

ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАМН УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГОЛОТА ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА

УДК 616-008.9-053.31/36-07:575.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ СПАДКОВИХ ХВОРОБ ОБМІНУ
РЕЧОВИН У НОВОНАРОДЖЕНИХ І ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ**

228 «Педіатрія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Т.В. Голота

Науковий керівник: Знаменська Тетяна Костянтинівна, член-кор. НАМН
України, доктор медичних наук, професор

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Голота Т.В. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей першого року життя. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 Педіатрія – ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», Київ, 2024.

Мета дисертаційної роботи – оптимізувати діагностику спадкових хвороб обміну речовин (СХОР) у новонароджених і дітей першого року життя шляхом визначення референтних інтервалів – маркерів СХОР, проведення клініко-лабораторних, біохімічних зіставлень, розробкою алгоритму медико-діагностичного супроводу.

Дисертаційна робота виконувалась згідно плану наукових досліджень ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» – «Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей першого року життя». Робота є фрагментом науково-дослідної роботи: «Розробити систему медико-соціального супроводу новонароджених з метаболічними захворюваннями на тлі перинатальної патології» (державний реєстраційний номер: 0120U100383).

Здоров'я дитячого населення відображає рівень соціально-економічного розвитку держави та якість надання медичної допомоги. Пріоритетним напрямком в сучасній системі охорони здоров'я є забезпечення гармонійного та повноцінного розвитку дітей. У більшості розвинутих країн світу важливою стратегією в сфері охорони здоров'я є застосування сучасних скринінгових технологій, які надають можливість суттєво знизити рівень смертності немовлят й дитячої інвалідності. В Україні поточний рівень дитячої смертності становить 5,975 померлих на 1000 живонароджених [1]. На жаль, даний показник у декілька разів перевищує аналогічний у країнах Європейського Союзу, де вже упродовж двох десятиріч впроваджено масове обстеження новонароджених з метою виявлення СХОР [2].

Своєчасне виявлення СХОР та призначення специфічної патогенетичної терапії може значно покращити прогноз щодо розвитку ускладнень та віддалених наслідків. Тому впровадження розширеного неонатального скринінгу (РНС) є одним із перспективних напрямків перинатальної медицини. Однак, незважаючи на практичні кроки запровадження скринінгу на метаболічні порушення у новонароджених, необхідно відзначити, що багато аспектів цієї проблеми залишаються нез'ясованими.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню основного наукового завдання, яке полягало у встановленні граничних рівнів концентрацій маркерних аналітів 31 СХОР для когорти українських дітей шляхом створення загальної бази даних. До числа актуальних завдань належали зіставлення граничних рівнів концентрацій маркерних аналітів 31 СХОР для доношених і передчасно народжених дітей, зіставлення граничних рівнів концентрацій маркерних аналітів 31 СХОР у групі передчасно народжених дітей в залежності від маси тіла, удосконалення методики забору капілярної крові в новонароджених для проведення раннього неонатального скринінгу, розробка та впровадження клініко-діагностичного алгоритму і CHEKLIST медичного супроводу новонароджених із підозрою на СХОР.

Таким чином, необхідним є проведення обстежень, спрямованих на оптимізацію ранньої діагностики, адекватного завчасного лікування та ефективних профілактично-реабілітаційних заходів стосовно СХОР. Всі ці питання визначають актуальність даної роботи, її мету і завдання.

Робота виконувалась у 3-х напрямках й у 4 етапи. Основні напрямки дисертаційної роботи:

I – аналіз показників, які характеризують стан здоров'я новонароджених ретроспективно за період 2016-2022 р. та вивчення основних питань щодо діагностики СХОР у світі та ситуації із проведенням РНС на СХОР в Україні;

II – створення загальної бази даних для розрахунку межових рівнів концентрацій маркерних сполук СХОР для української когорти дітей з метою зниження кількості хибних результатів вимірювань. Проспективне дослідження клініко-лабораторних даних,

розробка та впровадження медичної форми для використання міждисциплінарною командою лікарів при інтерпретації результатів уточнюючих досліджень новонароджених із підозрою на СХОР;

III – удосконалення методики забору капілярної крові в новонароджених при проведенні РНС, доповнення реєстру дітей зі СХОР, виявленими при проведенні РНС.

Перший етап дисертаційного дослідження включав аналіз сучасної науково-медичної літератури, патентно-інформаційний пошук, системний огляд та аналіз електронних баз даних щодо проблем та перспектив проведення РНС новонародженим дітям на СХОР. Було вивчено сучасний стан проблеми діагностики СХОР у світі, проаналізована ситуація із проведенням РНС в Україні із застосуванням сучасних технологій та перспективи діагностики; враховані клінічні особливості перебігу СХОР у новонароджених і немовлят. Також вивчено показники стану здоров'я новонароджених і дітей в Україні, проаналізовано клінічні маски СХОР у новонароджених та немовлят у станах компенсації та декомпенсації.

На другому етапі визначено мету та завдання, об'єкт та предмет дослідження, обрано методи обстеження. Ретроспективно селективно в роботу було відібрано 399 дітей, що відповідали критеріям включення. Критеріями включення в дослідження були: діти, народжені впродовж 2020-2022 рр. в ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», гестаційний вік (ГВ) 26-42 тижні; неонатальний період; отримання добровільної інформованої згоди від батьків/опікунів пацієнта брати участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: двійні, трійні, народжені в стаціонарі, ГВ < 26 тижнів; вроджені вади розвитку (ВВР), некротизуючий ентероколіт, сепсис; відмова батьків/опікунів від участі дитини у дослідженні.

Було сформовано досліджувані групи: I групу склали 339 практично здорових доношених дітей з масою тіла при народженні >2500 г (85% досліджених новонароджених), у II групу увійшли 60 передчасно народжених дітей. Залежно від маси тіла передчасно народжені діти розподілялась на 2 підгрупи. До ІА підгрупи увійшло 39

немовлят з малою масою тіла при народженні (ММТ, 1500-2499 г), до ІІБ групи – 21 дитина з дуже малою масою тіла при народженні (ДММТ, ≤ 1499 г).

Забір зразків крові на тест-картки для проведення розширеного неонатального скринінгу здійснювався у доношених дітей на 48-72 годині життя, та на 7-11 добу у передчасно народжених. Усім дітям було проведено біохімічний аналіз 77 лабораторних аналітів 31 СХОР. Також було проведено клініко-лабораторне зіставлення результатів аналізів обстежених немовлят.

Оскільки на сьогоднішній день відсутні чіткі межі значень маркерних речовин СХОР для українських дітей, завданням етапу було визначити референтні інтервали показників порушень обміну речовин у практично здорових новонароджених. РНС є скринінговою програмою, тому референтний інтервал аналіту включав від 2,5 до 97,5 перцентилі практично здорової популяції відповідно до рекомендацій Міжнародної федерації клінічної хімії (МФКХ).

На третьому етапі дослідження була удосконалена методика забору капілярної крові для проведення РНС в новонароджених, доповнено реєстр дітей зі СХОР, розроблений алгоритм медичного супроводу у випадку позитивних результатів скринінгу.

На четвертому етапі дослідження на основі отриманих результатів було розроблено медичну форму CHECKLIST – направлення на уточнюючу лабораторну діагностику СХОР у новонароджених та дітей раннього віку для закладів охорони здоров'я.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні (тандемна мас-спектрометрія), лабораторні та статистичні.

Отримані дані були проаналізовані за допомогою стандартних методів описової статистики. Закон розподілу даних відрізнявся від нормального, тому для представлення кількісних показників були визначені: медіана (Me) та міжквартильний інтервал (QI-QIII). Для порівняння показників було використано критерій Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна ($p < 0.05$). Для відбору показників які значуще пов'язані було використано множинність порівнянь за методом FDR (англ. False Delivery Rate). В зв'язку з наявністю багатьох параметрів, була використана корекція р-значення

по методу Беньяміна-Хохберга. Удосконалений метод Беньяміна-Йекутілі був застосований для порівняння показників РНС між I і II групами.

В результаті виконання дисертаційного дослідження вперше встановлено референтні інтервали 77 діагностичних аналітів 31 СХОР для когорти українських дітей, які знаходились в діапазоні від 2,5 до 97,5 перцентилі для кожного показника серед здорових дітей. Встановлено, що значення 39 показників серед груп обстежених дітей залежать від маси тіла ($p < 0.001$).

У 38 передчасно народжених дітей (63,3%) була необхідність проведення ре-тестів. Крім того, у групі передчасно народжених дітей з ДММТ відхилення діагностичних аналітів відмічалось по 26 аналітам СХОР (34%), проти 20 діагностичних аналітів СХОР (26%) у дітей з ММТ. Встановлені закономірності показників СХОР потребували ре-тесту та удосконалення методики забору капілярної крові на тест-картки у новонароджених дітей для проведення РНС.

Враховуючи вірогідну відмінність показників референтних інтервалів по зазначеним аналітам (від $p < 0.001$ до $p < 0.0001$) у передчасно народжених дітей від доношених новонароджених доцільно розробити референтні інтервали безпосередньо для передчасно народжених дітей, що є предметом подальших досліджень.

Найчастіше діагностована відмінність аналітів: C18:2/C16, C14:1/C16, C5/C8 IS, C18:1/C16, C5/C3, які потенційно відповідають за порушення обміну жирних кислот та органічні ацидурії. При порівнянні зі здоровими дітьми медіана C18:2/C16 становила 0.193, медіана C14:1/C16 – 0.063, при $p < 0.001$. Медіана C5/C8 IS у I групі дітей становить 0.622, що в 1,5 рази нижче за медіану цього показника у ІІА групі та в 4 рази нижче за Ме даного аналіту в ІІБ групі, при $p < 0.001$. Медіана C18:1/C16 у здорових дітей становить 0.882, що 1,6 рази нижче за медіану цього показника у ІІА групі та в 2,7 рази нижче за Ме даного аналіту в ІІБ групі, при $p < 0.001$. Медіана C5/C3 у I групі дітей становить 0.076, що в 1,6 рази нижче за медіану цього показника у ІІА групі та в 3 рази нижче за Ме даного аналіту в ІІБ групі, при $p < 0.001$.

Встановлено відхилення у дітей з ДММТ, що стосувалися таких показників: C18:2/C16 у 90,5% випадків, Ме даного аналіта становила 1.162 проти медіани C18:2/C16 – 0.534 у групі дітей з ММТ, при $p < 0.001$. Аналіт C14:1/C16 відхилявся у 71,4%, медіана даного показника становила 0.145 у групі дітей з ДММТ проти медіани C14:1/C16 – 0.079 у дітей з ММТ, при $p < 0.001$. Відхилення C5/C8 IS відмічалось у 71,4%, медіана становила 2.501 у дітей з ДММТ проти медіани C5/C8 IS – 1.05 у групі з ММТ, при $p < 0.001$. Зрушення C18:1/C16 встановлено у 61,9 % випадків, медіана даного показника становила 2.406 у дітей з ДММТ проти медіани C18:1/C16 – 1.421 у дітей з ММТ, при $p < 0.001$. Показник C18:2/C16 IS відхилявся у 47,6%, медіана аналіта була 0.894 у групі з ДММТ проти медіани C18:2/C16 IS – 0.864 у групі з ММТ, при $p < 0.001$. C5/C3 відхилявся у 42,9%, при чому медіана складала 0.277 у дітей з ДММТ проти медіани C5/C3 – 0.127 у дітей з ММТ, при $p < 0.001$. Відхилення зазначених аналітів можуть свідчити про порушення обміну жирних кислот та органічні ацидурії.

Під час проведення неонатального скринінгу кожен третій зразок (120 випадків забору капілярної крові на тест-картки) був відбракований на преаналітичному етапі. Крім того, встановлені закономірності у передчасно народжених дітей були підґрунтям доповнення методики забору капілярної крові на тест-картки під час проведення РНС.

Розроблений і впроваджений клініко-діагностичний алгоритм і CHEKLIST медичного супроводу новонароджених із підозрою на СХОР дозволив при отриманні позитивних результатів скоротити терміни діагностичного пошуку СХОР з 3 до 1 місяця.

Впровадження результатів дисертаційної роботи дозволить покращити якість ранньої діагностики СХОР, своєчасно призначати уточнюючу діагностику та необхідне лікування.

Ключові слова: неонатальний скринінг, спадкові хвороби обміну речовин, новонароджені, діти, передчасно народжені.

ANNOTATION

Holota T.V. Optimizing the diagnosis of hereditary metabolic diseases in newborns and children in the first year of life. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (PhD) in the Field of study 22 Health care, Program Subject Area 228 Pediatrics – SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2024.

The dissertation aims to optimize the diagnosis of hereditary metabolic diseases (HMDs) in newborns and infants during their first year of life. This will be achieved by establishing reference intervals for HMD markers, conducting clinical-laboratory and biochemical comparisons, and creating an algorithm to support medical-diagnostic procedures.

The dissertation was carried out according to the scientific research plan of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» – «Optimization of diagnosis of HMDs in newborns and children of the first year of life». The work is a fragment of the research work: «To develop a system of medical and social support for newborns with metabolic diseases on the background of perinatal pathology» (state registration number: 0120U100383).

The child population's health reflects the country's socio-economic development level and the quality of medical care. The modern health care system's main priority is to ensure children's harmonious development. In most developed countries, an important healthcare strategy is the application of modern screening technologies. These allow to reduce the level of infant mortality and child disability significantly. In Ukraine, the current level of child mortality is 5.975 deaths per 1000 live births [1]. Unfortunately, this is several times higher

than in the EU countries, where screening to reveal hereditary metabolic diseases (HMDs) in newborns has been implemented for two decades [2].

Timely diagnosis of HMDs and prescription of specific pathogenetic therapy can significantly improve the prognosis of the development of complications and long-term consequences. Thus, the introduction of expanded neonatal screening (ENS) is one of the promising directions of perinatal medicine. Despite practical steps introduced to the newborn screening for metabolic disorders, it should be noted that many aspects remain unclear.

The dissertation is devoted to the solution of the main scientific task, which was to establish the limit levels of concentrations of marker analytes of 31 HMDs for a cohort of Ukrainian children by creating a common database. Current tasks included comparing the limit levels of concentrations of marker analytes 31 HNDs for full-term and premature children, comparison of the limit levels of concentrations of marker analytes 31 HMDs in the group of premature children depending on body weight, improving the technique of taking capillary blood from newborns for early neonatal screening, development and implementation of a clinical diagnostic algorithm and CHECKLIST for medical support of newborns with suspicion of HMDs.

Thus, it is necessary to carry out examinations aimed at optimizing early diagnosis, adequate early treatment and effective preventive and rehabilitation measures for HMDs. All these questions determine the relevance of this work, its purpose and tasks.

There were 3 directions and 4 steps in this study. The main directions of the work include:

I – analysis of indicators that characterize the state of health of newborns retrospectively for the period 2016-2022 and study of the main issues regarding the diagnosis of HMDs in the world and the situation with conducting ENS of HMDs in Ukraine;

II – creation of a common database for calculating the threshold levels of concentrations of HMD marker compounds for the Ukrainian cohort of children to reduce the number of false measurement results. Prospective study of clinical and laboratory data, development

and implementation of a medical form for use by an interdisciplinary team of doctors in the interpretation of the results of clarifying studies of newborns with suspicion of HMDs;

III – improvement of the technique of taking capillary blood from newborns during ENS, supplementing the registry of children with HMDs detected during ENS.

The first step included an analysis of modern scientific and medical literature, a patent information search, a systematic review, and an analysis of electronic databases regarding the problems and prospects of conducting ENS for newborns on the HMDs. In order to achieve the goal, the current state of the problem of diagnosis of HMDs in the world was studied, and the situation with conducting ENS in Ukraine, modern technologies, and prospects of diagnosis were analyzed. The clinical features of the course of HMDs in newborns and infants are taken into account. Indicators of the state of health of newborns and children in Ukraine were also studied, and clinical masks of HMDs in newborns and infants in compensation and decompensation states were analyzed.

In the second step, the goal and task, the object and subject of the research were determined, and the research methods were chosen. Retrospectively, 399 children who met the inclusion criteria were selected for the study. The criteria for inclusion in the study were: newborns during 2020-2022 at the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», gestational age (GA) 26-42 weeks; neonatal period; obtaining voluntary informed consent from the patient's parents/guardians to participate in the study. Exclusion criteria from the study: twins, triplets, born in a hospital, GA<26 weeks; congenital malformations, necrotizing enterocolitis, sepsis; refusal of parents/guardians to participate in the study.

The second stage of the work involved the formation of research groups: the first (I) group consisted of 339 practically healthy full-term children with a birth weight of >2500 g, which corresponded to 85% of the studied newborns, the second (II) group included 60 preterm babies. Depending on body weight, newborns were divided into 2 subgroups. The

IIA subgroup included 39 babies with low birth weight (LBW, 1500-2499 g), and the IIB group – 21 children with very low birth weight (VLBW, ≤ 1499 g).

During neonatal screening, blood samples were taken on test cards at 48-72 hours of life for full-term babies and at 7-11 days for premature babies. All children underwent a biochemical analysis of 77 laboratory analytes of 31 HMDs. A clinical and laboratory comparison of the test results of the examined infants was also carried out.

Since today there are no clear limits on the values of the marker substances of HMDs for Ukrainian children, the task of the stage was to determine the reference intervals of indicators of metabolic disorders in practically healthy newborns. ENS is a screening program, so the analyte reference interval included the 2.5 to 97.5 percentiles of a practically healthy population by the recommendations of the International Federation of Clinical Chemistry (IFCCH).

At the third stage of the study, the capillary blood sampling technique for conducting ENS in newborns was improved, the registry of children with HMDs was added, and an algorithm for medical support in case of positive screening results was developed.

At the fourth stage of the research, based on the obtained results, a CHECKLIST medical form was developed – a referral for clarifying laboratory diagnoses of HMDs in newborns and young children for healthcare institutions.

Research methods were clinical, biochemical (tandem mass spectrometry), laboratory, and statistical.

The obtained data were analyzed using standard methods of descriptive statistics. The distribution law of the data differed from the normal one. Therefore, the median (Me) and the interquartile range (QI-QIII) were determined to represent quantitative indicators. The Kruskal-Wallis test was used to compare indicators, and posterior comparisons were performed using Dunn's test ($p < 0.05$). Multiple comparisons using the FDR (False Delivery Rate) method were used to select significantly related indicators. Due to many parameters,

p-value correction was used according to the Benjamin-Hochberg method. The improved Benyamin-Yekutili method was used to compare ENS indicators between groups I and I.

As a result of the dissertation research, the reference intervals of 77 diagnostic analytes of 31 HMDs for a cohort of Ukrainian children were established for the first time, ranging from 2.5 to 97.5 percentiles for each indicator among healthy children. It was established that the values of 39 indicators among groups of examined children depend on body weight ($p<0.001$).

Thirty-eight prematurely born children (63.3%) need retested retests. In addition, in the group of premature babies with VLBW, the deviation of diagnostic analytes was noted for 26 HMD analytes (34%) against 20 HMD diagnostic analytes (26%) in children with LBW. The established regularities of HMDs indicators required a re-test and improvement of the technique of taking capillary blood on test cards from newborn children for ENS.

Considering the likely difference in the indicators of the reference intervals for the specified analytes (from $p<0.001$ to $p<0.0001$) in premature babies from full-term newborns, it is advisable to develop reference intervals directly for premature babies, which is the subject of further research.

The most frequently diagnosed analyte differences are C18:2/C16, C14:1/C16, C5/C8 IS, C18:1/C16, and C5/C3, potentially responsible for fatty acids disorders and organic acidurias. Compared with healthy children, the median C18:2/C16 was 0.193; the median C14:1/C16 was 0.063, $p<0.001$. The median C5/C8 IS in the I group of children was 0.622, 1.5 times lower than the median of this indicator in the IIA group and four times lower than the median of the given analyte in the IIB group, $p<0.001$. The median C18:1/C16 in healthy children was 0.882, 1.6 times lower than the median of this indicator in the IIA group and 2.7 times lower than the median of the given analyte in the IIB group, $p<0.001$. The median C5/C3 in the I group of children was 0.076, 1.6 times lower than the median of this indicator in the IIA group and three times lower than the median of the given analyte in the IIB group, $p<0.001$.

Deviations were found in children with VLBW, which related to the following indicators: C18:2/C16 in 90.5% of cases, the median (Me) of this analyte was 1.162 against the median C18:2/C16 – 0.534 in the group of children with LBW, $p < 0.001$. Analyte C14:1/C16 deviated in 71.4%; the median of this indicator was 0.145 in the group of children with VLBW versus the median C14:1/C16 – 0.079 in children with LBW, $p < 0.001$. The deviation of C5/C8 IS was 71.4%; the median was 2.501 in children with VLBW versus the median C5/C8 IS – 1.05 in the group with LBW, $p < 0.001$. The C18:1/C16 shift was established in 61.9% of cases; the median of this indicator was 2.406 in children with VLBW versus the median C18:1/C16 – 1.421 in children with LBW, $p < 0.001$. The C18:2/C16 IS indicator deviated by 47.6%; the median of the analyte was 0.894 in the VLBW group versus the C18:2/C16 IS median – 0.864 in the LBW group, $p < 0.001$. C5/C3 deviated in 42.9%, while the median was 0.277 in children with VLBW versus the median C5/C3 – 0.127 in children with LBW, $p < 0.001$. Abnormalities of these analytes may indicate disturbances in the metabolism of fatty acids and organic acidurias.

Every third sample (120 cases of capillary blood sampling on test cards) was rejected during neonatal screening at the preanalytical stage. In addition, the established regularities in premature babies were the basis for supplementing the technique of taking capillary blood on test cards during ENS.

The developed and implemented clinical-diagnostic algorithm and CHECKLIST for medical support of newborns with suspicion of HMDs made it possible to reduce the period of diagnostic search for HMDs from 3 to 1 month if positive results were obtained.

Implementing the dissertation's results will improve the quality of early diagnosis of HMDs, timely appointment of clarifying diagnoses, and necessary treatment.

Keywords: neonatal screening, hereditary metabolic diseases, newborns, children, preterm babies.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Антипкін ЮГ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Анцупова ВВ, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих метаболічних декомпенсованих станів у новонароджених зі спадковими хворобами обміну. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(3,33):64–73. doi: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.2.

(Здобувачем проведено пошук літературних джерел, аналітична обробка матеріалів, оформлення та підготовка статті до публікації).

2. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2,36):19–28. doi: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2.

(Здобувачем проведено пошук літературних джерел, аналітична обробка матеріалів, оформлення та підготовка статті до публікації).

3. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ, Каспрук ОВ. Якість сухих плям крові – невід’ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4,38):77-86. doi: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9.

(Здобувачеві належить збір, обробка матеріалу, підготовка статті до публікації).

4. Holota T, Kryvosheiva V, PokhylkoV, Vorobiova O. Differential diagnostics of inherited metabolic disorders in newborns. Wiadomosci Lekarskie, Official journal of the

Polish Medical Association. 2020;23(6):1211-1217. doi: 10.36740/WLek202006125.

(Здобувачем проведено пошук літературних джерел, аналітична обробка матеріалів, оформлення та підготовка статті до публікації).

5. Znamenska T, Vorobiova O, Holota T, Marushko Y, Pokhylko V. The importance of carnitine and its metabolism in newborn: literature review and clinical case. Emergency medical service. 2021;8(2):100-104. doi: 10.36740/EmeMS202102107.

(Здобувачеві належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).

6. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ. Особливості розширеного скринінгу на спадкові хвороби обміну речовин у передчасно народжених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(3,41):5-16. doi 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.1.

(Здобувачеві належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).

7. Знаменська ТК, Голота ТВ. Стан діагностичних маркерів спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених: аналіз попередніх результатів неонатального скринінгу в Україні. Сучасна педіатрія. 2023;7(135):16-22. doi 10.15574/SP.2023.135.16.

(Здобувачеві належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).

8. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Ластівка ІВ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Обод МВ, Самойленко ІГ, Давидюк В, Марушко ЮВ, Похилько ВІ, Кирилова ЛГ, Нікуліна ЛІ, Швейкіна ВБ, Мірошников ОО, Юзва ОО, Зброжик ЄВ, Голюк К. Оновлені клінічні протоколи зі спадкових порушень обміну жирних кислот: зведені дані з міжнародних клінічних настанов. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(1,47):60-87. doi 10.24061/2413-

4260.XIII.1.47.2023.9.

(Здобувачеві належить збір, аналіз матеріалу та підготовка статті до публікації).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

9. Воробйова ОВ, Голота ТВ, Кремезна АВ «Тактика ведення новонароджених в період метаболічної декомпенсації при спадкових хворобах обміну речовин» Колективна монографія за загальною редакцією проф. Ждана В.М., та проф.. Голованової І.А. «Громадське здоров'я в Україні: реалії. Тенденції та перспективи» Полтава, 2020; 206-214.

10. Знаменська ТВ, Воробйова ОВ, Голота ТВ. Чек-лист направлення на уточнюючу лабораторну діагностику спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених та дітей раннього віку. Авторське право на твір № 99087 від 17 серпня 2020 р.

11. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. Удосконалення підходів до проведення розширеного скринінгу на спадкові хвороби обміну речовин у передчасно народжених дітей. Авторське право на твір № 114322 від 19.08.2022р.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

12. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. «Невідкладні заходи при розвитку некомпенсованих станів у новонароджених при спадкових хворобах обміну речовин». Усна доповідь представлена на: IX Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої анестезіології та інтенсивної терапії» (м.Київ,19-20 березня 2020).

13. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ, Власов ОО «Неонатальний скринінг: нагальна проблема в Україні». Усна доповідь представлена на: Всеукраїнській науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю II Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика «Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і

перспективи» присвяченій 100-річчю Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, 27-28 листопада 2020).

14. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. «Впровадження інноваційного пристрою VAMS MITRA у програму розширеного неонатального скринінгу в Україні». Усна доповідь представлена на: Науково-практичній конференції «Сучасні підходи до медичної допомоги новонародженим груп високого ризику», Асоціація неонатологів України (м. Київ, 01 липня 2021).

15. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. «Вплив парентерального харчування на інтерпретацію результатів розширеного неонатального скринінгу». Усна доповідь представлена на: XV Конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 12-13 жовтня 2021).

16. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. «Спадкові хвороби обміну речовин нові підходи діагностики в Україні». Усна доповідь представлена на: I Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти» (м. Львів, 19-20 жовтня 2021).

17. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. «Удосконалення якості проведення розширеного неонатального скринінгу». Усна доповідь представлена на: XI Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину» (м. Вінниця, 12-13 листопада 2021).

18. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. «Неонатальна гіперамоніємія як маркер спадкових хвороб обміну речовин». Усна доповідь представлена на Науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим в умовах

регіоналізації перинатальної служби» присвяченій 100-річчю Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, 26-27 листопада 2021).

19. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. Лекція 1: «Диференційна діагностика метаболічних порушень в інтенсивній терапії новонароджених. Розбір клінічних випадків». Лекція 2: «Невідкладна терапія декомпенсованих станів СХОР». Триденний семінар-тренінг «Практичне впровадження сучасних рекомендацій медичного супроводу новонароджених», ДУ «ШІАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», Асоціація неонатологів України, Дитячий Фонд ООН (ЮНІСЕФ) (м. Краматорськ, 3-5 грудня 2021).

20. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. «Шляхи удосконалення ранньої діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених». Усна доповідь представлена на: Науково-практичній конференції «Організація медичної допомоги новонародженим в Україні в умовах сучасних викликів», Асоціація неонатологів України (м. Київ, 17 грудня 2021).

21. Znamenska T, Vorobiova O, Holota T, Kryvosheieva V. «Analysis of acylcarnitine profile in newborns based on the results of expanded neonatal screening». The 9th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (Barcelona, Spain (e-Poster: 822), 7-11 October 2022).

22. Znamenska T, Vorobiova O, Holota T, Kryvosheieva V. «Phenotype of galactosemia in infants». 12th UENPS Congress 2022 Everyday Practical Challenges in Neonatology (Poland, Krakow, (e-Poster), 2-4 September 2022).

23. IV Полтавські перинатальні перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Здоров'я жінки та дитини: нові виклики сьогодення та можливості» присвячені 10-річчю роботи Перинатального центру КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» (м. Полтава, 18-19 листопада 2022).

24. Знаменська ТК, Голота ТВ. «Діагностика спадкових хвороб обміну речовин в перинатальному періоді». Усна доповідь на науково-практичній конференції "ІРІР-2023" присвяченій пам'яті В.Г. Майданника (м. Київ, 19-20 квітня 2023).

25. Знаменська ТК, Швейкіна ВБ, Голота ТВ. «Роль Центру катamnестичного спостереження в послугах раннього втручання». Усна доповідь представлена на конференції УАДІ «Медико-соціальна реабілітація дітей з обмеженням життєдіяльності» (м. Київ, 20-21 вересня 2023).

26. Знаменська ТК, Голота ТВ. «Попередній аналіз діагностичних маркерів спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених за результатами розширеного неонатального скринінгу в Україні» Усна доповідь представлена на: Конференції молодих вчених ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» присвячена 30-річчю НАМН України (м. Київ, 10 жовтня 2023).

27. Знаменська ТК, Голота ТВ. «Попередній аналіз діагностичних маркерів спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених за результатами розширеного неонатального скринінгу в Україні». Усна доповідь представлена на: V Полтавських перинатальних читаннях ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення» (м. Полтава, 17-18 листопада 2023).

28. Знаменська ТК, Голота ТВ. «Стан дітей народжених після застосування методів ДРТ». Усна доповідь представлена на: XIII засіданні Української спілки ембріологів «Ембріологія - сучасний стан та пріоритетні напрямки розвитку» (м. Київ, 21 жовтня 2023).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ	23
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1 ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПРОВЕДЕННЯ РОЗШИРЕНОГО НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНІНГУ (РНС) НОВОНАРОДЖЕНИМ ДІТЯМ НА СПАДКОВІ ХВОРОБИ ОБМІНУ РЕЧОВИН (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	35
1.1 Загальні питання діагностики СХОР у дітей.....	35
1.1.1 Сучасний стан проблеми діагностики СХОР у світі.....	35
1.1.2 Ситуація із проведенням розширеного неонатального скринінгу новонародженим дітям в Україні	39
1.1.3 Сучасні методи проведення РНС.....	41
1.1.4 Перспективи розширеного неонатального скринінгу.....	43
1.2 Клінічні особливості перебігу СХОР у новонароджених і немовлят.....	45
1.2.1 Показники стану здоров'я новонароджених і дітей в Україні.....	45
1.2.2 Клінічні маски СХОР у новонароджених та немовлят в станах компенсації та декомпенсації	48
1.2.3 Особливості РНС в передчасно народжених дітей.....	58
Висновки до розділу 1.....	65
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	67
2.1 Загальна організація і дизайн дослідження	68
2.2 Стандартні клінічні та лабораторні методи дослідження	72
2.2.1 Техніка забору крові у новонароджених для РНС.....	74
2.2.2 Оцінка якості та характеристики біологічного матеріалу – висушених плям крові на фільтрувальному папері	76

2.3 Статистичні методи і статистичний аналіз отриманих результатів дослідження	78
2.4 Дотримання вимог біоетики.....	80
РОЗДІЛ 3 ВИЗНАЧЕННЯ РЕФЕРЕНТНИХ ІНТЕРВАЛІВ ДІАГНОСТИЧНИХ АНАЛІТІВ СХОР ДЛЯ КОГОРТИ УКРАЇНСЬКИХ ДІТЕЙ.....	81
3.1 Клінічна характеристика обстежених груп дітей.....	81
3.2 Типові помилки при відборі зразків крові, вплив на результати РНС і шляхи їх уникнення.....	84
3.3 Визначення референтних інтервалів діагностичних аналітів СХОР для когорти українських дітей.....	89
Висновки до розділу 3.....	92
РОЗДІЛ 4 БІОХІМІЧНЕ ЗІСТАВЛЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ АНАЛІТІВ СХОР В ОБСТЕЖЕНИХ ГРУПАХ ДІТЕЙ.....	93
4.1 Біохімічне зіставлення граничних рівнів концентрацій маркерних аналітів 31 СХОР для доношених і передчасно народжених дітей.....	93
4.2 Вплив маси тіла дитини при народженні на значення діагностичних аналітів СХОР	99
Висновки до розділу 4.....	103
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ДІАГНОСТИЧНИХ МАРКЕРІВ СХОР В ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ.....	104
5.1 Особливості лабораторних аналітів СХОР у дітей з ММТ.....	105
5.2 Особливості лабораторних аналітів СХОР у дітей з ДММТ.....	110
5.3 Біохімічне зіставлення діагностичних аналітів СХОР за результатами РНС у передчасно народжених.....	116
Висновки до розділу 5.....	117

РОЗДІЛ 6 Систематизація отриманих даних для організації медичного супроводу дітей.....	118
6.1 Систематизація даних для диференційної діагностики СХОР...	118
6.2 Алгоритм медико-діагностичного супроводу дітей із підозрою на СХОР.....	122
Висновки до розділу 6.....	125
ВИСНОВКИ.....	126
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	128
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	132
Додаток А Список публікацій здобувача за темою дисертації і відомості про апробацію результатів дисертації.....	151
Додаток Б Рекомендована уніфікована скринінгова панель: основні та додаткові захворювання.....	156
Додаток В Інструкція з відбору крові на тест-картку.....	160
Додаток Г Перелік маркерних аналітів – ацилкарнітинів СХОР.....	161
Додаток Д. Перелік СХОР, включених до панелі РНС.....	162
Додаток Е Референтні інтервали діагностичних аналітів СХОР.....	164
Додаток Є Впровадження в практику.....	166

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГС	адреногенітальний синдром
АР	аніонна різниця
АК	амінокислоти
АС	ацилкарнітини
AFLP	антифосфоліпідний синдром
GAL	галактоземія
GALT	галактозо-1-фосфат уридилтрансфераза
ГРВІ	гострі респіраторні інфекції
ЕЕ	епілептична енцефалопатія
ЕЕГ	електроенцефалографія
ІПАГ	Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
КОС	кисотно-основний стан
МА	метаболічний ацидоз
ПМЗ	природжені метаболічні захворювання
ПГ	природжений гіпотиреоз
РНС	розширений неонатальний скринінг
СХОР	спадкові хвороби обміну речовин
ТМС	тандемна мас-спектрометрія
ФПН	фетоплацентарна недостатність
ЦНС	центральна нервова система
17–ОНР	17-гідроксипрогестерон
СН	вроджений гіпотиреоз
T ₄	тироксин
TREC	(T-cell receptor excision circles), кола висічення рецепторів Т-клітин
ТТГ	тиреотропний гормон
МСТ	масла середньоланцюгових тригліцеридів
MCAD	дефіцит ацил–коензим А дегідрогеназ жирних кислот з середнімвуглецевим ланцюгом
FAODs	порушення обміну жирних кислот
CACTD	дефіцит карнітин-ацилкарнітин транслокази
CPT I	недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу I
CPT II	недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу II
LCHADD	дефіцит гідрокси-ацил–КоА-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом
CUD	дефект захоплення карнітину

VLCADD	дефіцит ацил-КоА дегідрогенази жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом
MCADD	дефіцит ацил-КоА дегідрогенази жирних кислот з середньою довжиною вуглецевого ланцюга
MADD	множинна недостатність ацил-КоА дегідрогеназ
ETF	електронно-транспортний флавопротеїн
ETF-QO	електонно-транспортний флавопротеїн-убіхінон оксидоредуктаза
MTP	мітохондріальний трифункціональний білок
SCAD	ацил-КоА дегідрогеназа жирних кислот з коротким вуглецевим ланцюгом
OCTN2	ко транспортер органічних катіонів та карнітину типу 2
FAT/CD36	мембранний рецептор транслокази жирних кислот
FABPpm	мембранно-асоційований білок, що зв'язує жирні кислоти
FATP1-6	сімейство транспортних білків жирних кислот (складається з шести членів)
CACT	карнітин-ацилкарнітин транслоказа
C0	вільний карнітин
Total	загальний
carnitine	карнітин
C2	ацетилкарнітин
C3	пропіонілкарнітин
C4	бутирилкарнітин
C4/C3	співвідношення бутирилкарнітин/пропіонілкарнітин
C4/C2	співвідношення бутирилкарнітин/ацетилкарнітин
C5	ізовалерилкарнітин
C5/C3	співвідношення ізовалерілкарнітин/пропіонілкарнітин
C5/C2	співвідношення ізовалерілкарнітин/ацетилкарнітин
C5DC	глутарилкарнітин
C6	гексаноїлкарнітин
C8	октаноїлкарнітин
C8:1	октеноїлкарнітин
C8/C2	співвідношення октаноїлкарнітин/ацетилкарнітин
C8/C5	співвідношення октаноїлкарнітин/ізовалерилкарнітин
C8/C10	співвідношення октаноїлкарнітин/деканойлкарнітин
C10	деканойлкарнітин
C10:1	деценоїлкарнітин

C12-OH	3-гідроксидедеканоїлкарнітин
C14	тетрадеканоїлкарнітин (міристоїлкарнітин)
C14:1	тетрадеценоїлкарнітин (міристолеїлкарнітин)
C14:2	тетрадекадієноїлкарнітин
C14:2/C14	співвідношення тетрадекадієноїлкарнітин/тетрадеканоїлкарнітин
C14:1/C16	співвідношення тетрадеценоїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин
C14:2/C16	співвідношення тетрадекадієноїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин
C14-OH	3-гідрокситетрадеканоїлкарнітин
C14:1-OH	3-гідрокситетрадеценоїлкарнітин
C16	пальмітоїлкарнітин
C16:1	пальмітолілкарнітин
C16/C2	співвідношення пальмітоїлкарнітин/ацетилкарнітин
C16-OH	3-гідроксипальмітоїлкарнітин
C16:1-OH	3-гідроксипальмітолеїнкарнітин
C16- OH/C16	співвідношення 3-гідроксипальмітоїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин
C18	стеарилкарнітин
C18:1	олеїлкарнітин
C18:2	лінолеїлкарнітин
C18:1/C2	співвідношення олеїлкарнітин/ацетилкарнітин
C18:1/C16	співвідношення олеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин
C18:2/C16	співвідношення лінолеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин
C18-OH	3-гідроксистеароїлкарнітин
C18:1-OH	3-гідроксиолеоїлкарнітин
C18:2-OH	3-гідроксилінолоїлкарнітин
ЖК	жирні кислоти
ВВС	вроджені вади серця
ГВ	гестаційний вік
ПМВ	постменструальний вік
МФКХ	Міжнародна федерація клінічної хімії
ІКЛС	Інституту клінічних та лабораторних стандартів
ПФР	постнатальний фізичний розвиток
ПСК	пляма сухої крові
СЦОЗ	спеціалізований центр орфанних захворювань

ВСТУП

Актуальність теми. Забезпечення здоров'я дітей залишається пріоритетним напрямком сучасної медицини. Важливою стратегією в сфері охорони здоров'я є впровадження сучасних скринінгових технологій, які надають можливість знизити рівень дитячої смертності та інвалідності. На жаль, в Україні рівень смертності новонароджених та дітей старшого віку в декілька разів перевищує аналогічний показник у країнах Європейського Союзу, де вже упродовж двох десятиріч впроваджено розширений неонатальний скринінг [3].

Розширений неонатальний скринінг (РНС) дозволяє виявити захворювання та розпочати лікування на безсимптомній стадії, чим попередити незворотне ураження нервової системи та інші важкі наслідки. Медичні, соціальні та економічні результати впровадження РНС у розвинутих країнах світу підтвердили його високу ефективність, що дозволяє розглядати РНС як ключовий інструмент щодо зниження рівня смертності новонароджених [4].

Впровадження РНС та надійне виявлення спадкових хвороб обміну речовин (СХОР) стало можливим завдяки використанню високопродуктивного аналітичного методу – тандемної мас-спектрометрії (ТМС), а також сучасних методів уточнюючої діагностики та молекулярно-генетичних досліджень.

СХОР належать до групи орфанних захворювань. Майже третина випадків смерті дітей першого року життя в Україні пов'язана з наявністю нерозпізнаного спадкового метаболічного захворювання, серед яких 10% «невизначених станів», 15% «станів, що виникають у перинатальний період», 8% «синдрому раптової смерті немовлят» [5]. Тяжкі порушення обміну речовин, в основі яких лежить різко знижена (менше 5% норми) або нульова активність певних ферментів, проявляються катастрофами

неонатального періоду на тлі швидкого накопичення субстратів та зростання дефіциту продуктів біохімічних реакцій, перебіг яких уповільнений чи заблокований.

Через відсутність клінічних симптомів у перші місяці та навіть роки життя наявність СХОР зазвичай не вдається встановити під час огляду новонароджених. Маніфестація захворювання залежить від ступеня зниження каталітичної активності ферменту і метаболічного навантаження на певні біохімічні ланки обміну речовин, такі як мітохондріальне окиснення вуглеводів чи жирних кислот, детоксикація аміаку при розпаді протеїнів і дезамінуванні амінокислот, синтез сечовини, обмін пуринів, піримідинів, стероїдів та ін. [6].

При низькому індексі клінічної підозри СХОР та відсутності належних клініко-лабораторних обстежень у дітей помилково діагностують гіпоксично-ішемічні енцефалопатії, внутрішньошлуночковий крововилив, сепсис, серцеву недостатність, кишкову непрохідність тощо. При цьому ретроспективні дослідження крові дітей, які померли на першому році життя, в 5-8% випадків демонструють зміни рівня амінокислот та ацилкарнітинів, що свідчить про наявність СХОР [7].

Тому впровадження РСН є одним із перспективних напрямків перинатальної медицини. Своєчасне виявлення метаболічних порушень та призначення специфічної патогенетичної терапії може значно покращити прогноз щодо розвитку ускладнень та віддалених наслідків.

Однак на сьогодні залишаються відкритими питання розширення переліку СХОР, забезпечення своєчасного медичного супроводу та лікування хворих. Відсутні статистичні дані щодо поширеності СХОР, включених до панелі РНС серед дітей України. До числа актуальних задач також належить систематизація отриманих даних за результатами РНС, необхідності проведення уточнюючої діагностики та визначення подальшого маршруту пацієнта при виникненні підозри на певне СХОР.

Це зумовлює необхідність проведення обстежень, спрямованих на оптимізацію ранньої діагностики, адекватного завчасного лікування та ефективних профілактично-

реабілітаційних заходів стосовно СХОР. Все вище викладене зумовлює необхідність та актуальність даної роботи, її мету та завдання.

Мета дослідження

Оптимізувати діагностику спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей першого року життя шляхом визначення референтних інтервалів – маркерів СХОР, проведення клініко-лабораторних, біохімічних зіставлень, та розробки алгоритму медико-діагностичного супроводу.

Завдання дослідження

1. Розробити граничні рівні концентрацій маркерних аналітів 31 СХОР для когорти українських дітей шляхом створення загальної бази даних.
2. Провести зіставлення граничних рівнів концентрацій маркерних аналітів 31 СХОР для доношених і передчасно народжених дітей.
3. Провести зіставлення граничних рівнів концентрацій маркерних аналітів 31 СХОР у групі передчасно народжених дітей в залежності від маси тіла.
4. Удосконалити методику забору капілярної крові в новонароджених для проведення раннього неонатального скринінгу.
5. Розробити та впровадити клініко-діагностичний алгоритм і CHECKLIST медичного супроводу новонароджених із підозрою на СХОР.

Об'єкт дослідження: спадкові хвороби обміну речовин за результатами розширеного неонатального скринінгу.

Предмет дослідження: діагностичні аналіти СХОР у новонароджених.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні (тандемна мас-спектрометрія), лабораторні та статистичні.

Матеріал та методи дослідження

Досліджувались новонароджені діти з моменту народження до 1-го року життя. Матеріалом дослідження були зразки сухих плям крові, у разі позитивних результатів неонатального скринінгу – плазма та сеча.

Дизайн дисертаційного дослідження включав 3 напрямки та 4 етапи:

I – аналіз показників, які характеризують стан здоров'я новонароджених ретроспективно за період 2016-2022 р. та вивчення основних питань щодо діагностики СХОР у світі та ситуації із проведенням РНС на СХОР в Україні;

II – створення загальної бази даних для розрахунку межових рівнів концентрацій маркерних сполук СХОР для української когорти дітей з метою зниження кількості хибних результатів вимірювань. Проспективне дослідження клініко-лабораторних даних, розробка та впровадження медичної форми для використання міждисциплінарною командою лікарів при інтерпретації результатів уточнюючих досліджень новонароджених із підозрою на СХОР.

III – удосконалення методики забору капілярної крові в новонароджених при проведенні РНС, доповнення реєстру дітей зі СХОР, виявленими при проведенні РНС.

Перший етап дисертаційного дослідження включав аналіз сучасної науково-медичної літератури, патентно-інформаційний пошук, системний огляд та аналіз електронних баз даних щодо проблем та перспектив проведення РНС новонародженим дітям на СХОР. Було вивчено сучасний стан проблеми діагностики СХОР у світі, проаналізована ситуація із проведенням РНС в Україні із застосуванням сучасних технологій та перспективи діагностики; враховані клінічні особливості перебігу СХОР у новонароджених і немовлят. Також вивчено показники стану здоров'я новонароджених і дітей в Україні, проаналізовано клінічні маски СХОР у новонароджених та немовлят у станах компенсації та декомпенсації.

На другому етапі визначено мету та завдання, об'єкт та предмет дослідження, обрано методи та обсяг обстеження. Ретроспективно селективно в роботу було відібрано 399 дітей, що відповідали критеріям включення. Критеріями включення в дослідження були: діти, народжені впродовж 2020-2022 рр. в ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», гестаційний вік (ГВ) 26-42 тижні; неонатальний період; отримання добровільної інформованої згоди від батьків/опікунів пацієнта брати

участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: двійні, трійні, народжені в стаціонарі, ГВ<26 тижнів; вроджені вади розвитку (ВВР), некротизуючий ентероколіт, сепсис; відмова батьків/опікунів від участі дитини у дослідженні.

Було сформовано досліджувані групи: І групу склали 339 практично здорових доношених дітей з масою тіла при народженні >2500 г (85% досліджених новонароджених), у ІІ групу увійшли 60 передчасно народжених дітей. Залежно від маси тіла передчасно народжені діти розподілялась на 2 підгрупи. До ІА підгрупи увійшло 39 немовлят з малою масою тіла при народженні (ММТ, 1500-2499 г), до ІБ групи – 21 дитина з дуже малою масою тіла при народженні (ДММТ, ≤1499 г).

Забір зразків крові на тест-картки для проведення розширеного неонатального скринінгу здійснювався у доношених дітей на 48-72 годині життя, та на 7-11 добу у передчасно народжених. Усім дітям було проведено біохімічний аналіз 77 лабораторних аналітів 31 СХОР. Також було проведено клініко-лабораторне зіставлення результатів аналізів обстежених немовлят.

Оскільки на сьогоднішній день відсутні чіткі межі значень маркерних речовин СХОР для українських дітей, завданням етапу було визначити референтні інтервали показників порушень обміну речовин у практично здорових новонароджених. РНС є скринінговою програмою, тому референтний інтервал аналіту включав від 2,5 до 97,5 перцентилі практично здорової популяції відповідно до рекомендацій Міжнародної федерації клінічної хімії (МФКХ).

На третьому етапі дослідження була удосконалена методика забору капілярної крові для проведення РНС в новонароджених, доповнено реєстр дітей зі СХОР, розроблений алгоритм медичного супроводу у випадку позитивних результатів скринінгу.

На четвертому етапі дослідження на основі отриманих результатів було розроблено медичну форму CHECKLIST – направлення на уточнюючу лабораторну

діагностику СХОР у новонароджених та дітей раннього віку для закладів охорони здоров'я.

Наукова новизна отриманих результатів

В результаті виконання дисертаційного дослідження вперше в Україні встановлено референтні інтервали 77 діагностичних аналітів 31 СХОР для когорти українських дітей. Як варіант норми визначений референтний інтервал діагностичних аналітів, що знаходились в діапазоні від 2,5 до 97,5 процентиля для кожного показника серед здорових дітей.

Вперше встановлено вірогідну відмінність показників референтних інтервалів діагностичних аналітів СХОР у передчасно народжених дітей від доношених новонароджених, що доводить доцільність розробки референтних інтервалів показників СХОР безпосередньо для української когорти передчасно народжених дітей. Дисертантом було підтверджено залежність рівня діагностичних аналітів СХОР від маси тіла при народженні.

На підставі аналізу типових помилок на преаналітичному етапі неонатального скринінгу здобувачем було удосконалено методику забору капілярної крові у новонароджених дітей на паперову тест-картку.

Вперше дисертантом розроблений і впроваджений у заклади охорони здоров'я України клініко-діагностичний алгоритм і CHECKLIST медичного супроводу новонароджених із підозрою на СХОР.

Особистий внесок здобувача

Виконана дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням та особистою працею автора. Автор самостійно виконав літературний та патентний пошук, та визначив напрямки дослідження. Разом з науковим керівником були сформульовані мета і завдання дослідження та розроблено дизайн його виконання. Дисертант самостійно набрав та проаналізував клінічний матеріал, особисто систематизував отримані результати, створив електронну базу даних для подальших

статистичних розрахунків, написав усі розділи дисертаційної роботи, підготував отримані дані до публікацій та виступів на конференціях. У публікаціях, написаних у співавторстві, дисертанту належить ідея видання, отримання й обробка результатів, написання і підготовка до друку рукописів. Співавтори робіт (науковий керівник, працівники відділення неонатології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України») надавали консультативну, методологічну й організаційну допомогу, а також брали участь у виконанні дослідження.

Апробація матеріалів дослідження

Основні положення та результати обговорювалися на:

- IX Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої анестезіології та інтенсивної терапії» (Київ, 2020);
- Всеукраїнській науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю II Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика «Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи» присвяченій 100-річчю Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, 2020);
- Науково-практичній конференції «Сучасні підходи до медичної допомоги новонародженим груп високого ризику» (Київ, 2021);
- XV Конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 2021);
- I Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти» (Львів, 2021);
- XI Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина» (Вінниця, 2021);
- Науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та

новонародженим в умовах регіоналізації перинатальної служби» присвячений 100-річчю Полтавського державного медичного університету (Полтава, 2021);

- Триденному семінар-тренінгу «Практичне впровадження сучасних рекомендацій медичного супроводу новонароджених» ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», Асоціація неонатологів України, Дитячий Фонд ООН (ЮНІСЕФ) (Краматорськ, 2021);
- Науково-практичній конференції «Організація медичної допомоги новонародженим в Україні в умовах сучасних викликів» (Київ, 2021);
- 9th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (Barcelona, 2022);
- 12th UENPS Congress 2022 Everyday Practical Challenges in Neonatology (Krakow, 2022);
- Науково-практичній конференції «ІРІР-2023» присвячений пам'яті В.Г. Майданника (Київ, 2023);
- Конференції УАДІ «Медико-соціальна реабілітація дітей з обмеженням життєдіяльності» (Київ, 2023).
- Конференції молодих вчених ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» присвячена 30-річчю НАМН України (Київ, 2023).
- V Полтавських перинатальних читаннях ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення» (Полтава, 2023);
- XIII засіданні Української спілки ембріологів «Ембріологія - сучасний стан та пріоритетні напрямки розвитку» (м. Київ, 2023).

Публікації за темою дисертації

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, з них – 7 статей у вітчизняних наукових фахових виданнях, які визначені МОН України та входять у наукометричні бази даних (усі цитуються у базі Scopus), 2 статті у зарубіжному

журналі, віднесеному до четвертої квартилі (цитується у базі Scopus), авторське право на твір – 2, колективна монографія – 1.

Зв'язок роботи з науковими темами

Дисертаційна робота виконувалась згідно плану наукових досліджень ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» – «Оптимізація діагностики СХОР у новонароджених і дітей першого року життя». Робота є фрагментом науково-дослідної роботи: «Розробити систему медико-соціального супроводу новонароджених з метаболічними захворюваннями на тлі перинатальної патології» (державний реєстраційний номер: 0120U100383; термін виконання: 01.2020-12.2022 рр.).

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 184 сторінках комп'ютерного тексту, з яких 105 сторінок займає основний текст. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, висновків, списку літератури і 7 додатків. Список використаних джерел літератури містить 150 найменувань. Роботу ілюстровано 15 таблицями і 8 рисунками.

Впровадження в практику

Результати дослідження впроваджено у роботу неонатальних відділень лікувальних закладів: ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», КНП «Перинатальний центр м. Києва», КНП «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради, КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР», КНП «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері та дитини», Вінницький обласний перинатальний центр КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова ВОР», КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства», КП «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради», КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР.

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПРОВЕДЕННЯ РОЗШИРЕНОГО НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНІНГУ НОВОНАРОДЖЕНИМ ДІТЯМ НА СПАДКОВІ ХВОРОБИ ОБМІНУ РЕЧОВИН (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Загальні питання діагностики СХОР у дітей

1.1.1 Сучасний стан проблеми діагностики СХОР у світі

Забезпечення здоров'я дітей залишається пріоритетним напрямком сучасної медицини. Важливою стратегією в сфері охорони здоров'я у більшості розвинутих країн світу є впровадження сучасних скринінгових технологій, які надають можливість знизити рівень дитячої смертності та інвалідності. На жаль, в Україні рівень смертності новонароджених та дітей старшого віку в декілька разів перевищує аналогічний показник у країнах Європейського Союзу, де вже упродовж десятиріч впроваджено розширений неонатальний скринінг [2].

Розширений неонатальний скринінг (РНС) – масове обстеження новонароджених щодо наявності в їх крові маркерів СХОР в ранньому постнатальному періоді, що дозволяє на безсимптомній стадії виявити захворювання, розпочати лікування та попередити незворотне ураження центральної нервової системи (ЦНС) та інші важкі наслідки. Впровадження РНС стало можливим завдяки використанню високопродуктивного аналітичного методу – тандемної мас-спектрометрії (ТМС), а також сучасних методів уточнюючої діагностики та молекулярно-генетичних досліджень. Аналіз медичних, соціальних та економічних результатів впровадження РНС у розвинутих країнах світу свідчить про його високу ефективність, економічну обґрунтованість та дозволяє розглядати його як ключовий інструмент щодо зниження рівня смертності немовлят [4].

Програму РНС завжди слід розглядати як інтегровану систему, а не як ізольований лабораторний тест. Завдяки налагодженій співпраці між

Європейськими референтними мережами (European Reference Networks, ERNs) та Міжнародним товариством неонатального скринінгу (International Society for Neonatal Screening, ISNS), Міжнародною організацією пацієнтів із первинними імунodefіцитами (International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies, IPOPI), Європейським товариством імунodefіцитів (European Society for Immunodeficiencies, ESID-ISNS) було погоджено десять принципів для налагодження ефективних оперативних програм РНС в Європі. Серед яких:

- 1) Вибір (нових) патологій та включення до панелі РНС має ґрунтуватися на опублікованих критеріях, процедури мають бути стандартизованими та відкритими для громадського контролю, мають бути опубліковані результати обговорень.
- 2) Інформація (рекомендовано надавати під час вагітності), що описує захворювання, на які необхідно пройти тестування, і наслідки позитивного результату має бути доступною для батьків, щоб вони мали змогу зробити усвідомлений вибір щодо участі в проведенні РНС.
- 3) Під час планування скринінгу слід визначити чіткі критерії випадків розладів, які входять в скринінгову панель.
- 4) РНС слід проводити в лабораторіях, акредитованих за міжнародними стандартами.
- 5) Лабораторії та програми повинні відповідати ключовим показникам ефективності, що стосуються всього процесу РНС, включаючи забір крові, умови транспортування, якість плям крові, час для отримання лабораторного результату.
- 6) Інформація про скринінг має бути доступна батькам.
- 7) При отриманні позитивних результатів РНС – повторне та підтверджувальне тестування має бути проведено впродовж короткого чітко визначеного періоду.
- 8) Розроблені довгострокові плани ведення дітей мають бути повідомлені батькам.
- 9) Про негативні результати РНС повідомляти батьків та включати їх в медичну картку дитини.
- 10) Необхідно визначити правила зберігання та доступу до зразків крові.

Діагностика шляхом проведення РНС розширює знання про генез, частоту, кореляцію генотип/фенотип СХОР. Програми РНС слід централізовано координувати, а результати аналізувати на національному рівні, щоб оцінити їх економічне, соціальне та політичне значення [8, 9].

Всесвітня організація охорони здоров'я взяла за основу рекомендації Вільсона і Юнгера (1968 р.), які стали офіційними стандартами скринінгу новонароджених, та регламентують критерії включення захворювань в програми скринінгу, такі як: 1) чітко визначена клінічна та біохімічна картина перебігу захворювань; 2) високий ступінь інвалідизації та смертності; 3) достатньо висока частота хвороби в популяції; 4) своєчасне лікування достовірно прокращує прогноз; 5) економічність та ефективність програм скринінгу новонароджених [10].

Вперше представлений Робертом Гатрі в 1960-х роках скринінг на фенілкетонурію дотепер виконується в більшості країн світу. В 60-ті роки минулого століття неонатальний скринінг включав діагностику лише декількох СХОР, що було пов'язано з недосконалістю лабораторних методів, які дозволяли вимірювати вміст лише однієї речовини у зразку крові. У 2000-ні роки з впровадженням у практику неонатального скринінгу високопродуктивного аналітичного методу – ТМС, з'явилася можливість вимірювати вміст декількох десятків і навіть сотень речовин в одному зразку крові, що призвело до значного розширення переліку СХОР, які можна діагностувати. Розпочалася ера РНС [14, 15].

Базова панель РНС, яка була рекомендована Американською колегією медичної генетики й геноміки для впровадження у національну програму неонатального скринінгу в 2006 році, включала більше 30 нозологій. Ще близько 30 СХОР були віднесені до додаткової панелі РСН з метою поступового впровадження у повсякденну неонатальну практику [11]. У 2018 році Американська колегія медичних генетиків та Федеральний консультативний комітет США щодо спадкових захворювань у новонароджених і дітей рекомендували включити в панель РНС 35 основних захворювань і 26 вторинних, серед яких порушення обміну органічних кислот, окислення жирних кислот, аміноацидопатії, а також порушення

роботи ендокринної системи та гемоглобінопатії [12]. Станом на січень 2023 р. рекомендована уніфікована скринінгова панель (Recommended Uniform Screening Panel) включає захворювання, перелік яких наведено в Додатку Б [13].

На сьогодні кількість СХОР, які входять у панель РНС, різняться в різних країнах: від 1-2 до 32 розладів. Якщо розглядати панелі РНС Європейського континенту, новонароджених дітей обстежують на 28 СХОР у Польщі та Ізраїлі, на 27 в Австрії, 24 в Португалії, 22 в Чехії, 21 у Фінляндії, і лише на 1-2 метаболічних порушень – в Грузії, Молдові, Кіпрі, Узбекистані. В деяких країнах кількість порушень, які виявляють в рамках РНС в різних регіонах, може варіювати від 8 до 21 СХОР, наприклад, в Іспанії. Подібна ситуація простежується в Канаді, коли в різних провінціях новонароджених скринінгують від 3 до 24 метаболічних розладів. Кількість розладів, включених до панелі, може змінюватись також залежно від поширеності захворювання у популяції, доступності лікування тощо [16].

СХОР є гетерогенною групою генетичних розладів, які мають здебільшого аутосомно-рецесивний тип успадкування. Дані захворювання належать до групи орфанних захворювань, які виникають внаслідок генетичних дефектів ферментів, що беруть участь у розщепленні малих (наприклад, амінокислот, жирних кислот та інших) і великих молекул (наприклад, глікогену, сфінголіпідів), коферментів, вітамінів. Внаслідок генетичних дефектів ферментів, які каталізують ланцюг певних біохімічних перетворень, в організмі змінюється концентрація кінцевих метаболітів. Це може призвести, наприклад, до надмірного накопичення макромолекул або виникнення дефіциту енергії тощо [17].

Приблизна кумулятивна частота СХОР складає від одного на кожні 800-2500 новонароджених [18]. Тим не менш, достовірну поширеність СХОР важко оцінити через різні супутні фактори та недостатню діагностику.

Товариство з вивчення природжених помилок метаболізм описали >600 різних СХОР у 15 категоріях на основі уражених біохімічних шляхів. Однак значення генетичних варіантів у їх фенотипах залишаються невизначеними. З просуванням

технології геноміки та метаболоміки, в медичну практику був запропонований комбінований метаболомічний і геномний підхід [19].

1.1.2 Ситуація із проведенням розширеного неонатального скринінгу новонародженим дітям в Україні

Майже третина випадків смерті дітей першого року життя в Україні пов'язана з наявністю нерозпізнаного спадкового метаболічного захворювання, серед яких 10% «невизначених станів», 15% «станів, що виникають у перинатальний період», 8% «синдрому раптової смерті немовлят» [20]. Тому одним із перспективних напрямків перинатальної медицини є своєчасне виявлення метаболічних порушень та призначення специфічної патогенетичної терапії, що може попередити розвиток ускладнень та забезпечити можливість повноцінного розвитку дитини [21].

В нашій країні неонатальний скринінг з метою виявлення новонароджених з окремими хворобами обміну речовин було розпочато біля 25 років тому. Протягом майже двох десятиріч виявляли лише 2 захворювання – фенілкетонурія та вроджений гіпотиреоз; пізніше перелік було розширено до 4 захворювань – фенілкетонурії, вродженого гіпотиреозу, адреногенітального синдрому та муковісцидозу, які виявляли імунофлюорометричним (ІФМ) методом [22]. ІФМ в практиці РНС є досить низькопродуктивним і має ряд недоліків: для визначення 1 показника використовується один зразок (заповнене кров'ю повністю одне коло на тест-карті), велика трудоемкість, проблеми специфічності та чутливості, тощо [7].

У 2021 році Верховною радою було прийнято закон № 5589 «Про внесення змін до додатка № 3 до Закону України «Про Державний бюджет України на 2021 рік» щодо забезпечення розширеного неонатального скринінгу в Україні» та з 01 жовтня 2022 року в Україні розпочато проведення розширеного неонатального скринінгу на 21 СХОР, відповідно до наказу МОЗ України №1396 від 4.08.2022. Перелік захворювань, що включені до програми розширеного масового скринінгу новонароджених відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 01 жовтня 2021 року № 2142 представлено у таблиці 1.1 [23]. Тоді як «Перелік

рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування», включає більше, ніж 60 СХОР [25]

Таблиця 1.1

Перелік захворювань, що включені до програми розширеного масового скринінгу новонароджених за Наказом МОЗ України № 2142 від 01 жовтня 2021р.

1. Адреногенітальний синдром.
2. Біотинідазна недостатність.
3. Вроджений гіпотиреоз.
4. Галактоземія I типу.
5. Глютарова ацидурія I типу.
6. Глютарова ацидурія II типу.
7. Дефіцит середньоланцюгової ацил-КоА-дегідрогенази (MCAD).
8. Дефіцит довголанцюгової гідроксиацил-КоА-дегідрогенази (LCHAD).
9. Дефіцит дуже довголанцюгової ацил-КоА-дегідрогенази (VLCAD).
10. Дефіцит трифункціонального білка.
11. Дефіцит HMG-ліази.
12. Ізовалеріанова ацидурія.
13. Лейциноз (хвороба «кленового сиропу»).
14. Метилмалонова ацидурія.
15. Муковісцидоз.
16. Первинний карнітиновий дефіцит.
17. Пропіонова ацидурія.
18. Спінальна м'язова атрофія.
19. Тирозинемія I типу.
20. Тяжкий комбінований імунodefіцит (SCID).
21. Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії.

Пілотний запуск РНС стартував у 12 регіонах України, дослідження проводяться на базі експертного та двох регіональних центрів неонатального скринінгу – Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит», м. Київ та

Львівського обласного клінічного перинатального центру. З 24 квітня 2023 року географію РНС було розширено завдяки відкриттю ще двох центрів неонатального скринінгу – на базі Міжобласного спеціалізованого медико-генетичного центру – Центру рідкісних (орфанних) захворювань у Харкові та Міжобласного центру медичної генетики і пренатальної діагностики у Кривому Розі [24].

1.1.3 Сучасні методи проведення РНС

Справжнім проривом в лабораторній діагностиці ряду СХОР стала технологія тандемної мас-спектрометрії (ТМС), яка дозволяє протягом 1-2 хвилин в одній пробі визначати більше 40-45 молекулярних маркерів порушень обміну амінокислот, жирних та органічних кислот з чутливістю та специфічністю 99 % та 99,995 % відповідно [26]. Застосування даного методу для неонатального скринінгу вперше описано в 1990 р. Millington D.S. et al [27]. Незважаючи на ефективний світовий досвід використання методу мас-спектрометрії при проведенні неонатального скринінгу на СХОР, в Україні масове обстеження новонароджених за допомогою даної технології в повному обсязі знаходиться на етапі впровадження [28].

Мас-спектрометрія (МС) – аналітичний метод кількісного визначення речовин у складних сумішах шляхом іонізації цільових аналітів у досліджуваному зразку, селекції іонів, що утворилися, по співвідношенню маси до заряду у високочастотному електричному полі з подальшою їх детекцією. Селекція іонів забезпечується варіюванням параметрів електричного поля, при якому нерезонансні іони нейтралізуються на електродах. Тандемний мас-спектрометр складається з двох послідовних мас-аналізаторів і дозволяє точніше і надійніше вимірювати рівні цільових речовин за рахунок детектування «дочірніх» іонів, що утворюються при дисоціації «батьківських» іонів [29].

Використання ТМС у біохімічних лабораторіях розпочалося у 80-ті роки минулого століття. Окрім мультиплексності, високої селективності та чутливості на рівні нг/мл, перевагою ТМС є дуже маленький об'єм зразка для аналізу. Це дозволило застосування зразків сухих плям крові, а також трансформувати

неонатальний скринінг у розширений неонатальний скринінг. Так, у 1995 році у різних штатах США кількість СХОР, включених до панелі неонатального скринінгу становила від 0 до 8 розладів, а у 2005 році – 52 СХОР [30]. Впровадження неонатального скринінгу СХОР виявилось настільки успішним, що Центр контролю та профілактики захворювань (CDC) назвав це одним з 10-ти найбільших досягнень у сфері охорони здоров'я у першому десятиріччі XXI ст. РНС дозволяє виявити порушення обміну білків, жирів та вуглеводів, що надходять із материнським молоком, а саме: органічні ацидурії, аміноацидопатії, дефекти окислення жирних кислот, та інші порушення [31].

Ретроспективний аналіз результатів РНС з використанням методу ТМС показав, що кількість немовлят зі спадковим порушенням метаболізму, становить приблизно 1:2000-1:5000 новонароджених [32]. Враховуючи статистику народжуваності в Україні, розрахункова кількість дітей зі СХОР становить 70-180 щороку. Наприклад, у Польщі, з близькою до України кількістю населення та рівнем народжуваності, завдяки програмі розширеного неонатального скринінгу щороку виявляється біля 200 немовлят зі СХОР [33].

Висока ефективність раннього досимптоматичного терапевтичного і метаболічного втручання у дітей зі спадковими метаболічними порушеннями доведена численними науковими і клінічними дослідженнями. Показано, що залежно від захворювання, ймовірність ранньої смерті знижується у 2-100 разів, ймовірність розвитку декомпенсації (метаболічного кризу) зменшується у 2-10 разів. Також в більшості випадків, суттєво знижується ймовірність затримки фізичного та інтелектуального розвитку [34].

Ідея нанесення крові на картки з целюлози (сухих плям крові) для вимірювання вмісту глюкози з'явилась у 1913 р і належить норвезькому досліднику Івару Бангу. В 1963 році вийшла стаття американських дослідників Роберта Гатрі та Ади Сузі про виявлення підвищеного рівня амінокислоти фенілаланіну у розумово відсталих дітей шляхом аналізу сухих плям крові мікробіологічним методом (bacterial inhibition assay): з 3000 обстежених розумово відсталих дітей було виявлено 23

хворих на ФКУ [35]. Це активізувало розвиток нового напрямку лабораторних досліджень з використанням мікрокількостей біологічного матеріалу (Clinical Microchemistry). Завдяки зусиллям Р. Гатрі у 1961 році вдалося розпочати загальнонаціональне клінічне дослідження – було обстежено 400 000 новонароджених та виявлено 37 хворих на ФКУ. Протягом наступних 50 років змінювались аналітичні методи та інструменти; в десятки разів зросла кількість маркерних речовин, які можна визначати в сухих плямах крові, а матеріалом для дослідження лишається кров із п'яти, зібрана на картці з фільтрувального паперу – «картка Гатрі» (“Guthrie card”). На сьогоднішній день сухі плями крові широко застосовуються не лише у неонатальному скринінгу, а також у клінічній фармакології, терапевтичному лікарському моніторингу, доклінічних і клінічних випробуваннях ліків, токсикокінетичних і фармакокінетичних дослідженнях, а також у судовій, допінг і екологічній експертизах [36]. Зміни складу крові відображають фізіологічний стан організму та корелюють з розвитком патологічних процесів, що зумовлює ключову роль визначення показників крові у клінічній практиці [37]. Особливістю біохімічних досліджень крові є дуже широкий аналітичний діапазон визначень (рівень концентрацій), наприклад, вміст білку в плазмі крові вимірюється в г/л, креатиніну – в мг/л, тироксину – мкг/л, естрадіолу – в нг/л, тобто концентрації цільових речовин вирізняються на 9 порядків (у мільярд разів), тому необхідним є використання аналітичних технологій і вимірювальних інструментів [38].

1.1.4 Перспективи розширеного неонатального скринінгу

Технологічний прогрес і зниження вартості геномного секвенування відкривають нові можливості для більш широкого включення геноміки в практику скринінгу новонароджених. Геномне секвенування одночасно може як доповнювати поточні лабораторні аналізи РНС, так і використовуватися як скринінговий інструмент першого рівня для виявлення більшої кількості патологій. Оскільки значна частка

дитячих смертей припадає саме на дітей із генетичними розладами, їх рання діагностика може впливати на рівень неонатальної та дитячої смертності [39, 40].

У 2012 році Національні інститути охорони здоров'я розробили програму Metabolomics для створення шести метаболомічних ресурсних ядер у США, підтримки розробки нових інструментів і технологій, а також національного сховища даних. Хоча методи метаболоміки поки не замінюють традиційні біохімічні методи діагностики природжених порушень метаболізму, їх вплив стає більш визначальним [41]. Так, клінічне секвенування екзомів стає стандартом лікування пацієнтів із нез'ясовними генетичними або метаболічними розладами, за ним слідує клінічне секвенування геному [42]. Технологія секвенування екзомів або геномів має величезний потенціал для виявлення більш широкого спектру захворювань. Виявлено численні вроджені порушення метаболізму, які також можуть призвести до структурних вроджених дефектів або дизморфічних особливостей, наприклад синдром Сміта-Лемлі-Опіца (дефект синтезу холестерину, пов'язаний зі структурними аномаліями, включаючи полідактилію та інші ВВР), супроводжується такими розладами як D-2 гідрокси-глутарикацидурия або вроджені порушення глікозилювання [43].

Секвенування також розширило діапазон кореляції генотип-фенотип. Наприклад, багато немовлят, у яких діагностовано дефіцит ацил-КоА-дегідрогенази з дуже довгим ланцюгом є абсолютно безсимптомними при народженні. Деякі порушення циклу сечовини мали початкові симптоми у дорослому віці в пацієнтів, яким проводили баріатричну хірургію (через глибокий катаболізм, пов'язаний з операцією) [44]. Поліморфізм або статус носія для певних ферментів циклу сечовини пов'язані з підвищеним ризиком розвитку легеневої гіпертензії [45]. Інші розлади зараз виявляються за генотипом потенційно біохімічними аномаліями, але без певного фенотипового прояву. Таким чином, лише генотипування може бути не достатньо для прогнозування фенотипу або вибору ефективної схеми лікування.

Один із класів нещодавно визнаних розладів включає понад 40 різних дефектів у синтезі та ремоделюванні складних ліпідів, включаючи фосфоліпіди, сфінголіпіди та

складні жирні кислоти [46]. Аміноацил-тРНК-синтетази є життєво важливими для приєднання амінокислот до відповідних транспортних РНК, а їх дефекти пов'язані з низкою метаболічних і неврологічних розладів [47]. Епігенетичні механізми досі є недостатньо вивченою областю метаболічних захворювань.

Цілком ймовірно, що діагностика порушень метаболізму продовжуватиме розвиватися, що зумовить прогрес у виявленні вторинних метаболічних порушень, спричинених раком, імунною дисфункцією, старінням та іншими розладами [48].

1.2 Клінічні особливості перебігу СХОР у новонароджених і немовлят

1.2.1 Показники стану здоров'я новонароджених і дітей в Україні

За даними експертів ВООЗ одним із критеріїв соціально-економічного благополуччя населення країни та оцінки стану здоров'я новонароджених дітей є показник частоти народження дітей з малою масою тіла (<2500 г). В останнє десятиріччя в Україні спостерігається зменшення кількості новонароджених дітей – з 387890 у 2000 р. до 260502 у 2021 р. [49, 50, 51]. Разом тим частота новонароджених з дуже малою масою тіла при народженні (500-1499 г) збільшилась з 0,59% у 2000 р. до 0,95% у 2021р. Це стимулювало початок реєстру передчасно народжених дітей з масою тіла від 500 г та ГВ від 24 тижнів з 2007 р. [52, 53, 54]. На даний час число маловагових дітей перевищує число недоношених дітей на 5,6%, що відображає порушення репродуктивного здоров'я жінок в Україні (рис.1.1) [52, 55, 56]. Саме для групи дітей з ДММТ характерний найбільший ризик розвитку перинатальної соматичної і неврологічної патології [49, 56].

За опублікованими даними вже на старті життя майже кожна п'ята дитина має відхилення у стані здоров'я [57, 58]. На відміну від параметрів фізичного розвитку новонароджених, показники частоти народжених хворими та захворівших новонароджених є суб'єктивними, проте активно використовуються при оцінці стану здоров'я новонароджених [59]. Дані показники впродовж останніх десятиріч знизились у 1,4 рази – з 280,8‰ у 2000 р. до 196,9‰ – у 2021 р. Частота доношених які народились хворими та захворівшими, до недоношених, змінювалась

хвилеподібно: збільшувалась з 856,0‰ у 2000 р. до 864,9‰ у 2002 р., далі знижувалась до 799,5‰ у 2006 р., знову зростала до 812,2‰ у 2007 р., знижувалась до 752,5 ‰ у 2013 р. та зростала з 769,3‰ у 2014 р. до 835,6‰ у 2021 р. (рис.1.2).

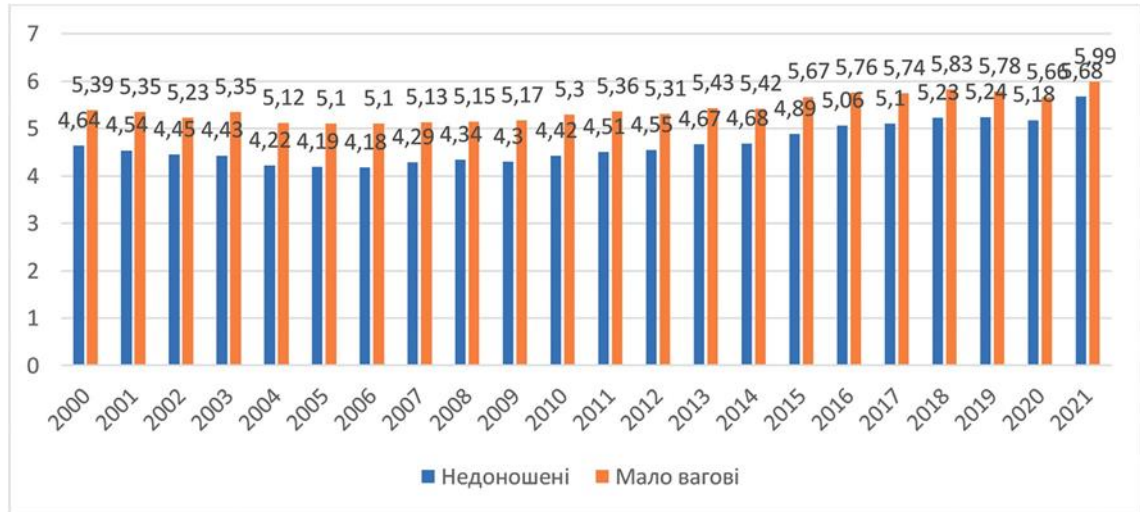


Рис 1.1 Частота недоношених і маловагових новонароджених на 100 народжених живими, Україна, 2000-2021 рр. [61]

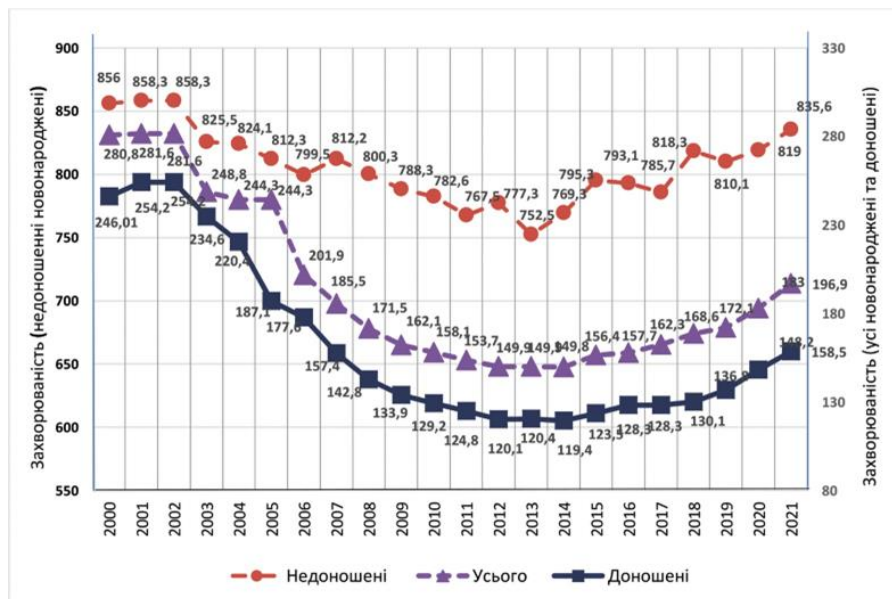


Рис. 1.2 Динаміка частоти народжених хворими та захворівших новонароджених, Україна, 2000-2021 рр., ‰ [61]

Спостерігається стрімке зростання частоти випадків сепсису новонароджених; інфекцій, специфічних для перинатального періоду; гемолітичних порушень; ВШК і субарахноїдальних крововиливів, а також інших порушень, таких як дитячий церебральний параліч, епілепсія, мінімальна мозкова дисфункція; розлади дихальної системи, що виникають у перинатальному періоді; неонатальні жовтяниці. Відзначено збільшення захворюваності на природжені аномалії, деформації та хромосомні порушення та хвороби обміну речовин [60]. У 2016 році за даними МОЗ України народилось 379 тисяч дітей, серед яких 22 тисячі народжені передчасно, хворі з моменту народження – 60 тисяч дітей, з яких 9 тисяч – з вродженими вадами і генетичною патологією [60, 61].

Щорічно в Україні набувають інвалідність близько 16-18 тисяч дітей [60, 62]. Серед причин дитячої інвалідності перше місце займають вроджені вади розвитку, деформації та генетично зумовлені (хромосомні) аномалії (28,3 – 30,95%), друге – хвороби нервової системи (18,44 – 17,14%), третє – розлади психіки та поведінки (14,37 – 13,91%) [63]. Середні соціальні виплати на дитину з інвалідністю за даними Міністерства соціальної політики України складають 2,2 тис. грн./74у.е./місяць/дитину [64]. Витрати на медичну допомогу передчасно народженій дитині в Україні орієнтовно складають 36,4 тис. грн./1348 у.е./місяць/дитину, з якої фактично 40% – бюджетні видатки, а 60% сплачують батьки, а в європейських країнах – 725 тис. грн./25 тис. у.е./міс/дитину [65, 66, 67].

Аналіз дитячої смертності у 2017 році показав, що рівень смертності немовлят – 7,4 на 1000 живонароджених [69]. Причиною смерті більшості дітей були окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (53,1%), а також ВВР, деформації та хромосомні аномалії (23,8%). Разом з тим, випадки смерті дітей до 1 року від зовнішніх причин склали 5,5%, хвороб органів дихання – 4,1%, хвороб нервової системи – 3,2%, деяких інфекційних та паразитарних хвороб – 2,9% [69]. Серед основних причин смертності новонароджених у 195 країнах світу: інфекції, специфічні для перинатального періоду, пневмонію (27%), інтранатальні ускладнення (23%), вроджені аномалії – 10% [70].

Чутливим індикатором соціально-економічного розвитку і рівня медичного обслуговування вважається рівень смертності дітей у віці 1-5 років, що не залежить від ризиків у передпологовий, пологовий та післяпологовий періоди [71].

Основними причинами втрат дітей віком до 5 років у 2015-2016 роках були: стани, що виникають у перинатальному періоді – 43,5% від усіх смертей; вроджені вади розвитку – 23,1%; зовнішні причини захворюваності та смертності – 10,2%, хвороби нервової системи – 4,3% [72, 73]. Загалом у 2016 році померло 3610 дітей, віком до 5 років, що складає 71% від загальної кількості померлих дітей [73].

1.2.2 Клінічні маски СХОР у новонароджених та немовлят в станах компенсації та декомпенсації

Існує 217 920 метаболітів із 114 100 записів бази даних Метаболом людини (версія 5.0). Дана інформація охоплює 132 335 метаболічних шляхів, 136 878 метаболітів або ксенобіотиків та 2153 білки [74]. Нові знання в області геноміки та метаболоміки та розуміння ролі СХОР у різних розладах нейророзвитку плода є надзвичайно важливими для пренатальної діагностики. Це робить можливим раннє втручання та негайне післяпологове лікування.

Аномальні нейросонографічні особливості плода зазвичай є ознакою основного захворювання, а сукупна геномна та метаболомна інформація може доповнювати та обґрунтовувати сонографічні фенотипи, забезпечуючи більш точний етіологічний діагноз, включаючи СХОР [75]. Амінокислотні розлади, такі як дефіцит 3-фосфогліцератдегідрогенази, дефіцит аспарагінсинтетази та ФКУ у матері були описані у випадках вродженої та прогресуючої мікроцефалії. Інші СХОР, які пов'язані з природженою мікроцефалією, включають синдром Сміта-Лемлі-Опіца та дефіцит піруватдегідрогенази. Високий рівень фенілаланіну має потенційно токсичний вплив на нейророзвиток плода при ФКУ матері. Високий рівень фенілаланіну конкурує з іншими нейтральними амінокислотами за полегшення транспортування через гематоенцефалічний бар'єр – відносно виснаження нефенілаланінових нейтральних амінокислот перешкоджає активності церебральних ферментів або синтезу білка [76].

Дефіцит піруватдегідрогенази є потенційно небезпечним для життя мітохондріальним розладом, який може проявлятися пахігірією, полімікрогірією, перивентрикулярними вузликowymi гетеротопіями та гіпоплазією мозочка та стовбура мозку. У випадках полімікрогірії та/або гетеротопії повідомлялося про інші метаболічні дефекти, такі як синдром Цельвегера та синдром Сміта-Лемлі-Опіца [77].

Відомі випадки СХОР, що викликають пренатальну макроцефалію та гермінолізні кісти, наприклад при глутаровій ацидурії типу I, яка включена в поточний РНС. При хворобі Канавана, D-2-гідроксиглутаровій ацидурії, синдромі Хантера, синдромі Херлера та синдромі Слая доволі часто відмічається постнатальна макроцефалія. Раннє метаболічне лікування новонароджених може запобігти гострій декомпенсації та незворотньому пошкодженню нейронів [78].

Аномалії мозолистого тіла відмічалися за результатами нейровізуалізації та/або аутопсії при піридоксин-залежній епілепсії, дефіциті 2,4-діеноіл-КоА-редуктази, дефіциті аргініносукцинатліази, комбінованому дефіциті окисного фосфорилування, дефіциті цитохромоксидази, глутаровій ацидурії типів I і II, хворобі Менкеса, дефіциті піруваткарбоксилази, та дефіциті сульфітоксидази [79].

Генетична природа СХОР порівняно проста – це моногенні захворювання, спричинені точковими мутаціями певних генів, що зумовлює прикладний та науковий інтерес до цих захворювань. Неонатальний скринінг СХОР базується на принципах біохімічної генетики. Оскільки мова йде про генетичні порушення структури білків-ферментів, логічно було б виявляти такі порушення за залишковою активністю ферментів та/або наявністю мутацій відповідних генів. Однак, з огляду на те, що РНС – це масове профілактичне обстеження, яке рекомендовано проводити усім без виключення новонародженим, виникають методичні обмеження щодо паралельного визначення активності декількох десятків ферментів і значно більшого числа мутацій у генах, які їх кодують. В першу чергу це недостатня кількість біоматеріалу (крові) для дослідження. Крім того, більшість ферментів, дефект яких призводить до СХОР, експресуються у гепатоцитах та відсутні у клітинах крові. Тому біохімічне визначення у крові широкого спектру субстратів та метаболітів дозволяє запідозрити конкретну

СХОР, чим звужити коло діагностичного пошуку та сконцентруватися на вимірюванні активності одного або декількох ферментів та виявлення мутацій у відповідних генах. Таким чином, саме біохімічне дослідження крові новонароджених на першому масовому етапі РНС має критичне значення [80].

Клінічні ознаки СХОР неспецифічні. Для дітей зі СХОР характерна наявність безсимптомного світлого проміжку, який може тривати від декількох годин до декількох місяців. Вони можуть перебігати під маскою інших, більш поширених, соматичних хвороб. Біля 70% природжених порушень метаболізму мають гостру маніфестацію, проте, в неонатальному періоді такі стани, як сепсис, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, серцева недостатність можуть маскувати наявність метаболічного порушення, що затримує встановлення правильного діагнозу [81].

Маніфестація метаболічного захворювання залежить від ступеня зниження каталітичної активності ферменту (продукту експресії дефектного гена) і метаболічного навантаження на певні біохімічні ланки обміну речовин, такі, як мітохондріальне окиснення вуглеводів чи жирних кислот, детоксикація аміаку при розпаді протеїнів і дезамінуванні амінокислот, синтез сечовини, обмін пуринів, піримідинів, стероїдів та ін., що може різко зростати на тлі стресових станів, пов'язаних з інфекційними хворобами, довготривалим голодуванням чи, навпаки, навантаженням білками і вуглеводами, зневодненням [82].

Серед метаболічних захворювань деякі хвороби з групи органічних ацидемій, дефектів циклу сечовини, порушень обміну амінокислот можуть маніфестувати гострою метаболічною енцефалопатією. Симптоми зазначених патологій є результатом токсичної дії дериватів на ЦНС та на інші внутрішні органи [83].

Симптомокомплекс «м'лявої дитини» є типовим для спадкових аномалій метаболізму. Він включає генералізовану м'язову гіпотонію, зниження загальної рухової активності та сухожильних рефлексів, гіпермобільність суглобів. Пізніше відмічаються затримка моторного розвитку, м'язова гіпотонія, яка, зазвичай, змінюється на м'язову дистонію та спастичність [84].

Дихальні порушення (гіперпное та апное при відсутності захворювань легень, серця та респіраторного дистрес-синдрому) також нерідко зустрічаються при СХОР. Це може бути пов'язано з впливом токсичних продуктів метаболізму на дихальний центр або з вторинним метаболічним ацидозом [85].

Порушення з боку ШКТ (зригування, блювота, синдром мальабсорбції) характерні для гіперамоніємії, органічних ацидемій та порушень окислення жирних кислот і призводять до уповільнення прибавки маси дитини [86].

Маркерами природжених порушень метаболізму є судоми, які рефрактерні до звичайних протисудомних препаратів, та можуть починатися ще пренатально. Найбільш часто зустрічаються міоклонії та мінімальні судомні напади (мимовільні рухи в області обличчя або кінцівок: насильницьке відкривання очей або моргання, тонічна девіація очних яблук, жувальні та ковтальні рухи, смоктання тощо) [87]. Судомний синдром відмічається при порушеннях циклу сечовини та метаболізму амінокислот, органічних ацидеміях, гангліозидозах, порушеннях метаболізму пірувату, пероксисомних розладах, мітохондріальних порушеннях, дефіциті біотинідази, гліциновій енцефалопатії, дефіциті кофактора молібдена. При даних патологіях простежується прогресуюче погіршення клінічних, нейросонографічних та електроенцефалографічних ознак. Незважаючи на переважне ураження ЦНС при СХОР, в неонатальному періоді при захворюваннях, спричинених порушенням метаболізму, можуть відмічатися зміни з боку інших органів та систем, екстраневрологічні прояви СХОР зазначені в таблиці 1.2 [88]. Треба зазначити, що гепатоспленомегалія в поєднанні з неврологічною симптоматикою з високою ймовірністю свідчить про наявність СХОР.

Для деяких СХОР характерна поява незвичайного запаху біологічних рідин. Специфічний запах сиру або спітнілих ніг від сечі є діагностичною ознакою ізовалеріанової ацидемії та множинного дефіциту ацил-СоА-дегідрогенази. При дефіциті біотинідази, синтетази голокарбоксилаз — запах котячої сечі, при лейцинозі характерна поява солодкуватого запаху «кленового сиропу» від сечі та

вушної сірки. У пацієнтів з тирозинемією та гіперметіонінемією відмічається капуста́ний запах шкіри, як один із проявів печінкової недостатності [83, 88].

Ознаки СЗВ (картина сепсису з негативними культурами крові) можуть відмічатись при галактоземії, органічних ацидеміях, розладах циклу сечовини, вродженій гіперплазії надниркових залоз. У немовлят із галактоземією часто розвивається сепсис, викликаний кишковою паличкою. Відсутність позитивної динаміки на проведену симптоматичну терапію, може вказувати на СХОР [89, 90].

Таблиця 1.2

Екстраневрологічні прояви СХОР у неонатальному періоді

Локалізація	Клінічні прояви	Спадкові хвороби обміну речовин
Шкіра	Еритематозні висипання	Пропіонова ацидемія, метилмалонова ацидемія, дефіцит синтетази голокарбоксилаз, хвороба кленового сиропу, цитруллінемія, аргінінбурштинова ациду́рія, тирозинемія І типу, дефіцит ацил-СоА-дегідрогеназ жирних кислот з коротким вуглецевим ланцюгом
Очі	Катаракта	Галактоземія, ізовалеріанова ацидемія
	Пігментна дегенерація та дисплазія сітківки	Дефіцит біотинідази
Серце	Кардіоміопатія	Порушення β -окислення жирних кислот, дефіцит карнітинпальмітоїлтрансферази II 3-гідрокси-3-метилглутарова ацидемія
Нирки	Полікістоз	Дефіцит карнітинпальмітоїлтрансферази II, множинний дефіцит ацил-СоА-дегідрогеназ
Підшлункова залоза	Панкреатит	Ізовалеріанова ацидемія, метилмалонова ациду́рія, 3-гідрокси-3-метилглутарова ацидемія, хвороба з запахом сечі кленового сиропу
Печінка	Гепатомегалія, печінкова недостатність, цироз, гепатоцелюлярна карцинома	Тирозинемія І та II типу, порушення обміну сечовини, порушення обміну жирних кислот

Більшість СХОР маніфестують раптовою метаболічною декомпенсацією з виникненням життєвозагрожуючих станів (табл. 1.3). Біля 92% СХОР можуть

проявлятися раптовою метаболічною декомпенсацією, а 8% з поступовим розвитком важких порушень обміну. Декомпенсацію провокують навантаження білком або вуглеводами, епізоди голодування, низька калорійність раціону, інтеркурентні респіраторні або шлунково-кишкові захворювання, вакцинація, фізичне або психоемоційне навантаження. Ранні ознаки метаболічної декомпенсації проявляються млявістю та гіпотонією, зниженням апетиту, дихальними, неврологічними розладами та психомоторними порушеннями [91, 92].

Практика свідчить, що епізоди гострої метаболічної декомпенсації є проблемою для неонатологів ВІТН. Рання діагностика, належна підтримуюча терапія та конкретні заходи, спрямовані на подолання метаболічного дисбалансу – складові комплексу дій для сприятливих результатів лікування. З огляду на ризик того, що перший епізод метаболічної декомпенсації може стати останнім, терапію новонароджених слід розпочинати вже при наявності «загрозливих» результатів РНС до появи перших ознак СХОР у «світлий проміжок», до отримання результатів уточнюючих лабораторних досліджень [93].

Основні принципи лікування СХОР в гострому періоді включають корекцію порушень метаболічного статусу, регідратаційну терапію та стабілізацію основних життєвих показників. В першу чергу слід негайно припинити введення «токсичних» нутрієнтів: білків (при порушеннях обміну амінокислот/органічних кислот); жирів (при порушенні окиснення жирних кислот); галактози (при галактоземії) та призначити дієтотерапію з використанням спеціалізованих сумішей. Дезінтоксикаційна терапія включає призначення коферментів та специфічних дефіцитних субстратів з метою стимуляції реакцій порушеного обміну. Рекомендоване якнайшвидше видалення токсичних субстратів (дериватів) шляхом призначення скавенжерів (натрію бензоат, натрію фенілацетат, натрію фенілбутират, карнітин, гліцин та ін.) [94].

З метою виключення помилок при постановці діагнозу поряд із простими та доступними лабораторними дослідженнями крові та сечі необхідно проводити

аналіз газового складу крові з визначенням аніонної різниці, вимірювати вміст електролітів, глюкози, лактату та аміаку. Порушення лабораторних показників, які можуть відмічатися при СХОР, наведені в таблиці 1.4.

Таблиця 1.3

Перелік СХОР, включених до розширеного* скринінгу новонароджених та виникнення некомпенсованих станів, які загрожують життю

	Спадкові хвороби обміну речовин (СХОР)	Міжнародна аббревіатура СХОР	Виникнення некомпенсованих станів
Порушення обміну жирних кислот			
1.	Дефіцит гідрокси-ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом	<i>LCHAD</i>	+
2.	Дефіцит ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом	<i>VLCAD</i>	+
3.	Дефіцит ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з середньою довжиною вуглецевого ланцюга	<i>MCADD</i>	+
4.	Глутарова ацидемія типу II/ Множинна недостатність ацил-КоА дегідрогеназ	<i>GA-2</i> <i>MADD</i>	+
5.	Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу I	<i>CPT1</i>	+
6.	Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу II	<i>CPT2</i>	+
7.	Недостатність карнітин-ацилкарнітин транслокази	<i>CACTD</i>	+
8.	Первинний системний дефіцит карнітину	<i>CUD</i>	+
Органічні ацидурії/ацидемії			
9.	Пропіонова ацидемія	<i>PA</i>	+
10.	Метилмалонова ацидурія	<i>MMA</i>	+
11.	Ізовалеріанова ацидурія	<i>IVA</i>	+
12.	3-метилкротонілова ацидурія	<i>3-MCC</i>	
13.	Недостатність синтетази холокарбоксилаз	<i>HCS</i>	
14.	Дефіцит біотинідази	<i>BIOT</i>	+
15.	Глутарова ацидемія типу I	<i>GA-1</i>	+
16.	3-гідрокси-3-метилглутарова ацидурія	<i>3-HMG-CoA-Lyase</i>	+

17.	Дефіцит β -кетотіолази	<i>BKT</i>	+
Аміноацидопатії			
18.	Гіперфенілаланінемія Фенілкетонурія	<i>HPA</i> <i>PKU</i> **	
19.	Тирозинемія типу I	<i>TYR-1</i>	+
20.	Тирозинемія типу II	<i>TYR-2</i>	
21.	Гомоцистинурія	<i>HCY</i>	#
22.	Хвороба «кленового сиропу»	<i>MSUD</i>	+
23.	Некетотична гіпергліцинемія	<i>NKH</i>	
24.	Цитрулінемія I типу	<i>CTLN 1</i>	+
25.	Цитрулінемія II типу	<i>CTLN 2</i>	+
26.	Аргінінемія	<i>ARG</i>	#
27.	Аргініносукцинатна ацидурія	<i>ASA</i>	+
Порушення вуглеводного обміну			
28.	Галактоземія	<i>GALT</i>	+
Ендокринні порушення та інші			
29.	Адреногенітальний синдром	<i>CAH</i> **	+
30.	Вроджений гіпотиреоз	<i>CH</i> **	
31.	Муковісцидоз	<i>CF</i> **	

Примітки:

+ – метаболічні кризові стани розвиваються у пацієнтів;

– метаболічні кризові стани не відмічаються, характерний поступовий розвиток важких порушень обміну речовин;

* – у рамках «Програми удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей старшого віку в Україні», ініціаторами якої виступають Національна академія медичних наук України, ВГО «Асоціація педіатрів України», ВГО «Асоціація неонатологів України», ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», медичні університети та регіональні лікувально-профілактичні заклади;

** – хвороби, включені до державної програми неонатального скринінгу в Україні.

Слід окремо зупинитися на порушеннях кислотно-основного стану (КОС) та рівня електролітів крові, які виникають у стадії декомпенсації таких захворювань, як

асфіксія при народженні, респіраторний дистрес-синдром, ранній неонатальний сепсис, а також при СХОР (органічні ацидемії, тирозинемії, галактоземії, порушення циклу сечовини, дефекти окиснення жирних кислот та інші). Найбільш частим порушенням КОС у новонароджених є метаболічний ацидоз (МА). Диференційований діагностичний пошук причин МА значно полегшує розрахунок та інтерпретацію відхилень аніонної різниці (АР). Величина АР лежить в основі поділу на ацидоз із нормальним показником АР (≈ 12 мЕкв/л; так званий гіперхлоремічний, який розвивається внаслідок втрати лугів) та ацидоз із збільшеним АР і нормальною хлоремією (лактатний, ацетооцтовий, кетоацидоз).

У клінічній практиці, зазвичай, вимірюється обмежена група іонів крові: Na^+ , Cl^- , HCO_3^- . Решта іонів, до яких відносяться білки, PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , органічні кислоти, Ca^{2+} , Mg^{2+} і K^+ , вимірюються не завжди і складають групу так званих невимірюваних іонів. АР розраховується наступним чином: $\text{AP} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$ та відображає певну перевагу вмісту невимірюваних аніонів над невимірюваними катіонами, яка в нормі дорівнює 3-11 ммоль/л. Збільшення АР в більшості випадків свідчить про накопичення органічних кислот в крові, що характерно для лакто- та/або кетоацидозу. Зазвичай, АР в межах 15-20 ммоль/л спостерігається при кетоацидозі, тоді як підвищення АР понад 30 ммоль/л вказує на розвиток лактат-ацидозу. Зменшення аніонної різниці в плазмі крові на 5-6 ммоль/л виникає при гіпоальбумінемії, гіпонатріємії. При метаболічному ацидозі та нормальній аніонній різниці важких метаболічних порушень зазвичай не відмічається. Цей стан може бути обумовлений нирковою недостатністю, надмірним введенням хлоридів, діареєю та нирковим тубулярним некрозом. Висока аніонна різниця свідчить про можливість порушень КОС, в основі яких лежить лактатацидоз, кетоацидоз, гостра ниркова недостатність, надлишок амінокислот при парентеральному харчуванні та отруєння саліцилатами, метанолом, етиленгліколем. Метаболічний ацидоз майже завжди частково компенсується посиленням вентиляції легень, внаслідок чого знижується pCO_2 , а співвідношення HCO_3^- до pCO_2 та рН в межах норми [95]. При ураженнях ЦНС та захворюваннях легень швидка компенсація неможлива, розвивається тяжкий

змішаний ацидоз, концентрація бікарбонатів у плазмі майже не змінюється, проте рН крові значно знижується. Надалі включаються ниркові механізми компенсації – посилена екскреція іонів водню, однак даний механізм не ефективний у ранньому неонатальному періоді.

Таблиця 1.4

Зміни лабораторних показників в крові та сечі при окремих СХОР

Зміни лабораторних показників	Спадкові хвороби обміну речовин
В КРОВІ:	
Нейтропенія, зниження тромбоцитів	Органічні ацидурії (пропіонова, ізовалеріанова та метилмалонова ацидемії), хвороба накопичення глікогену І типу, дефекти дихального ланцюга
Гемолітична анемія	Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази
Метаболічний ацидоз із підвищеною аніонною різницею	Органічні ацидурії (пропіонова, ізовалеріанова, метилмалонова ацидемії, недостатність 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА ліази), порушення окиснення жирних кислот, зокрема, дефіцит коротко-, середньо- та довголанцюгових дегідрогеназ жирних кислот, дефіцит карнітину), дефіцит піруваткарбоксилази, мітохондріальні захворювання, вторинний лактат-ацидоз, дефіцит біотинідази
МА із нормальною АР	Галактоземія, тирозинемія
Респіраторний алкалоз	Порушення орнітинового циклу
Підвищення амінокислот в плазмі крові	Хвороба кленового сиропу - підвищення лейцину, ізолейцину, валіну, органічні ацидемії - підвищення гліцину, тирозинемія - підвищення тирозину, метіоніну, при аргінінемії, арінінсукцинатній ацидемії – підвищення цитруліну, при гіперамоніемії – підвищення глутаміну, при лактат-ацидозі – підвищення аланіну
Кетотична гіперглікемія	Порушення обміну пропіонатів
Кетотична гіпоглікемія	Органічні ацидурії (пропіонова, ізовалеріанова, етилмалонова ацидемії), недостатність коротколанцюгових ацилКоА дегідрогеназ жирних кислот
Гіпокетотична гіпоглікемія	Дефіцит коротко-, середньо- та довголанцюгових дегідрогеназ жирних кислот, дефіцит карнітину
Амоніємія	Порушення орнітинового циклу, органічні ацидурії, порушення окиснення жирних кислот недостатність піруватдегідрогенази
Підвищення креатинфосфокінази	Порушення окиснення жирних кислот
Підвищення сечової кислоти	Хвороба накопичення глікогену тип І
Зниження сечової кислоти	Порушення біосинтезу молібденового білкового кофактора
Рівень ацилкарнітинів в плазмі	Органічні ацидурії, порушення окиснення жирних кислот
Вільний/загальний карнітин	Органічні ацидурії, порушення окиснення жирних кислот
В СЕЧІ:	
Органічні кислоти	Органічні ацидурії, порушення окиснення жирних кислот, дефекти дихального ланцюга, недостатність піруватдегідрогенази
Олігосахариди, мукополісахариди	Лізосомні хвороби накопичення

При неадекватній оксигенації традиційною ознакою анаеробного гліколізу є накопичення молочної кислоти. Більша частина лактату метаболізується печінкою, частина поглинається серцевим м'язом, нормативні значення лактату у новонароджених коливаються в межах 0,7-2,1 ммоль/л. Розвиток тяжкого лактат-ацидозу – загрозна прогностична ознака. Оскільки метаболічний ацидоз з підвищеною АР є характерною ознакою групи життєво небезпечних СХОР, діагностичний процес слід розпочинати саме з їх виключення з переліку вірогідних причин порушення КОС [96].

Отже, при раптовому погіршенні загального стану дитини слід обов'язково проводити диференційну діагностику між загальносоматичними та метаболічними порушеннями [97].

1.2.3 Особливості РНС в передчасно народжених дітей

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% [98, 99]. Передчасні пологи – це не лише серйозне акушерське ускладнення, а й, зазвичай вкрай важкий стан передчасно народженої дитини. Найбільш вразливими є діти з 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 [99]. На відміну від доношених новонароджених, передчасно народжені повністю залежать від забезпечення основними поживними речовинами, депо яких формується у III триместрі вагітності. У таких дітей потреби в енергії забезпечуються запасами глікогену лише протягом перших 2-3 днів життя. Незрілість ШКТ та обмежене засвоєння нутрієнтів може призвести до ранньої затримки постнатального фізичного розвитку (ПФР) та віддалених неврологічних порушень [100].

Ранніми наслідками морфо-функціональної незрілості ШКТ та недостатнього засвоєння ентерального харчування (ЕХ) передчасно народженою дитиною в

неонатальному періоді є значна постнатальна втрата маси тіла, підвищена чутливість до інфекцій та хронічних патологій, 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 [101]. Саме немовлята з НММТ знаходяться у групі найбільшого ризику щодо розвитку хронічної патології ЦНС, органів зору та слуху, та системи дихання [102].

Крім загальновідомих та прогнозованих станів, недоношені діти також можуть маскувати рідкісні, у тому числі, генетично детерміновані, порушення обміну речовин. Величезну проблему становлять діагностика та визначення тактики ведення таких хворих. 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 спрямовані на ранню діагностику, профілактику віддалених наслідків, мінімальну агресивність медичних втручань та введення індивідуальних програм реабілітації передчасно народжених з ДММТ і НММТ [103].

Незрілість органів і фізіологічних систем, гіпоксія, передчасне припинення трансплацентарного гемотрофного забезпечення нутрієнтами, парентеральне харчування (ПХ), апаратна респіраторна підтримка, інфузійна терапія, антибіотикотерапія та інші фактори суттєво змінюють біохімічні показники крові недоношеної дитини. Успішне лікування та виходжування найбільш вразливої категорії пацієнтів вимагає адекватного визначення фізіологічних показників і відповідних лабораторних досліджень. 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 позначених вище факторів [104].

Додаткові труднощі у інтерпретації результатів біохімічних досліджень і визначенні стратегії лікування та виходжування ПНД та немовлят з НММТ пов'язані із СХОР [105]. Важкість токсичної дії метаболітів та інтермедіатів, що накопичуються у організмі новонародженого 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 запізнілої діагностики СХОР є незворотні ушкодження ЦНС та метаболічні кризові стани із фатальними наслідками.

Для передчасно народжених та маловагових малюків, а також для дітей з перинатальною патологією існує підвищений ризик отримання хибнонегативних та хибнопозитивних результатів РСН, що пов'язано із одночасним впливом багатьох факторів, таких як ПХ, інфузійна терапія, медикаменти (антибактеріальна, протисудомна, гормональна терапія), склад харчових сумішей тощо [106].

Важкохворим та передчасно народженим дітям з метою зменшення дефіциту нутрієнтів та прискорення росту відразу після народження призначають альтернативні джерела поживних речовин у вигляді розчинів вуглеводів, амінокислот (АК) 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, АК 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. Зазвичай, у зразках крові немовлят, які отримують ПХ, відмічається підвищення вмісту АК, але це спостереження не є загальним правилом [107].

Повне або часткове ПХ забезпечує достатнє загальне енергозабезпечення ПНД, що знижує ризик формування катаболічного стану у малюка зі СХОР. При цьому, повноцінне енергозабезпечення вуглеводами маскує наявність спадкових порушень обміну жирних кислот, оскільки цей процес відбувається на низькому рівні і не призводить до накопичення маркерних речовин у крові до діагностично значущих рівнів. В такому випадку існує високий ризик отримання хибнонегативних результатів РНС, втрачається дорогоцінний час, та звужується вікно можливостей компенсувати генетичний дефект [108].

Немовлята, які отримують виключно ПХ або ЕХ безлактозними сумішами на основі рослинних білків (сої), не отримують галактози, підвищення якої є ключовим маркером галактоземії – важкої спадкової хвороби, обумовленої генетичним дефектом одного з трьох ключових ферментів перетворення галактози у глюкозу. Тому біохімічну діагностику даного захворювання слід проводити після початку ЕХ грудним молоком, або молочними сумішами [109].

Діти з ММТ можуть потребувати переливання компонентів крові значно частіше порівняно із доношеними дітьми. Результати РНС при аналізі зразків крові, відібраних після застосування гемотранфузійних методів лікування, можуть суттєво відрізнятися. Тому інформація про гемотрансфузію та терміни відбору зразків крові для РНС після її проведення має бути обов'язково внесена до тест-картки [110].

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 збуджуючих АК (аспарагінова, глутамінова), а також АК котрі приймають участь в енергетичному метаболізмі та підтримці постійного рівня глюкози крові (аланін, треонін, валін, лейцин), та зменшення 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 часто супроводжується 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 [111].

Діти від матерів із СХОП можуть отримувати від них метаболіти, що призводить до хибнопозитивних результатів скринінгу. Наприклад, якщо у матері є дефіцит 3-метилкротоніл-КоА карбоксилази, глутарова ацидурія 1 типу або дефіцит середньоланцюгової ацил-КоА дегідрогенази у дитини можуть визначатись підвищення відповідних діагностичних маркерів СХОП [112].

Новонароджені від матерів, що дотримуються веганських дієт або мають дефіцит вітаміну B₁₂ можуть мати підвищений рівень пропіонілкарнітину (маркер метилмалонової та пропіонової ацидурії). При супутніх захворюваннях печінки у матері, в результатах РНС дитини може відмічатись підвищений рівень ацилкарнітинів (хибний результат вроджених порушень обміну жирних кислот) [113].

У більшості жінок з гіпотиреозом (ГТ) 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 транзиторний гіпотиреоз (ТГ). При відсутності лікування ГТ в матері РНС може мати підвищений рівень ТТГ і розцінений як вроджений ГТ, проте гормональні зміни мають транзиторний характер та потребують спостережень в динаміці [114].

Призначення повторних антенатальних курсів стероїдів може призводити до хибнонегативних результатів РНС на вроджений адреногенітальний синдром (АГС), вторинний щодо пригнічення діяльності надниркових залоз плоду. Якщо у матері АГС

з підвищеним рівнем 17-гідроксипрогестерону (17-ОНР), у дитини може бути хибнопозитивний РНС на вроджену гіперплазію надниркових залоз [115].

У літературі описано вплив ключових загальних факторів, до яких відносяться стрес, ГВ, маса тіла та інтервал часу між народженням дитини та проведенням відбору зразків крові для лабораторного аналізу на прикладі АГС. Розвиток АГС найчастіше пов'язаний із порушенням синтезу кортизолу у надниркових залозах, спричинений частковим або повним дефіцитом ферменту 21-гідроксилази. Спадковий дефіцит 21-гідроксилази призводить до накопичення у тканині надниркових залоз і крові проміжного метаболіту – 17-ОНР, який є біохімічним маркером цього захворювання [116]. Встановлено, що до фізіологічних причин підвищеного вмісту 17-ОНР у крові новонароджених відносять стрес, який спостерігається як у доношених, так і ПНД. Було з'ясовано, 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 [117]. Висока концентрація 17-ОНР відмічається впродовж перших 48 годин після народження як наслідок пологового стресу. Далі рівень 17-ОНР достатньо швидко знижується. Така динаміка вмісту маркера АГС у крові новонароджених визначає необхідність порівняння з відповідними референтними значеннями, які асоційовані із певними часовими інтервалами від народження до моменту відбору зразків [118].

Існує вельми потужний кореляційний зв'язок між рівнем 17-ОНР та ГВ і масою тіла [119]. Хоча ступінь зв'язку між ГВ та вмістом 17-ОНР у крові новонароджених є більш високою ($R^2 = 0,708$; 95% ДІ=0,553–0,863) порівняно із масою тіла ($R^2 = 0,561$; 95% ДІ=0,504–0,618), обидва показники враховують при інтерпретації результатів РНС. Суттєві відмінності рівнів 17-ОНР у дітей з різним ГВ та масою тіла є беззаперечним аргументом щодо їх урахування при інтерпретації результатів РНС зокрема недоношених, для яких вказаний підхід є більш важливим [120].

Потенційний вплив на зростання рівню 17-ОНР має гіпербілірубінемія, зневоднення, асфіксія при народженні, неонатальний сепсис, відкрита артеріальна протока, адреногенітальний синдром [121].

Розроблені два комплементарні підходи: використання різних референтних рівнів 17-ОНР для доношених і передчасно народжених дітей та багаторазове обстеження недоношених [122, 123]. Визначення окремих референтних інтервалів для передчасно народжених дітей є достатньо складним завданням з огляду на значний вплив індивідуальних факторів і, відповідно, дуже високу варіабельність. Тим не менше, цей підхід впроваджений у ряді програм РНС з використанням одного, чи декількох граничних рівнів для недоношених дітей [122, 123]. Практика його застосування свідчить про те, що навіть за умов використання адаптованих референтних інтервалів, висока варіабельність вмісту 17-ОНР призводить до меншої, але все ще значної кількості хибнопозитивних результатів РНС [124].

Багаторазове обстеження недоношених дітей виявилось значно ефективнішим інструментом виявлення новонароджених зі СХОР, враховуючи довгострокове перебування передчасно народжених у ВІТН. Щонайменше подвійне визначення всіх маркерних речовин, що включені до панелі скринінгу на СХОР, рекомендується в Настанові NBS03 CLSI щодо неонатального скринінгу передчасно народжених, маловагових та хворих новонароджених з метою зниження частки хибнонегативних результатів для кожного із захворювань [125].

У світовій практиці послідовний дво- або трьохразовий відбір зразків пропонується як найбільш доцільна і ефективна парадигма. 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. Недоліком проведення скринінгу в 1-шу добу є висока вірогідність хибнопозитивних результатів для таких захворювань, як ВГ, муковісцидоз та АГС; та хибнонегативних – для органічних ацидемій, аміноацидопатій [126].

Другий зразок сухих плям крові рекомендують відбирати через 48-72 години після народження незалежно від того, чи були зміни порогових значень маркерів

СХОР за результатами першого тесту. Результати другого зразка можуть не корелювати з даними першого зразка, що залежить від рівня катаболізму дитини на момент взяття крові. У разі високої підозри на вроджене порушення метаболізму за результатами I або II відбору, рекомендують якомога швидше відібрати біологічний матеріал (кров, сеча, ліквор) для проведення уточнюючих обстежень [127].

Третю пляму крові відбирають дітям, народженим із ГВ <34 тиж або масою тіла <2000 г у віці 28 днів або під час виписки. Лабораторне обстеження повинно включати повторну перевірку на ВГ, АГС, та повторення досліджень, які викликали підозру на захворювання в попередніх зразках. Перевагою відбору третього зразка є інформація про стабілізацію раніше підвищених концентрацій АК або карнітину, які пов'язані з незрілістю, супутніми захворюваннями або ПХ [128].

Кожне захворювання обміну речовин має «оптимальне скринінгове вікно», в період якого найбільш доцільно проводити відбір плям крові [129]. Оскільки для недоношених новонароджених інфузійна та антибіотикотерапія може розпочинатися впродовж декількох годин після народження, в світі існує практика проведення забору крові для РНС до їх призначення. Деякі програми РНС рекомендують відтермінування відбору зразків на 48-72 години. У разі проведення ПХ, забір крові проводиться після припинення інфузії на 3 години [130]. При застосуванні масел середньоланцюгових тригліцеридів (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).

Висновки до розділу 1

СХОР належать до групи орфанних захворювань, зокрема метаболічних порушень. Майже третина випадків смерті дітей першого року життя в Україні пов'язана з наявністю нерозпізнаного, а отже, нелікованого спадкового метаболічного захворювання, серед яких 10 % «невизначених станів», 15 % «станів, що виникають у перинатальний період», 8 % «синдрому раптової смерті немовлят». Застосування сучасних скринінгових технологій надають можливість знизити рівень смертності

немовлят й дитячої інвалідності. Завданням РНС є виявити СХОР до появи клінічних симптомів.

Для передчасно народжених, малюків з малою масою тіла, а також для дітей з перинатальною патологією існує підвищений ризик отримання хибнонегативних та хибнопозитивних результатів РНС. Тому інтерпретація результатів РНС потребує врахування впливу загальних та індивідуальних факторів, серед яких незрілість органів і фізіологічних систем, гіпоксія, передчасне припинення трансплацентарного гемотрофного забезпечення нутрієнтами, ПХ, апаратна респіраторна підтримка, інфузійна терапія, антибіотикотерапія, та інших факторів що можуть впливати на біохімічні показники крові передчасно народженої дитини.

Матеріали розділу представлено в публікаціях

1. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Антипкін ЮГ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Анцупова ВВ, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих метаболічних декомпенсованих станів у новонароджених зі спадковими хворобами обміну. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(3,33):64–73. doi: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.2.

2. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ. Особливості розширеного скринінгу на спадкові хвороби обміну речовин у передчасно народжених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(3,41):5-16. doi 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.1.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З огляду на значне відставання України у впровадженні РНС від більшості розвинутих країн світу у грудні 2019 року було розпочате виконання пілотної частини «Програми удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей старшого віку в Україні».

Мета Програми – розширення до 31 нозології переліку СХОР, забезпечення своєчасного медичного супроводу та лікування виявлених хворих. Підготовка до запуску Програми тривала більше 2-х років і включала вирішення комплексу лабораторних, технічних, логістичних та ІТ-питань, а також стажування лікарів у Варшавському Інституті Матері і Дитини (IMiD), який є провідною медичною установою в Польщі, що виконує та активно розвиває неонатальний скринінг. Переймання польського досвіду зумовлено близькими показниками кількості новонароджених, швидкою динамікою впровадження сучасних лабораторних технологій та сталим розвитком в умовах обмеженого фінансування.

В рамках Програми ТОВ «КДЦ «Фармбіотест» виконував лабораторні дослідження з використанням сучасних високопродуктивних методів тандемної мас-спектрометрії. Діагностику СХОР, медичний супровід та лікування хворих забезпечувала ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Робота виконувалась згідно плану наукових досліджень неонатального відділення ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» впродовж 2020-2022 рр. Для реалізації плану дослідження були залучені наступні відділення: відділення новонароджених від матерів з екстрагенітальною патологією з ліжками сумісного перебування (завідувачка – Баб'як Наталія Ігорівна, лікар вищої категорії з неонатології); відділення інтенсивної терапії новонароджених та недоношених дітей (завідувач – Єфімов Володимир Павлович, лікар вищої категорії з дитячої

анестезіології); відділення постінтенсивного догляду, виходжування та реабілітації новонароджених (в.о. завідувачки – Воробйова Ольга Володимирівна, професор, д.мед.наук, лікар вищої категорії з неонатології); Центр катамнестичного спостереження (в.о. завідувачки – Голота Тетяна Вікторівна, лікар-педіатр-неонатолог першої категорії) та ТОВ «Клініко-діагностичний центр «Фармбіотест» (вул. Почаївська, 9, м. Рубіжне. Тимчасово припинена діяльність з початком повномасштабного вторгнення росії (24.02.2022). Директор – Кузнєцов Ігор Ернестович, д.біол.наук, професор).

У роботі дотримані етичні принципи щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження з урахуванням основних положень GCP ICH та Гельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.) та рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002 р.). Наявні позитивний висновок комісії з біоетики ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» (протокол № 12 від 24.11.2021 р.). Батьки пацієнтів були проінформовані про методи та об'єм дослідження. Для проведення дослідження було розроблено програму та робочий план.

2.1 Загальна організація та дизайн дослідження

Дизайн роботи розроблено відповідно до поставленої мети та завдань дослідження з використанням систематизованого підходу.

Дослідження відкрите, аналітичне одномоментне (поперечне), ретроспективне/проспективне когортне.

Методологія і методика дослідження будувалися на засадах Консенсусу з біо- і медичної етики і принципах доказової медицини.

Основні напрямки виконання роботи в межах запропонованої програми наукового дослідження:

I – аналіз показників, які характеризують стан здоров'я новонароджених ретроспективно за період 2016-2022 р. та вивчення основних питань щодо діагностики СХОР у світі та ситуації із проведенням РНС на СХОР в Україні;

II – створення загальної бази даних для розрахунку межових рівнів концентрацій маркерних сполук СХОР для української когорти дітей з метою зниження кількості хибних результатів вимірювань. Проспективне дослідження клініко-лабораторних даних, розробка та впровадження медичної форми для використання міждисциплінарною командою лікарів при інтерпретації результатів уточнюючих досліджень новонароджених із підозрою на СХОР.

III – удосконалення методики забору капілярної крові в новонароджених при проведенні РНС, доповнення реєстру дітей зі СХОР, виявленими при проведенні РНС.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні (тандемна мас-спектрометрія), лабораторні та статистичні.

Дисертаційна робота у відповідності до зазначених вище напрямків виконання програми наукового дослідження проводилася в *чотири етапи*.

Перший етап дисертаційного дослідження включав аналіз сучасної науково-медичної літератури, патентно-інформаційний пошук, системний огляд та аналіз електронних баз даних щодо проблем та перспектив проведення РНС новонародженим дітям на СХОР. Було вивчено сучасний стан проблеми діагностики СХОР у світі, проаналізована ситуація із проведенням РНС в Україні із застосуванням сучасних технологій та перспективи діагностики; враховані клінічні особливості перебігу СХОР у новонароджених і немовлят. Також вивчено показники стану здоров'я новонароджених і дітей в Україні, проаналізовано клінічні маски СХОР у новонароджених та немовлят у станах компенсації та декомпенсації.

На другому етапі визначено мету та завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження. Ретроспективно селективно в роботу було відібрано 399 дітей, що відповідали критеріям включення. Критерії включення в дослідження: діти, народжені впродовж 2020-2022 рр. в ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», ГВ 26-42 тижні; неонатальний період; отримання добровільної інформованої згоди від батьків/опікунів пацієнта брати участь у дослідженні. Критерії виключення: двійні, трійні, народжені в стаціонарі, ГВ<26 тижнів; ВВР, некротизуючий ентероколіт, сепсис; відмова батьків/опікунів від участі дитини у дослідженні.

Було сформовано досліджувані групи: І групу склали 339 практично здорових доношених дітей з масою тіла при народженні >2500 г (85% досліджених новонароджених), у ІІ групу увійшли 60 передчасно народжених дітей. Залежно від маси тіла передчасно народжені діти розподілялась на 2 підгрупи. До ІА підгрупи увійшло 39 немовлят з малою масою тіла при народженні (ММТ, 1500-2499 г), до ІБ групи – 21 дитина з дуже малою масою тіла при народженні (ДММТ, ≤1499 г).

Забір зразків крові на тест-картки для проведення РНС здійснювався у доношених дітей на 48-72 годині життя, та на 7-11 добу у передчасно народжених. Усім дітям було проведено біохімічний аналіз 77 лабораторних аналітів 31 СХОР. Також було проведено клініко-лабораторне зіставлення результатів аналізів обстежених немовлят. Перелік ацилкарнітинів – маркерних аналітів СХОР наведено у Додатку В. 31 захворювання, включене до програми РНС, представлено в Додатку Г.

Оскільки на сьогоднішній день відсутні чіткі межі значень маркерних речовин СХОР для українських дітей, завданням етапу було визначити референтні інтервали показників СХОР у практично здорових новонароджених. РНС є скринінговою програмою, тому референтний інтервал аналіту включав від 2,5 до 97,5 перцентилі практично здорової популяції відповідно до рекомендацій Міжнародної федерації клінічної хімії (МФКХ).

На третьому етапі дослідження була удосконалена методика забору капілярної крові для проведення РНС в новонароджених, доповнено реєстр дітей зі СХОР, розроблений алгоритм медичного супроводу у випадку позитивних результатів скринінгу.

На четвертому етапі дослідження на основі отриманих результатів було розроблено медичну форму CHECKLIST – направлення на уточнюючу лабораторну діагностику СХОР у новонароджених та дітей раннього віку для закладів охорони здоров'я. Загальна схема дизайну дослідження представлена на рис. 2.3.

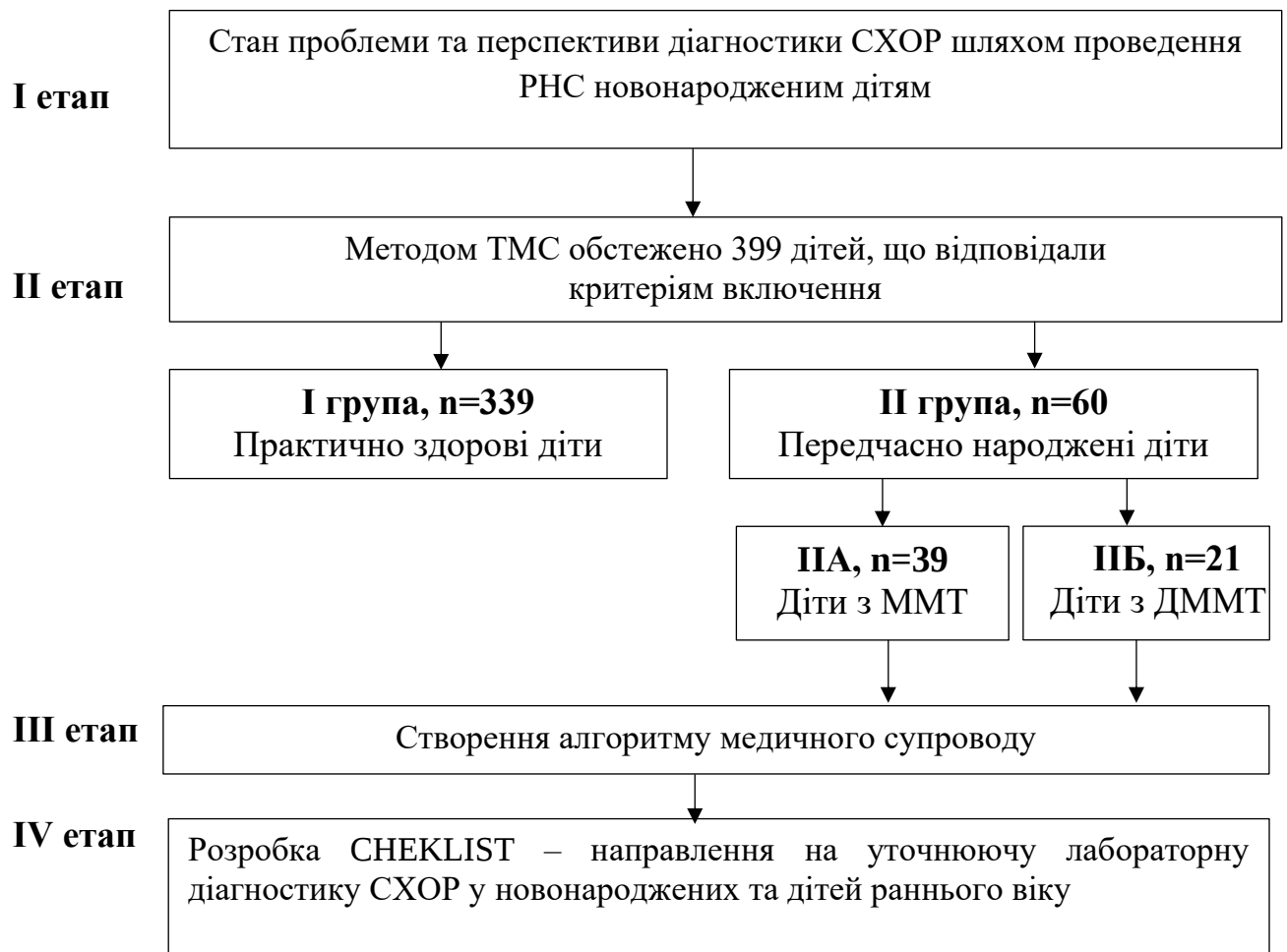


Рис. 2.3 Схема дизайну дослідження

2.2 Стандартні клінічні та лабораторні методи дослідження

Розширений неонатальний скринінг (РНС) є найефективнішим методом виявлення певної групи спадкових та метаболічних порушень у немовлят. Неонатальний скринінг не призначено для встановлення діагнозу, але аномальні параметри призначені для оцінки ризику певного розладу. Для підтвердження діагнозу новонародженим, які отримали позитивний скринінг, рекомендовано пройти додаткові обстеження щодо підозрюваного захворювання. У новонароджених із помірними фенотипами або відсутністю класичної форми розладу значення можуть не сильно відрізнятися від біологічного референтного інтервалу у новонароджених без захворювань [131]. Таким чином, якщо не буде встановлено алгоритм і не визначено граничний рівень параметрів, позитивна прогностична цінність скринінгового тесту залишатиметься низькою, впливаючи на систему охорони здоров'я високим числом хибнопозитивних результатів і тривожністю серед батьків.

На сьогоднішній день не існує визначених граничних рівнів біохімічних параметрів, які аналізуються на картах з плямами сухої крові (ПСК) [132]. Граничним значенням може бути знижений рівень аналіту або підвищений рівень через накопичення метаболіту. Однак референтні діапазони та граничні рівні окремих аналітів відрізняються залежно від аналітичного методу та приладу, який використовується для виконання аналізів у кожній лабораторії [133]. Цей процес досить складний для однієї лабораторії, щоб встановити еталонну межу за допомогою аналітичних методів, таких як ТМС. Обмеження також стосуються відмов від проведення скринінгу, особливо у випадках, коли батьки не погоджуються з проколом п'ятки для забору зразків крові через недостатню обізнаність, особливо коли новонароджений виглядає здоровим протягом першого тижня життя [134].

Відповідно до мети та завдань роботи була проведена діагностична оцінка діагностичних аналітів СХОР у сухих плямах крові за результатами РНС 399 новонароджених, які народилися у неонатальних відділеннях «ІПАГ ім. акад. О.М.

Лук'янової НАМН України» впродовж 2020-2022 років. Ретроспективно усі діти, включені в дослідження були розподілені на 2 групи. Першу групу складали 339 практично здорових новонароджених дітей з масою тіла при народженні ≥ 2500 г. Другу групу склали 60 дітей, серед яких 39 дітей з масою тіла при народженні 1500-2499 г та 21 дитина з масою тіла ≤ 1499 г (група ІА та ІБ відповідно).

У нашому дослідженні забір крові на спеціальну тест-картку із фільтрувального паперу проводився практично здоровим дітям з масою >2500 г та ГВ 37-42 тиж на 2-3 день життя. Група дітей з масою 1500-2499 г та ГВ 29-40 тиж була обстежена на 2-8 добу життя за умови стабільного стану. Дітям з масою ≤ 1499 г та ГВ 27-33 тиж первинне взяття зразків крові при постменструальному віці (ПМВ) 31-32 тижні проводилось з 7 по 11 день життя. Вторинний скринінг здійснювався при досягненні ПМВ 36 тижнів або при підготовці дитини до виписки зі стаціонару.

Процедура первинного або повторного взяття зразків крові здійснювалась в певний часовий проміжок життя немовляти, який залежав від терміну гестації, основного захворювання, обсягу медичних втручань, введення лікарських засобів. При отриманні дитиною ПХ (внутрішньовенних розчинів амінокислот та ліпідів), компонентів крові забір зразків крові проводився не раніше, ніж через три доби після відміни вказаних розчинів та після трансфузії компонентів крові. У тест-бланку обов'язково вказувалась дана інформація. У доношених новонароджених в нестабільному стані (шок, крововтрата, анемія, асфіксія з лікувальною гіпотермією тощо) первинне взяття зразків крові проводилося після стабілізації стану дитини.

Новонароджені, що були включені в дослідження, отримували обсяг діагностичних і терапевтичних заходів згідно з діючими наказами МОЗ України: № 152 від 04.04.2005 /2015 Протокол медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною [135], № 584 від 29.08.2006 «Протокол медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні» [136], № 225 від 28.03.2014 «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим

в Україні [137], № 873 від 05.05.2021 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей» [138], № 870 від 05.05.2021 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят» [139], № 650 від 18.04.2022 Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Парентеральне харчування недоношених немовлят» [140], № 683 від 21.09.2009 «Про затвердження Протоколу з лікування дітей з ретинопатією новонароджених» [141], №1144 від 09.06.2021 «Про затвердження Порядку проведення скринінгу слуху у дітей» [142].

2.2.1 Техніка забору крові у новонароджених для РНС

На першому масовому етапі РНС біохімічне дослідження крові новонароджених має критичне значення (виключення генетичної патології обміну речовин з діагностичного пошуку при дебюті захворювання), оскільки отримання хибнонегативних результатів призводить до втрати дорогоцінного часу та обертається незворотними ушкодженнями організму дитини. Якість біоматеріалу (висушених плям крові), що використовується при РНС суттєво впливає на якість та надійність результатів біохімічних досліджень.

При проведенні неонатального скринінгу забір зразків крові здійснювався на 48-72 годині життя доношеним дітям, та на 7-11 добу – передчасно народженим. При заборі крові на тест-картки з фільтрувального паперу були дотримані обов'язкові умови та певні правила, які є принципово важливим.

Однією з ключових вимог було ентеральне годування дитини (грудним, донорським молоком або молочною сумішшю) не менше ніж протягом доби до забору крові (щонайменше 6 разів на добу). При наявності важкого дефіциту одного з

ферментів проміжного обміну білків, жирів або вуглеводів, що починають надходити з їжею, цього часу буде достатньо для накопичення токсичних продуктів обміну речовин і, відповідно, виявлення СХОР.

Не менш важливим було дотримання правил відбору зразків крові та подальшого висушування плям, оскільки неналежне виконання цих процедур могло призвести до отримання хибнонегативних або хибнопозитивних результатів вимірювань [143]. Була розроблена покрокова інструкція по відбору зразків капілярної крові на тест-картки та подальшому висушуванні, зміст якої представлений в додатку Д.

Місцем пункції була латеральна поверхня п'ятки від лінії, проведеної між 4-м та 5-м пальцями та п'ятою новонародженого. Масаж п'яти не проводився з огляду на можливий гемоліз та потрапляння інтерстиційної або внутрішньоклітинної рідини до зразка (ефект розведення). Місце пункції попередньо зігрівалося протягом 3-5 хв та протиралося тампоном, змоченим антисептиком. При заборі крові одноразовий скарифікатор було спрямовано перпендикулярно до поверхні, глибина проколу при цьому була не більше ніж 2,5 мм (небезпека розвитку остеомієліту). Спочатку першу краплю крові витирали, потім м'яко натискали на п'яту новонародженої дитини, щоб утворилась друга крапля крові, яку наносили на папір. Діаметр плями крові відповідав діаметру кола, яке позначено на фільтрувальному папері тест-картки. При цьому досягалося наскрізного просочування паперу кров'ю. Належно просочувались кров'ю кожне з 4-х кіл, що позначені на тест-картці. Це являлось ключовою ознакою якісного виконання процедури відбору і відповідало валідованому об'єму крові, достатньому для отримання надійних та відтворюваних результатів кількісного визначення вмісту маркерних речовин.

2.2.2 Оцінка якості та характеристики біологічного матеріалу – висушених плям крові на фільтрувальному папері

Після належного заповнення позначених кіл кров'ю, тест-картка висушувалась при кімнатній температурі в горизонтальному положенні впродовж 2-3 годин, при цьому була обмежена дія тепла та прямих сонячних променів і накладання вологих бланків один на один. Перед проведенням забору крові на тест-картку, не торкаючись фільтрувального паперу, кульковою ручкою записувались наступні дані: найменування установи охорони здоров'я, в якому проведено забір зразків крові; прізвище, ім'я, по батькові матері дитини; адреса матері та телефон; дата пологів; номер історії пологів; дата взяття зразка крові, відмічалась наявність у дитини ВВР, жовтяниці, асфіксії та інфузійної терапії; ГВ; стать та маса дитини.

Після висушування зразків із капілярною кров'ю тест-картка вкладалася у конверт та відправлялась до лабораторії не пізніше, ніж через 24 години з моменту забору крові.

Термін виконання біохімічного дослідження рідкої крові, що відібрана у вакуумну або капілярну пробірку не перевищував 4-6 годин після відбору зразка за умов зберігання при температурі 2-4°C. Для забезпечення стабільності на термін, який перевищував 6 год використовувалась глибока заморозка зразків рідкої крові на сухому льодові (-80°C). Необхідність забезпечення холодового ланцюга ускладнювало та суттєво підвищувало вартість біохімічних досліджень рідкої крові у віддалених лабораторіях. Тому висушені на фільтрувальному папері плями крові – альтернативний шлях отримання зразків для біохімічного аналізу, який має як певні переваги, так і обмеження [144].

Сухі плями крові (СПК) мають певні переваги у порівнянні із зразками венозної крові для біохімічного дослідження, що відбираються шляхом венепункції. Процес відбору крові є менш інвазивним та болісним за рахунок малого обсягу зразка (60-100 мкл у кожній плямі). Сучасні лабораторні методи дозволяють кількісно визначати

вміст декількох десятків речовин у зразку крові об'ємом 10-20 мкл. З огляду на це, СПК успішно використовуються у випадках, коли об'єм зразка є обмеженим. На відміну від рідких зразків цільної крові, для якої обов'язковим є дотримання холодового ланцюга, сухі зразки можуть зберігатися при кімнатній температурі протягом декількох днів, при цьому вміст маркерних речовин в них залишається стабільним. При транспортуванні зразків у вигляді сухих плям також знижується ризик біологічного зараження. Сухі зразки після проведення аналізу простіше утилізувати, ніж рідкі. Сухі плями можуть бути легко отримані пацієнтом самостійно, оскільки процедура відбору не вимагає спеціальних навичок, а висушені зразки можуть бути направлені в лабораторію звичайною поштою, що суттєво знижує витрати на транспортування. Проста і швидка процедура відбору зразків, дешевизна транспортування та достатня стабільність вимірюваних речовин – саме за цими характеристиками СПК були обрані для проведення неонатального скринінгу [145].

Зворотна сторона цих переваг – додаткові складності лабораторного аналізу СПК, пов'язані з неоднорідністю розподілу клітин крові і макромолекул по площині плями, впливом гематокриту на загальний розмір плям та процес екстракції маркерних речовин, тощо. Удосконалення методів лабораторних досліджень СПК протягом останніх двох десятиріч дозволило успішно вирішити ці питання і забезпечити достатню селективність і чутливість вимірювань. Швидкий розвиток персоналізованої медицини посилює інтерес лікарів і пацієнтів до домашнього відбору біоматеріалу, що в свою чергу активізує впровадження відповідних методів кількісного визначення цільових речовин у сухих зразках крові. Вже сьогодні такий підхід становить помітну альтернативу традиційному аналізу зразків рідкої крові або сироватки. Використання СПК на сьогоднішній день успішно поширюється не лише на цільну кров, але також і на інші біологічні рідини, такі як слина, плазма, сеча. [146].

Метод сухих плям заснований на краплинному нанесенні біологічної рідини на спеціальну поглинаючу мембрану та подальшому висушуванні проби. У класичному

варіанті картка являє собою своєрідний конверт, всередині якого знаходиться прямокутна целюозна мембрана. Стандартизований відповідно специфікацій Національного комітету з клінічних лабораторних стандартів (NCCLS) фільтрувальний папір виготовляється з бавовни високої чистоти, що забезпечує відтворюване поглинання невеликих об'ємів крові при належному виконанні процедури відбору. На поглинаючій мембрані позначені круглі зони для нанесення зразка. Кров пацієнта наноситься в центр кола, дотримуючись правила: одна крапля – одне коло [147].

2.3 Статистичні методи і статистичний аналіз отриманих результатів дослідження

Оскільки виявлення СХОР базується на порівнянні концентрацій маркерних речовин у крові новонароджених з попередньо встановленими референтними значеннями, відхилення від яких інтерпретується як підозра на захворювання, встановлення таких референтних діапазонів для когорти українських дітей є важливим індикатором підвищення якості стандартів надання медичної допомоги дитячому населенню. Необхідність уточнення регіональних референтних діапазонів пов'язана з популяційними генетичними особливостями, географічним розташуванням населення, екологічними факторами та характером харчування тощо. З огляду на це, отримані результати включені до бази даних для подальшого розрахунку регіональних референтних значень, що дозволить знизити долю хибнонегативних та хибнопозитивних результатів РНС.

З метою кількісного визначення концентрацій маркерних речовин у зразках крові розраховувались показники описової статистики для кожного з визначених аналітів: медіана, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення.

Аналіз результатів дослідження був проведений у пакеті Statistical software EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [148].

Закон розподілу даних відрізнявся від нормального, тому для представлення кількісних показників були зазначені лише стійкі статистичні характеристики: медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI-QIII).

Для порівняння показників було використано критерій Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна:

- 1 – відмінність від пацієнтів Гр I статистично значуща, $p < 0.05$;
- 2 – відмінність від пацієнтів Гр ІА статистично значуща, $p < 0.05$;
- 3 – відмінність від пацієнтів Гр ІБ статистично значуща, $p < 0.05$.

Критерій Крускала-Уолліса призначений для порівняння рівня досліджуваної ознаки в трьох і більше вибірках. Критерій ранговий і є модифікацією критерію Манна-Уїтні на випадок багатьох вибірок. Статистика Крускала-Уолліса:

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^k \frac{T_i^2}{n_i} - 3(N+1).$$

Де $n_i = (\overline{1, k})$ – об'єм кожної з k вибірок, T_i – її рангова сума, N – сукупна кількість спостережень, для $k > 3$ має близький до χ^2 з $k-1$ ступенем вільності розподіл. Для $k=3$, $n_i \leq 5$ розподіл статистики протабульовано.

З урахуванням повторних перевірок нульової гіпотези, тобто залежності діагностичних аналітів від маси тіла при народженні для відбору показників, які значуще пов'язані було використано множинність порівнянь за методом FDR (англ. False Delivery Rate). Суть запропонованого підходу полягає в тому, що замість контролю над груповою ймовірністю помилки першого роду виконується контроль над очікуваною часткою хибних відхилень (FDR) серед числа R усіх відхилених гіпотез [149].

$$FDR = E(V/R),$$

де V – число помилково відхилених гіпотез.

На відміну від рівня значущості α , будь-яких «загальноприйнятих» значень FDR не існує. У генетичних дослідженнях часто трапляється FDR на рівні 10%. Інтерпретація порогового значення FDR дуже проста: наприклад, якщо під час аналізу

даних відхилено 1000 гіпотез, то при $q=0.10$ очікувана частка хибно відхилених гіпотез не перевищить 100.

При виявленні великого числа параметрів, за якими експериментальні групи відрізняються (контролюючи при цьому частку хибних заключень на певному рівні), контроль над груповою ймовірністю помилки в даному випадку був би занадто строгим, в той час як метод Беньяміна-Хохберга допускає наявність певної частки хибних відхилень серед всіх відхилених гіпотез і тим самим сприяє загальному позитивному висновку з приводу ефективності. Була використана корекція р-значення по методу Беньяміна-Хохберга в зв'язку з наявністю багатьох параметрів, які перевіряли гіпотезу – залежність значення показника від маси тіла при народженні.

Слід відмітити, що описаний тут метод контролю над очікуваною часткою хибних відхилень передбачає, що всі тести, при яких отримують р-значення, незалежні [150]. Однак, на практиці в більшості випадків дана умова не буде виконуватись: багато біологічних параметрів, які були наведені вище вимірювались у одних і тих же осіб, що вносить певний рівень кореляції між відповідними тестами.

Враховуючи кореляцію показників, які перевіряються та із врахуванням FDR був використаний удосконалений метод Беньяміна-Йекутілі. Даний метод був застосований до проведення порівняння показників РНС між першою і другими групами.

2.4 Дотримання вимог біоетики

Усі дослідження виконано з дотриманням прав безпеки пацієнтів, зі збереженням морально-етичних норм, прав і канонів людської гідності відповідно до основних положень GCP (1996 р.) Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участі людини (1964/2000 рр.) та рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002 р.).

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ РЕФЕРЕНТНИХ ІНТЕРВАЛІВ ДІАГНОСТИЧНИХ АНАЛІТІВ СХОР ДЛЯ КОГОРТИ УКРАЇНСЬКИХ ДІТЕЙ

3.1 Клінічна характеристика обстежених груп дітей

За період дослідження проведено розширений неонатальний скринінг (РНС) 399 новонародженим, які народилися у ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» впродовж 2020-2022 років.

Ретроспективно усі діти були розподілені на 2 групи в залежності від маси тіла при народженні: І групу склали 339 здорових доношених дітей з масою тіла при народженні >2500 г, що відповідало 85% досліджених новонароджених, у ІІ групу увійшли 60 передчасно народжених дітей, яка в залежності від маси тіла при народженні розподілялась на ІІА та ІІБ групи. У ІІА групу увійшло 39 немовлят з ММТ – від 1500 до 2499 г (9,7%), у ІІБ увійшли передчасно народжені діти із ДММТ (≤ 1499), що склали 5,3% обстежених немовлят. Розподіл дітей у відсотках по групах дослідження представлено на рис. 3.4.

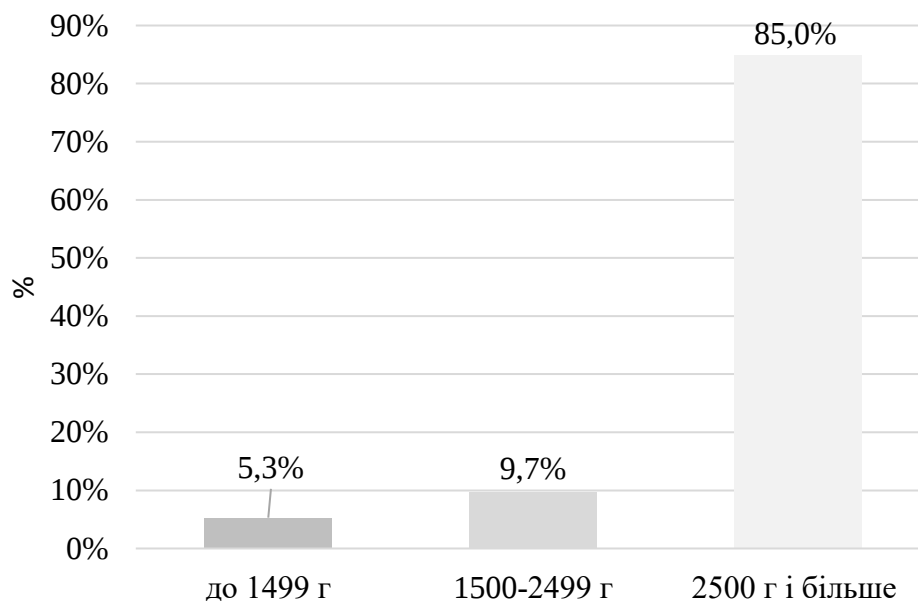


Рис. 3.4 Розподіл дітей в залежності від маси тіла при народженні, %

При проведенні аналізу дітей по групах дослідження встановлено, що в І групу ввійшли діти із середньою масою 3450 г та середнім гестаційним віком 39 тиж. Забір капілярної крові з п'ятки у новонароджених І групи проводився на 3 добу життя. У ІІА групі дітей – середня маса складала 2180 г, термін гестації – 36 тиж, проводився забір крові у них в середньому на 8 добу. У ІІБ групу ввійшли передчасно народжені діти із середньою масою 1320 г, терміном гестації 30 тиж, забір зразків крові на тест-карти проводився в середньому на 10 добу життя за умови стабільного стану дитини.

Розподіл дітей І, ІІА та ІІБ груп за масою тіла при народженні та ГВ відображено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Розподіл дітей І, ІІА та ІІБ досліджуваних груп

Група І					
	N	Minimum	Maximum	Median	QI – QIII
Маса, г	339	2550	5140	3450	3130–3728.75
ГВ, тиж	339	33	42	39	38–40
Група ІІА					
Маса, г	39	1540	2480	2180	1877.5–236
ГВ, тиж	39	29	40	36	34–37.75
Група ІІБ					
Маса, г	21	880	1495	1320	1141.25–1455
ГВ, тиж	21	25	33	30	28–31.5

До І групи увійшли 339 здорових доношених дітей без перинатальної патології. Діти зазначеної групи при народженні отримали задовільну оцінку за шкалою Апгар (8-10 балів), всі вони знаходилися на грудному вигодовуванні та перебували сумісно із матерями від народження.

У ІІА групі частка здорових дітей склала 64%, серед яких діти були народжені в задовільному стані, знаходились на сумісному перебуванні з матерями та грудному вигодовуванні. Інша частка дітей даної групи – 36% склали діти, які були народжені в стані середньотяжкої асфіксії (<7 балів за шкалою Апгар). Вони знаходились у ВІТН та отримували лікування з приводу певних перинатальних проблем, зокрема респіраторні розлади, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ), внутрішньоутробна інфекція (ВУІ), порушення толерантності до ентерального харчування. Серед 36% дітей зазначеної групи 15% дітей отримували ПХ впродовж 1-го тижня життя. В середньому перебування у ВІТН складало $14 \pm 6,8$ діб, далі діти переводилися у відділення постінтенсивного догляду, виходжування та реабілітації новонароджених.

Всі діти ІІБ групи після народження перебували у ВІТН, отримували повне парентеральне харчування (щонайменше впродовж 7 діб) та отримували лікування з приводу респіраторного дистрес синдрому (РДС), гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, внутрішньоутробної інфекції, порушення толерантності до ентерального харчування. В середньому діти знаходились у ВІТН $24 \pm 8,5$ діб, далі були переведені на виходжування у відділення постінтенсивного догляду, виходжування та реабілітації новонароджених.

Деталізація з ретельним описом клінічного стану обраних категорій дітей не входили в основні завдання дисертаційної роботи.

3.2 Типові помилки при відборі зразків крові, вплив на результати РНС і шляхи їх уникнення

При проведенні РНС забір зразків крові здійснювався на 3 добу життя доношеним дітям, та в терміні з 7-11 добу – передчасно народженим. Місцем пункції була латеральна поверхня п'яти від лінії, проведеної між 4-м та 5-м пальцями та п'ятою новонародженого. Попередньо місце пункції зігрівалося протягом 3-5 хв, далі протиралося антисептиком. Першу краплю крові витирали сухою стерильною серветкою, потім м'яко натискали на п'яту дитини, щоб утворилась друга крапля крові, яку наносили на папір. При цьому досягали наскрізного просочування кров'ю кожного з 4-х кіл, що позначені на тест-картці. Достовірність результатів аналізу при проведенні РНС прямо залежить від якості зразків

Кожен зразок, який надходив в лабораторію, отримував візуальну оцінку щодо дотримання правил заповнення тест-картки. Задовільним вважався зразок, на якому позначені зони (кола) повністю та рівномірно були заповнені кров'ю та просочені наскрізь (рис.3.5).



Рис. 3.5. Правильно заповнені кров'ю тест-карти

В процесі роботи кожен третій зразок (120 випадків забору капілярної крові на тест-картки) був відбракований на преаналітичному етапі. Критерії відмови проведення дослідження та кількість відбракованих зразків у разі наявності порушень зазначено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Критерії відмови проведення дослідження у разі наявності порушень
на преаналітичному етапі

№	Критерій відмови	Кількість відбракованих зразків
1.	Біологічний матеріал без маркування	10
2.	Порушення на етапі сушіння, пакування або доставки тест-картки	13
3.	Тест-картка не просочена з двох сторін	24
4.	Кількість крові недостатня. Кола недостатньо заповнені. Хоча кров просочилася на задню частину карти, обсяг недостатній для тестування	23
5.	Зразки мають неоднорідну структуру (видно не одноразове накладання біоматеріалу в одну зону).	29
6.	Плями крові перенасичені	11
7.	У плямах крові присутні сироваткові кільця	3
8.	Плями крові виглядають згорнутими або шаруватими	7

Помилки при заборі плям крові були зумовлені недостатньою або надмірною кількістю крові, чи порушенням техніки відбору. У разі повторного нанесення крові на попередньо частково заповнене коло або на це коло із зворотної сторони тест-картки зразки виглядали «перенасиченими», і «шаруватими». Надлишковий об'єм крові у зразках був найчастішою причиною хибнопозитивних результатів лабораторних визначень. При неналежному використанні капілярної трубки або шприца, кола виглядали «розфарбованими» та зазвичай мали механічні пошкодження. При зберіганні чистих тест-карток – були дотримані умови без доступу вологи. Потрапляння будь-якої рідини або бруду на тест-картку (залишків антисептика, води,

крему для рук, тальку від медичних рукавичок, грудного молока, молочної суміші тощо) призводили до її непридатності для використання.

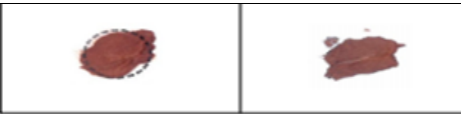
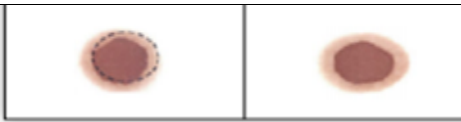
Незадовільним вважався недостатньо або неправильно висушений зразок. Помилки при висушуванні з'являлися при розміщенні тест-картки у вертикальному положенні, накладанні тест-карток одна на одну, їх розташуванні біля нагрівача при високій температурі або потраплянні прямих сонячних променів.

Враховуючи вищезазначені помилки, одним із напрямків роботи стало доповнення рекомендацій щодо якісного забору капілярної крові на тест-картки для РНС та уникнення помилок при заборі зразків крові. Основні причин, при яких зразки можуть бути визнані незадовільними – наведені в таблиці 3.7 (власний архів).

Таблиця 3.7

Основні причин, при яких зразки можуть бути визнані незадовільними
(власний архів)

№	Причина	Кількість незадовільних зразків	Пояснення	Приклад	
				Лицева сторона тест-картки	Зворотна сторона тест-картки
1.	Кількість крові недостатня	23	Кола недостатньо заповнені. Хоча кров просочилася на задню частину карти, обсяг недостатній для тестування.		
			Зразок здається достатнім спереду, але недостатнім, якщо дивитися ззаду		
			Зразок здається достатнім спереду, але недостатнім, якщо дивитися ззаду.		

2.	Плями крові здаються подряпаними або стертими	7	При заборі крові використовували капілярну трубку, при нанесенні на тест-картку використовували техніку розфарбування. Розмазування крові п'яткою дитини.	
3.	Плями крові мокрі і/або знебарвлені	13	Можливо на зразок потрапила вода, антисептик, суміш для годування. Зразки не достатньо висохли перед відправкою.	
4.	Плями крові перенасичені	11	Повторне внесення крові в одну і ту ж область.	
5.	Плями здаються розведеними	13	Місце проколу не достатньо чисте і сухе.	
6.	У плямах крові присутні сироваткові кільця	3	Надмірне здавлювання місця проколу.	
7.	Плями крові виглядають згорнутими або шаруватими	7	Нанесення повторних крапель крові на вже частково висохлі плями.	
8.	Плями крові були пошкоджені під час транспортування	13	Карти для збору плям крові були доставлені у вологому/пошкоджену конверті.	
9.	ЕДТА забруднення	2	Якщо збір зразків проводився з ЕДТА трубкою - зразок незадовільний	

На підставі аналізу типових помилок було розроблено для закладів охорони здоров'я рекомендації щодо їх уникнення. Дані представлені у таблиці 3.8.

Рекомендації для уникнення помилок при відборі плям крові

1. Перед відправкою перевірте щоб всі відведені зони тест-картки були заповнені. При заповненні текстової частини необхідно користуватися кульковою ручкою, писати друкованими літерами, розбірливо, не використовувати скорочення. При внесенні інформації не торкайтеся області нанесення зразків на фільтрувальної папері і не допускайте контакту з іншими поверхнями.
2. Висушіть тест-картки із зразками на повітрі в горизонтальному положенні, не закриваючи плями в чистому сухому місці, яке захищене від прямого сонячного світла протягом щонайменше впродовж 2-3 годин. Не нагрівайте, не складайте і не допускайте, щоб тест-картка торкалась інших поверхонь під час процесу підсихання.
3. Висушені зразки крові не слід упаковувати в герметичні пластикові пакети, оскільки накопичення тепла та накопичення вологи у внутрішньому середовищі герметичного поліетиленового пакета можуть негативно впливати на висушений зразок. Використання вологопоглинача може зменшити накопичення вологи.
4. Перевірте обидві сторони фільтрувального паперу, щоб переконатися, що кров рівномірно заповнила і просочила наскрізь папір. Будь ласка, НЕ наносьте кров на обидві сторони тест-картки.
5. При використанні капілярної трубки для збору крові, не торкайтеся нею тест-картки, щоб не пошкодити волокна фільтрувального паперу. Не слід використовувати такі дії, як «розфарбування», повторне нанесення крові або будь-яка техніка, яка може подряпати, стерти, стиснути або зробити відбиток на папері.
6. Не використовуйте п'яту немовляти, щоб спробувати проштовхнути кров до зворотнього боку тест-картки.
7. Не допускайте попадання води, сумішей для годування, антисептичних розчинів, тальку для рукавичок, лосьйону для рук або інших матеріалів на картку зі зразками до або після використання.
8. Переконайтеся, що п'ята дитини суха, перш ніж виконувати прокол.
9. Перед відправкою переконайтеся, що зразок висушений.
10. Повторно не наносьте кров в одну і ту ж зону, бо перенасичення фільтрувального паперу може призвести до аналізу надлишкового об'єму крові під час тестування, що може привести до помилково негативного або хибно позитивного результату скринінгу.
11. Надмірно не здавлюйте місце проколу, це може викликати гемоліз зразка або привести до змішання тканинних рідин із зразком, що може негативно вплинути на результат тесту.
12. Не додавайте нових крапель крові на вже частково висохлі плями, це викликає «нашарування» обсягу крові, що призводить до неоднорідних концентрацій біоматеріалу в зразку.

3.3 Визначення референтних інтервалів діагностичних аналітів СХОР для когорти українських дітей

Наступним етапом роботи було визначення референтних інтервалів діагностичних аналітів СХОР в когорті здорових українських дітей (І досліджувана група).

В таблиці 3.9 наведена оцінка кожного діагностичного аналіту за медіаною, міжквартильним інтервалом, мінімальним та максимальним значенням. Також зазначений референтний інтервал діагностичних аналітів, які знаходились в діапазоні від 2,5 до 97,5 процентиля показників здорових дітей.

Процентильне визначення норми виражає інтервал норми – як інтервал між встановленими нижніми і верхніми процентилями загального діапазону. Інтервал, який включає 97.5% всіх нижніх результатів тесту визначений як нормальний, 2.5% вище визначений як не норма.

Для прикладу розглянемо значення референтного інтервалу першого показника таблиці 3.9 – TSH, який складає 0.632-12.322. Це означає, що в 95% здорових дітей нормативне значення показника TSH лежить в діапазоні 0.632-12.322, а 2,5% дітей мають значення TSH нижче за 0.632 або вище за 12.322.

В 95 % здорових дітей нормативне значення показника Arginine/Arginine IS, для прикладу, складає 8.891–50.504, а 2,5% дітей мають значення Arginine/Arginine IS нижче за 8.891 або вище за 50.504.

Референтний інтервал діагностичного аналіту Glycine/Glycine IS знаходиться в межах 215.910–752.270 (95 % здорових дітей), в той час як зниження показника нижче 215.910 або підвищення показника вище 752.270 трактується як відхилення, притаманне для 2,5 % дітей.

Таблиця 3.9

Референтні інтервали діагностичних аналітів СХОР (І група дітей)

	Діагностичний аналіт	Медіана	Міжквартильний інтервал	2.5 – 97.5 Процентилів	Мін.	Макс.
1	2	3	4	5	6	7
1.	TSH	1.69	0.900–2.985	0.632–12.322	0.00	51.91
2.	17-OH-Progesterone	9.10	5.080–13.236	1.649–28.809	0.89	579.94
3.	IRT	19.18	13.513–28.526	6.343–86.589	1.42	253.86
4.	(C16+C18:1)/C2	0.2240	0.182–0.268	0.111–0.358	0.0740	0.6330
5.	Arginine/Arginine IS	19.85	13.757–27.935	8.891–50.504	6.94	95.25
6.	C0/(C16+C18)	4.742	3.907–5.842	2.661–12.279	1.934	28.964
7.	C0/C0 IS	19.54	15.235–24.683	8.547–39.654	5.50	48.17
8.	C10/C8 IS	0.0490	0.0350–0.0610	0.0200–0.102	0.0020	0.2120
9.	C10:1/C8 IS	0.0320	0.0250–0.0400	0.0120–0.0741	0.0070	0.1430
10.	C12 OH/C14 IS	0.0160	0.0110–0.0280	0.00500–0.0550	0.0020	0.1180
11.	C12/C8 IS	0.2170	0.161–0.302	0.0608–0.586	0.0340	0.6520
12.	C14/C14 IS	0.1800	0.135–0.223	0.0190–0.333	0.0070	0.4290
13.	C14:1 OH/C14 IS	0.0340	0.0250–0.0510	0.0145–0.210	0.0100	0.5440
14.	C14:1/C14 IS	0.1810	0.141–0.232	0.0449–0.377	0.0150	0.6110
15.	C14:1/C16	0.0630	0.0501–0.0760	0.0290–0.122	0.0200	0.1860
16.	C14:1/C16 IS	0.1690	0.115–0.222	0.0440–0.498	0.0240	1.2780
17.	C14:2/C14	0.2720	0.191–0.376	0.0988–0.685	0.0210	1.0330
18.	C14:2/C14 IS	0.0510	0.0360–0.0690	0.0190–0.131	0.0070	0.1700
19.	C14:2/C16 IS	0.0480	0.0350–0.0630	0.0200–0.127	0.0090	0.2710
20.	C16 OH/C16	0.0190	0.00850–0.0338	0.00400–0.0650	0.0000	0.1850
21.	C16 OH/C16 IS	0.0460	0.0263–0.0808	0.0100–0.171	0.0000	0.7510
22.	C16/C16 IS	2.917	2.081–3.727	0.691–6.040	0.366	7.722
23.	C16/C2	0.1180	0.0950–0.140	0.0455–0.199	0.0290	0.2690
24.	C16:1 OH/C16 IS	0.0660	0.0396–0.113	0.0180–0.225	0.0020	0.7460
25.	C16:1/C16 IS	0.375	0.237–0.552	0.102–1.104	0.026	2.700
26.	C18 OH/C16	0.0160	0.0100–0.0270	0.00400–0.0652	0.0000	0.5030
27.	C18 OH/C16 IS	0.0430	0.0286–0.0710	0.0100–0.124	0.0000	0.5410
28.	C18/C16 IS	1.181	0.893–1.595	0.418–2.920	0.219	3.827
29.	C18:1 OH/C16	0.0190	0.0110–0.0290	0.00600–0.0657	0.0000	0.4110
30.	C18:1 OH/C16 IS	0.0490	0.0310–0.0800	0.0139–0.178	0.0000	1.0330
31.	C18:1/C16	0.882	0.761–1.066	0.585–1.689	0.231	2.216
32.	C18:1/C16 IS	2.568	1.961–3.322	0.682–5.165	0.385	6.650
33.	C18:2 OH/C16 IS	0.0930	0.0470–0.193	0.0240–0.346	0.0080	1.0330
34.	C18:2/C16	0.1930	0.135–0.295	0.0650–0.590	0.0330	1.1210

1	2	3	4	5	6	7
35.	C18:2/C16 IS	0.566	0.392–0.750	0.197–1.120	0.041	1.995
36.	C2/C2 IS	24.77	19.639–30.319	9.333–46.507	6.54	55.59
37.	C3/C2	0.0750	0.0610–0.0920	0.0380–0.162	0.0220	0.2130
38.	C3/C2 IS	2.408	1.712–3.110	0.582–4.763	0.074	5.884
39.	C3/C3 IS	1.920	1.365–2.484	0.552–4.172	0.229	5.173
40.	C4 DC/C8 IS	0.142	0.104–0.185	0.0580–0.359	0.033	4.278
41.	C4/C2	0.0110	0.00800–0.0140	0.00500–0.0280	0.0030	0.1540
42.	C4/C3	0.1360	0.104–0.191	0.0590–0.353	0.0240	0.9450
43.	C4/C4 IS	0.2500	0.200–0.332	0.106–0.648	0.0270	0.7770
44.	C5 DC/C8 IS	0.1390	0.0970–0.185	0.0420–0.363	0.0120	0.8240
45.	C5 OH/C5 IS	0.1190	0.0993–0.147	0.0710–0.244	0.0280	0.6580
46.	C5 OH/C8 IS	0.533	0.312–0.762	0.184–1.016	0.016	1.547
47.	C5/C2	0.0060	0.00463–0.00900	0.00300–0.0291	0.0020	0.1710
48.	C5/C3	0.0760	0.0566–0.118	0.0370–0.351	0.0300	1.9740
49.	C5/C5 IS	0.1550	0.111–0.202	0.0680–0.388	0.0360	2.5820
50.	C5/C8 IS	0.622	0.365–1.070	0.171–1.780	0.045	14.798
51.	C5:1/C5 IS	0.0440	0.0340–0.0565	0.0220–0.0801	0.0190	0.2150
52.	C5:1/C8 IS	0.1810	0.131–0.247	0.0609–0.319	0.0400	1.1980
53.	C6 DC/C8 IS	0.0130	0.00900–0.0180	0.00300–0.0341	0.0010	0.0820
54.	C6/C8 IS	0.0620	0.0490–0.0800	0.0270–0.143	0.0140	0.4140
55.	C8/C10	1.432	1.125–1.806	0.624–3.068	0.464	12.268
56.	C8/C2	0.0030	0.00200–0.00400	0.00100–0.00700	0.0010	0.0220
57.	C8/C5	0.448	0.285–0.641	0.134–1.178	0.019	1.553
58.	C8/C8 IS	0.0650	0.0511–0.0830	0.0280–0.133	0.0200	0.4120
59.	C8:1/C8 IS	0.0340	0.0240–0.0510	0.0130–0.112	0.0060	0.6500
60.	Citruline/Arginine	0.671	0.497–0.903	0.282–1.999	0.157	3.113
61.	Citruline/Citruline IS	13.18	10.141–17.044	7.538–41.549	6.32	122.11
62.	Citruline/Tyrosine	0.1600	0.125–0.210	0.0659–0.516	0.0410	1.0170
63.	Glycine/Glycine IS	375.66	304.086–461.079	215.910–752.270	117.03	1196.48
64.	Leucine/Leucine IS	112.21	95.343–133.453	75.210–183.340	30.78	252.31
65.	Leucine/Phenylalanine	2.233	1.976–2.588	1.499–3.822	0.998	5.308
66.	Methionine/Methionine IS	14.88	12.496–17.835	8.292–26.951	5.13	46.17
67.	Methionine/Leucine	0.1300	0.110–0.163	0.0670–0.231	0.0530	0.4840
68.	Methionine/Phenylalanine	0.2930	0.246–0.364	0.158–0.571	0.0340	1.1190
69.	Phenylalanine/Phenylalanine IS	49.96	43.699–58.086	31.537–79.004	18.17	90.13
70.	Total	59.09	45.256–70.234	25.433–100.851	14.93	125.90
71.	Tyrosine/Phenylalanine	1.646	1.324–2.045	0.764–3.782	0.480	6.105
72.	Tyrosine/Tyrosine IS	81.47	64.697–106.198	40.354–187.429	17.41	290.34
73.	Valine/Phenylalanine	1.820	1.536–2.124	1.111–3.013	0.760	3.591

1	2	3	4	5	6	7
74.	Valine/Valine IS	89.89	74.701–109.882	50.709–149.692	30.35	214.69
75.	C0/Total	0.3450	0.323–0.371	0.266–0.465	0.2300	0.7200
76.	C14 OH/C14 IS	0.0260	0.0170–0.0370	0.00899–0.0811	0.0060	0.1490
77.	Arginine/Ornithine	0.1330	0.100–0.168	0.0579–0.259	0.0420	0.4070

Висновки до розділу 3

За результатами аналізу 77 діагностичних показників 31 СХОР встановлено референтні інтервали діагностичних аналітів СХОР для когорти українських дітей, які знаходились в діапазоні від 2,5 до 97,5 процентилі для кожного показника серед здорових дітей.

Під час проведення неонатального скринінгу кожен третій зразок (120 випадків забору капілярної крові на тест-картки) був відбракований на преаналітичному етапі. Дотримання розроблених практичних рекомендацій щодо уникнення помилок при відборі плям крові є перевіреним шляхом зниження кількості хибних результатів лабораторних вимірювань та скорочення термінів діагностики СХОР на преаналітичному етапі.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ, Каспрук ОВ. Якість сухих плям крові – невід’ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4,38):77-86. doi: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9.

2. Знаменська ТК, Голота ТВ. Стан діагностичних маркерів спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених: аналіз попередніх результатів неонатального скринінгу в Україні. Сучасна педіатрія. 2023;7(135):16-22. doi 10.15574/SP.2023.135.162023.

РОЗДІЛ 4

БІОХІМІЧНЕ ЗІСТАВЛЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ АНАЛІТІВ СХОР В ОБСТЕЖЕНИХ ГРУПАХ ДІТЕЙ

4.1 Біохімічне зіставлення граничних рівнів концентрацій маркерних аналітів 31 СХОР для доношених і передчасно народжених дітей

Наступним етапом дисертаційної роботи було проведення біохімічного зіставлення граничних рівнів концентрацій маркерних аналітів 31 СХОР для доношених і передчасно народжених дітей.

В таблиці 4.10 представлені стійкі статистичні характеристики: медіана (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII) отриманих діагностичних аналітів СХОР для I, ІА та ІБ груп обстежених дітей. Для порівняння показників використано критерій Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна:

- 1 – відмінність від пацієнтів Групи I статистично значуща, $p < 0.05$;
- 2 – відмінність від пацієнтів Групи ІА статистично значуща, $p < 0.05$;
- 3 – відмінність від пацієнтів Групи ІБ статистично значуща, $p < 0.05$.

За результатами таблиці 4.10 у здорових дітей медіана 17-ОН-Progesterone становила 9.098, у дітей з ММТ – 11.047, у дітей з ДММТ медіана даного показника – 25.562, що у 2,8 рази вище за I групу, при $p < 0.001$. Медіана Arginine/Arginine IS у I групі становила 19.85, у ІА – 27.138, що у 1,3 рази вище за медіану у I групі, у ІБ – 34.35, що в 1,7 рази вище за медіану здорових дітей, при $p < 0.001$. Медіана показника $C0/(C16+C18)$ у дітей з ДММТ становила 13.5, що в 2,8 рази вище за I групу (4.742), у дітей з ММТ медіана $C0/(C16+C18)$ становила 7.334, що в 1,5 рази вище від групи здорових дітей, при $p < 0.001$. У здорових дітей медіана $C12/C8$ IS становила 0.217, у дітей з ММТ – 0.132, у дітей з ДММТ медіана даного показника – 0.099, що у 2 рази нижче за I групу обстежуваних дітей, при $p < 0.001$.

Медіана C14:1/C16 у I групі дітей становить 0.063, що в 2,3 рази нижче за медіану цього показника у ІІБ групі, при $p<0.001$. При порівнянні зі здоровими дітьми медіана C14:2/C14 у ІА групі становила 0.449, що в 1,6 рази вище, а у ІІБ групі дітей – 0.552, що вдвічі вище за I групу дітей, при $p<0.001$. Медіана C14:2/C16 IS у I групі дітей становить 0.048, що в 1,7 рази нижче за медіану цього показника у ІІБ групі, при $p<0.001$. У здорових дітей медіана C16/C16 IS становила 2.917, у дітей з ММТ – 1.861, що у 1,5 рази нижче за групу здорових дітей, у групі з ДММТ медіана даного показника – 1.343, що у 2 рази нижче за I групу, при $p<0.001$. Медіана C16/C2 у I групі дітей становить 0.118, що в 2,8 рази вище за медіану цього показника у ІІБ групі, при $p<0.001$. При порівнянні зі здоровими дітьми медіана C18:1 ОН/C16 у ІА групі становила 0.026, що в 1,3 рази вище, а у ІІБ групі дітей – 0.05, що у 2,6 рази вище за I групу дітей, при $p<0.001$.

Медіана C18:1/C16 у здорових дітей становить 0.882, що 1,6 рази нижче за медіану цього показника у ІА групі та в 2,7 рази нижче за Ме даного аналізу в ІІБ групі, при $p<0.001$. Медіана C18:2/C16 у I групі становила 0.193, у ІА – 0.534, що у 2,7 рази вище за медіану у I групі, у ІІБ – 1.162, що в 6 разів вище за медіану здорових дітей, при $p<0.001$. Медіана показника C18:2/C16 IS у дітей з ДММТ становила 0.894, що в 1,5 рази вище за I групу (0.566), у дітей з ММТ медіана C18:2/C16 IS становила 0.864, що в 1,5 рази вище від групи здорових дітей, при $p<0.001$. Медіана C4/C2 у I групі дітей становить 0.011, що в 1,2 рази нижче за медіану цього показника у ІА групі та в 2 рази нижче за Ме даного аналізу в ІІБ групі, при $p<0.001$. Медіана C4/C3 у I групі дітей становить 0.0136, що в 1,4 рази нижче за медіану цього показника у ІА групі та в 3 рази нижче за Ме даного аналізу в ІІБ групі, при $p<0.001$. Медіана C4/C4 IS у здорових дітей становить 0.25, що 2,3 рази нижче за медіану цього показника у ІІБ групі, при $p<0.001$.

При порівнянні у здорових дітей медіана C5/C2 становила 0.006, в той час як у групі дітей з ММТ медіана даного показника – 0,011, що в 1,8 разів перевищує

значення в I групі дітей, у групі дітей з ДММТ 0,023, що в 3,8 разів перевищує значення в I групі дітей при $p<0.001$. Медіана C5/C8 IS у I групі дітей становить 0.622, що в 1,5 рази нижче за медіану цього показника у ПА групі та в 4 рази нижче за Ме даного аналізу в ПБ групі, при $p<0.001$. Медіана C5/C3 у I групі дітей становить 0.076, що в 1,6 рази нижче за медіану цього показника у ПА групі та в 3 рази нижче за Ме даного аналізу в ПБ групі, при $p<0.001$.

Медіана C8/C10 у I групі дітей становила 1.432, що в 1,3 рази нижче за медіану цього показника у ПА та ПБ групі, при $p<0.001$. Медіана C8/C5 у здорових дітей становить 0.448, що 1,6 рази вище за медіану цього показника у ПА групі та в 2 рази вище за Ме даного аналізу в ПБ групі, при $p<0.001$. При порівнянні у здорових дітей медіана Citruline/Citruline IS становила 13.178, в той час як у групі дітей з ММТ медіана даного показника – 16.073, що в 1,2 разів перевищує значення в I групі дітей, у групі дітей з ДММТ 20.521, що в 1,5 рази перевищує значення в I групі дітей, при $p<0.001$. Медіана Citruline/Tyrosine у I групі становила 0.16, у ПА – 0.214, що у 1,3 рази вище за медіану у I групі, у ПБ – 0.276, що в 1,7 разів вище за медіану здорових дітей, при $p<0.001$.

Таблиця 4.10

Медіана (Ме) та міжквартильний інтервал (QI – QIII) I, ПА та ПБ груп дітей

№	Показник	Група I (n=339)	Група ПА (n=39)	Група ПБ (n=21)	p
1	2	3	4	5	6
1.	TSH	1.691 (0.900– 2.985)	1.805 (0.947– 3.453)	1.33 (1.159– 2.221)	0.821
2.	17-OH-Progesterone	9.098 (5.080– 13.236) ^{2,3}	11.047 (7.640– 24.047) ^{1,3}	25.562 (17.409– 48.830) ^{1,2}	<0.001
3.	IRT	19.178 (13.513– 28.526)	21.878 (15.589– 33.175)	27.06 (16.748– 40.850)	0.038
4.	(C16+C18:1)/C2	0.224 (0.182– 0.268)	0.208 (0.145– 0.266)	0.154 (0.0935– 0.266)	0.157
5.	Arginine/Arginine IS	19.85 (13.757– 27.935) ^{2,3}	27.138 (16.967– 44.204) ¹	34.35 (26.589– 43.219) ¹	<0.001
6.	C0/(C16+C18)	4.742 (3.907– 5.842) ^{2,3}	7.334 (5.164– 13.992) ¹	13.5 (5.206– 20.928) ¹	<0.001
7.	C0/C0 IS	19.538 (15.235– 24.683)	21.341 (15.539– 32.442)	18.684 (14.594– 30.634)	0.326

1	2	3	4	5	6
8.	C10/C8 IS	0.049 (0.0350– 0.0610)	0.039 (0.0306– 0.0638)	0.042 (0.0318– 0.0575)	0.131
9.	C10:1/C8 IS	0.032 (0.0250– 0.0400)	0.03 (0.0203– 0.0440)	0.027 (0.0198– 0.0360)	0.240
10.	C12 OH/C14 IS	0.016 (0.0110– 0.0280)	0.013 (0.009– 0.0243)	0.017 (0.009– 0.0220)	0.125
11.	C12/C8 IS	0.217 (0.161– 0.302) ^{2,3}	0.132 (0.0750– 0.246) ¹	0.099 (0.0513– 0.179) ¹	<0.001
12.	C14/C14 IS	0.18 (0.135– 0.223) ³	0.142 (0.103– 0.207)	0.111 (0.0353– 0.207) ¹	0.006
13.	C14:1 OH/C14 IS	0.034 (0.0250– 0.0510) ²	0.029 (0.0185– 0.0420) ¹	0.029 (0.0193– 0.0500)	0.037
14.	C14:1/C14 IS	0.181 (0.141– 0.232)	0.136 (0.0953– 0.220)	0.138 (0.0665– 0.233)	0.014
15.	C14:1/C16	0.063 (0.0501– 0.0760) ^{2,3}	0.079 (0.0673– 0.115) ^{1,3}	0.145 (0.0808– 0.172) ^{1,2}	<0.001
16.	C14:1/C16 IS	0.169 (0.115– 0.222)	0.148 (0.0816– 0.206)	0.12 (0.0715– 0.197)	0.047
17.	C14:2/C14	0.272 (0.191– 0.376) ^{2,3}	0.449 (0.258– 0.552) ^{1,3}	0.552 (0.440– 0.896) ^{1,2}	<0.001
18.	C14:2/C14 IS	0.051 (0.0360– 0.0690) ^{2,3}	0.067 (0.0419– 0.0943) ¹	0.079 (0.046– 0.116) ¹	0.003
19.	C14:2/C16 IS	0.048 (0.0350– 0.0630) ^{2,3}	0.071 (0.0438– 0.0933) ¹	0.084 (0.045– 0.0993) ¹	<0.001
20.	C16 OH/C16	0.019 (0.0085– 0.0338) ³	0.027 (0.0143– 0.0400)	0.035 (0.0205– 0.107) ¹	0.001
21.	C16 OH/C16 IS	0.046 (0.0263– 0.0808)	0.043 (0.0196– 0.0693)	0.038 (0.0295– 0.0800)	0.298
22.	C16/C16 IS	2.917 (2.081– 3.727) ^{2,3}	1.861 (0.784– 3.003) ¹	1.343 (0.453– 1.970) ¹	<0.001
23.	C16/C2	0.118 (0.0950– 0.140) ^{2,3}	0.099 (0.0583– 0.125) ¹	0.042 (0.0280– 0.0870) ¹	<0.001
24.	C16:1 OH/C16 IS	0.066 (0.0396– 0.113)	0.0545 (0.0345– 0.102)	0.053 (0.0310– 0.0983)	0.299
25.	C16:1/C16 IS	0.375 (0.237– 0.552) ^{2,3}	0.27 (0.116– 0.493) ¹	0.232 (0.0905– 0.410) ¹	0.001
26.	C18 OH/C16	0.016 (0.0100– 0.0270) ^{2,3}	0.026 (0.0133– 0.0455) ¹	0.044 (0.0280– 0.153) ¹	<0.001
27.	C18 OH/C16 IS	0.043 (0.0286– 0.0710)	0.045 (0.0230– 0.0798)	0.07 (0.0270– 0.103)	0.248
28.	C18/C16 IS	1.181 (0.893– 1.595) ²	0.913 (0.570– 1.465) ¹	0.802 (0.373– 1.610)	0.010
29.	C18:1 OH/C16	0.019 (0.0110– 0.0290) ^{2,3}	0.026 (0.0153– 0.0490) ¹	0.05 (0.0233– 0.0885) ¹	<0.001
30.	C18:1 OH/C16 IS	0.049 (0.0310– 0.0800)	0.047 (0.0270– 0.0745)	0.045 (0.0350– 0.0870)	0.918

1	2	3	4	5	6
31.	C18:1/C16	0.882 (0.761– 1.066) ^{2,3}	1.421 (1.010– 2.106) ¹	2.406 (1.483– 2.867) ¹	<0.001
32.	C18:1/C16 IS	2.568 (1.961– 3.322)	2.515 (1.423– 3.568)	2.72 (1.270– 4.210)	0.975
33.	C18:2 OH/C16 IS	0.093 (0.0470– 0.193)	0.102 (0.0626– 0.164)	0.168 (0.0920– 0.221)	0.154
34.	C18:2/C16	0.193 (0.135– 0.295) ^{2,3}	0.534 (0.309– 1.004) ¹	1.162 (0.761– 1.493) ¹	<0.001
35.	C18:2/C16 IS	0.566 (0.392– 0.750) ^{2,3}	0.864 (0.634– 1.317) ¹	0.894 (0.523– 2.147) ¹	<0.001
36.	C2/C2 IS	24.767 (19.639– 30.319)	21.46 (14.168– 31.839)	18.623 (12.736– 28.421)	0.016
37.	C3/C2	0.075 (0.0610– 0.0920)	0.074 (0.0633– 0.101)	0.075 (0.05– 0.0983)	0.839
38.	C3/C2 IS	2.408 (1.712– 3.110) ²	1.748 (1.241– 2.715) ¹	1.627 (1.070– 2.575)	0.010
39.	C3/C3 IS	1.92 (1.365– 2.484) ³	1.686 (1.010– 2.497)	1.273 (0.809– 1.958) ¹	0.014
40.	C4 DC/C8 IS	0.142 (0.104– 0.185) ^{2,3}	0.116 (0.0809– 0.164) ¹	0.101 (0.0568– 0.130) ¹	0.001
41.	C4/C2	0.011 (0.00800– 0.0140) ^{2,3}	0.0135 (0.0103– 0.0218) ¹	0.024 (0.0128– 0.0435) ¹	<0.001
42.	C4/C3	0.136 (0.104– 0.191) ^{2,3}	0.195 (0.130– 0.281) ¹	0.409 (0.188– 0.582) ¹	<0.001
43.	C4/C4 IS	0.25 (0.200– 0.332) ^{2,3}	0.289 (0.236– 0.418) ^{1,3}	0.597 (0.284– 0.816) ^{1,2}	<0.001
44.	C5 DC/C8 IS	0.139 (0.0970– 0.185)	0.127 (0.0940– 0.164)	0.113 (0.0603– 0.180)	0.201
45.	C5 OH/C5 IS	0.119 (0.0993– 0.147)	0.126 (0.104– 0.172)	0.133 (0.108– 0.175)	0.171
46.	C5 OH/C8 IS	0.533 (0.312– 0.762) ³	0.537 (0.341– 0.840)	0.734 (0.535– 0.935) ¹	0.009
47.	C5/C2	0.006 (0.00463– 0.009) ^{2,3}	0.011 (0.007– 0.0229) ¹	0.023 (0.0125– 0.0333) ¹	<0.001
48.	C5/C3	0.076 (0.0566– 0.118) ^{2,3}	0.127 (0.0970– 0.326) ¹	0.277 (0.210– 0.482) ¹	<0.001
49.	C5/C5 IS	0.155 (0.111– 0.202) ^{2,3}	0.244 (0.175– 0.334) ¹	0.452 (0.300– 0.597) ¹	<0.001
50.	C5/C8 IS	0.622 (0.365– 1.070) ^{2,3}	1.05 (0.577– 1.725) ^{1,3}	2.501 (1.439– 3.312) ^{1,2}	<0.001
51.	C5:1/C5 IS	0.044 (0.0340– 0.0565)	0.05 (0.0395– 0.0595)	0.048 (0.0358– 0.0580)	0.126
52.	C5:1/C8 IS	0.181 (0.131– 0.247)	0.215 (0.140– 0.273)	0.211 (0.138– 0.326)	0.056
53.	C6 DC/C8 IS	0.013 (0.00900– 0.0180)	0.013 (0.00900– 0.0150)	0.012 (0.00600– 0.0165)	0.467

1	2	3	4	5	6
54.	C6/C8 IS	0.062 (0.0490– 0.0800) ³	0.072 (0.0603– 0.0870)	0.107 (0.0595– 0.239) ¹	0.001
55.	C8/C10	1.432 (1.125– 1.806) ^{2,3}	1.97 (1.301– 2.552) ¹	1.965 (1.496– 2.795) ¹	<0.001
56.	C8/C2	0.003 (0.002– 0.004) ^{2,3}	0.0035 (0.003– 0.005) ¹	0.004 (0.003– 0.00625) ¹	0.001
57.	C8/C5	0.448 (0.285– 0.641) ^{2,3}	0.279 (0.234– 0.400) ¹	0.217 (0.166– 0.282) ¹	<0.001
58.	C8/C8 IS	0.065 (0.0511– 0.0830)	0.073 (0.0581– 0.0915)	0.091 (0.0468– 0.129)	0.062
59.	C8:1/C8 IS	0.034 (0.0240– 0.0510) ^{2,3}	0.048 (0.0276– 0.0635) ¹	0.048 (0.0388– 0.116) ¹	<0.001
60.	Citruline/Arginine	0.671 (0.497– 0.903)	0.629 (0.389– 0.864)	0.592 (0.422– 0.766)	0.148
61.	Citruline/Citruline IS	13.178 (10.141– 17.044) ^{2,3}	16.073 (11.873– 20.965) ¹	20.521 (16.493– 24.291) ¹	<0.001
62.	Citruline/Tyrosine	0.16 (0.125– 0.210) ³	0.214 (0.149– 0.266) ³	0.276 (0.216– 0.383) ^{1,2}	<0.001
63.	Glycine/Glycine IS	375.657 (304.086– 461.079)	359.514 (294.820– 445.973)	386.612 (311.220– 476.136)	0.393
64.	Leucine/Leucine IS	112.206 (95.343– 133.453) ^{2,3}	140.835 (102.882– 167.891) ¹	153.483 (105.432– 202.290) ¹	<0.001
65.	Leucine/Phenylalanine	2.233 (1.976– 2.588) ^{2,3}	2.459 (2.117– 3.246) ^{1,3}	3.186 (2.756– 3.987) ^{1,2}	<0.001
66.	Methionine/Methionine IS	14.88 (12.496– 17.835) ²	18.334 (14.726– 24.480) ¹	17.516 (12.806– 23.917)	<0.001
67.	Methionine/Leucine	0.13 (0.110– 0.163)	0.143 (0.117– 0.191)	0.116 (0.0863– 0.147)	0.125
68.	Methionine/Phenylalanine	0.293 (0.246– 0.364) ^{2,3}	0.343 (0.272– 0.533) ¹	0.431 (0.314– 0.487) ¹	<0.001
69.	Phenylalanine/Phenylalanine IS	49.964 (43.699– 58.086)	50.395 (41.315– 68.371)	43.565 (35.778– 64.476)	0.261
70.	Total	59.085 (45.256– 70.234)	48.564 (40.585– 74.863)	54.666 (33.093– 72.505)	0.499
71.	Tyrosine/Phenylalanine	1.646 (1.324– 2.045)	1.595 (1.193– 2.233)	1.619 (1.038– 1.826)	0.518
72.	Tyrosine/Tyrosine IS	81.469 (64.697– 106.198)	91.862 (55.789– 105.462)	66.594 (51.626– 97.080)	0.145
73.	Valine/Phenylalanine	1.82 (1.536– 2.124) ³	1.858 (1.361– 2.206) ³	2.126 (1.759– 3.082) ^{1,2}	0.005
74.	Valine/Valine IS	89.89 (74.701– 109.882)	110.417 (69.974– 125.220)	96.786 (74.877– 148.118)	0.231
75.	C0/Total	0.345 (0.323– 0.371) ^{2,3}	0.404 (0.354– 0.466) ¹	0.417 (0.345– 0.464) ¹	<0.001
76.	C14 OH/C14 IS	0.026 (0.0170– 0.0370)	0.022 (0.0163– 0.0340)	0.028 (0.0170– 0.0375)	0.664
77.	Arginine/Ornithine	0.133 (0.100– 0.168) ²	0.157 (0.114– 0.230) ¹	0.171 (0.107– 0.216)	0.005

4.2. Вплив маси тіла дитини при народженні на значення діагностичних аналітів СХОР

З урахуванням повторної перевірки залежності значення діагностичних аналітів від маси тіла дитини при народженні була врахована множинність порівнянь за методом FDR. При цьому було виявлено, що значення 39 показників із 77 діагностичних аналітів 31 СХОР серед груп обстежених дітей залежать від маси тіла ($p < 0.001$). Це стосується в першу чергу показників, які відповідають за можливу реалізацію захворювань із групи порушень окиснення жирних кислот, а також органічних ацидурій. Діагностичні аналіти зазначених СХОР представлені в табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Діагностичні аналіти потенційних порушень окиснення жирних кислот та органічних ацидурій

Діагностичний аналіт	СХОР
1	2
Порушення обміну жирних кислот	
C14:1/C16 (співвідношення тетрадеценоїлкарнітин / пальмітоїлкарнітин) C14:2/C16 (співвідношення тетрадекадіеноїлкарнітин / пальмітоїлкарнітин)	Дефіцит Ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом (VLCAD)
C18:1/C16 (співвідношення олеїлкарнітин / пальмітоїлкарнітин) C18:2/C16 (співвідношення лінелеїлкарнітин / пальмітоїлкарнітин)	Недостатність карнітин-ацилкарнітин транслокази (CACTD)
C14:2/C14 (співвідношення тетрадекадіеноїлкарнітин / тетрадеканоїлкарнітин) C14:1/C16 (співвідношення тетрадеценоїлкарнітин / пальмітоїлкарнітин) C8 / C10 (співвідношення октаноїлкарнітин / деканоїлкарнітин)	Дефіцит Ацил-КоА дегідрогенази жирних кислот з середньою довжиною вуглецевого ланцюга (MCADD)
C18-ОН/C16 (співвідношення 3-гідроксистеароїлкарнітин / пальмітоїлкарнітин)	Дефіцит гідрокси-ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом (LCHADD)/(TFP),
Co/(C16 + C18) (Співвідношення вільного карнітину / суми пальмітоїлкарнітину та стеарилкарнітину)	Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу I (CPT I, CPT1)

1	2
C18:1/C16 (співвідношення олеїлкарнітин / пальмітоїлкарнітин) C18:2/C16 (співвідношення лінелеїлкарнітин / пальмітоїлкарнітин)	Недостатність карнітин- пальмітоїлтрансферази типу II (CPT2)
Органічні ацидурії	
C4/C3 (співвідношення бутирилкарнітин / пропіонілкарнітин) C4/C2 (співвідношення бутирилкарнітин / ацетилкарнітин) C5/C3 (співвідношення ізовалерілкарнітин / пропіонілкарнітин)	Множинна недостатність Ацил-КоА дегідрогеназ Глутарова ацидемія тип II (MADD, GA-2, EMA)
C5/C3 (співвідношення ізовалерілкарнітин / пропіонілкарнітин)	Ізовалеріанова ацидемія (IVA)

Враховуючи значну кількість параметрів та кореляцію показників, які перевіряються та із врахуванням FDR була застосована поправка за Беньяміном-Хохбергом. Для порівняння показників РНС між першою і другими групами була застосована поправка p_{rf} удосконаленим методом Беньяміна-Йекутілі. Дані проведеної додаткової статистичної обробки представлено у таблиці 4.12 (значущє виділено сірим фоном).

Для прикладу, наводимо референтний інтервал співвідношення тетрадеценоїлкарнітин/пальмітоїлкарнітину (C14:1/C16) в популяції здорових дітей знаходиться в межах 0.0290-0.122. Водночас медіана зазначеного показника в групі здорових дітей складає 0.063 (I група), у дітей з ММТ – 0.079 (II група), а у дітей з ДММТ – 0.145 (III група). Виявлено, що медіана даного показника в 2,3 рази нижче в групі здорових дітей, проти медіани C14:1/C16 у ПБ групі, при $p < 0.001$. Даний показник відповідає за можливу реалізацію дефіциту ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом.

Враховуючи вірогідну відмінність показників референтних інтервалів по зазначеним аналітам (від $p < 0.001$ до $p < 0.0001$) у передчасно народжених дітей від доношених новонароджених доцільно розробити референтні інтервали безпосередньо для передчасно народжених дітей, що є предметом подальших досліджень.

Таблиця 4.12

Поправка r за Benjamini & Yekutieli та Benjamini & Hochberg корельованих показників

№	Показник	r Не кореговане	r кореговане за Benjamini & Yekutieli (2001)	r кореговане за Benjamini & Hochberg (1995)
1	2	3	4	5
1.	17-OH-Progesterone	0.0001	0.0012	0.0002
2.	Arginine/Arginine IS	0.0001	0.0012	0.0002
3.	C0/(C16+C18)	0.0001	0.0012	0.0002
4.	C12/C8 IS	0.0001	0.0012	0.0002
5.	C14:1/C16	0.0001	0.0012	0.0002
6.	C14:2/C14	0.0001	0.0012	0.0002
7.	C14:2/C16 IS	0.0001	0.0012	0.0002
8.	C16/C16 IS	0.0001	0.0012	0.0002
9.	C16/C2	0.0001	0.0012	0.0002
10.	C18 OH/C16	0.0001	0.0012	0.0002
11.	C18:1 OH/C16	0.0001	0.0012	0.0002
12.	C18:1/C16	0.0001	0.0012	0.0002
13.	C18:2/C16	0.0001	0.0012	0.0002
14.	C18:2/C16 IS	0.0001	0.0012	0.0002
15.	C4/C2	0.0001	0.0012	0.0002
16.	C4/C3	0.0001	0.0012	0.0002
17.	C4/C4 IS	0.0001	0.0012	0.0002
18.	C5/C2	0.0001	0.0012	0.0002
19.	C5/C3	0.0001	0.0012	0.0002
20.	C5/C5 IS	0.0001	0.0012	0.0002
21.	C5/C8 IS	0.0001	0.0012	0.0002
22.	C8/C10	0.0001	0.0012	0.0002
23.	C8/C5	0.0001	0.0012	0.0002
24.	C8:1/C8 IS	0.0001	0.0012	0.0002
25.	Citruline/Citruline IS	0.0001	0.0012	0.0002
26.	Citruline/Tyrosine	0.0001	0.0012	0.0002
27.	Leucine/Leucine IS	0.0001	0.0012	0.0002
28.	Leucine/Phenylalanine	0.0001	0.0012	0.0002
29.	Methionine/Methionine IS	0.0001	0.0012	0.0002
30.	Methionine/Phenylalanine	0.0001	0.0012	0.0002
31.	C0/Total	0.0001	0.0012	0.0002
32.	C16 OH/C16	0.001	0.0105	0.0021
33.	C16:1/C16 IS	0.001	0.0105	0.0021
34.	C4 DC/C8 IS	0.001	0.0105	0.0021
35.	C6/C8 IS	0.001	0.0105	0.0021
36.	C8/C2	0.001	0.0105	0.0021
37.	C14:2/C14 IS	0.003	0.0308	0.0062
38.	Valine/Phenylalanine	0.005	0.0486	0.0099

1	2	3	4	5
39.	Arginine/Ornithine	0.005	0.0486	0.0099
40.	C14/C14 IS	0.006	0.0569	0.0116
41.	C5 OH/C8 IS	0.009	0.0833	0.0169
42.	C18/C16 IS	0.01	0.0882	0.0179
43.	C3/C2 IS	0.01	0.0882	0.0179
44.	C14:1/C14 IS	0.014	0.1180	0.0240
45.	C3/C3 IS	0.014	0.1180	0.0240
46.	C2/C2 IS	0.016	0.1320	0.0268
47.	C14:1 OH/C14 IS	0.037	0.2987	0.0606
48.	IRT	0.038	0.3004	0.0610
49.	C14:1/C16 IS	0.047	0.3639	0.0739
50.	C5:1/C8 IS	0.056	0.4249	0.0862
51.	C8/C8 IS	0.062	0.4613	0.0936
52.	C12 OH/C14 IS	0.125	0.8853	0.1797
53.	Methionine/Leucine	0.125	0.8853	0.1797
54.	C5:1/C5 IS	0.126	0.8853	0.1797
55.	C10/C8 IS	0.131	0.9037	0.1834
56.	Tyrosine/Tyrosine IS	0.145	0.9824	0.1994
57.	Citruline/Arginine	0.148	0.9852	0.1999
58.	C18:2 OH/C16 IS	0.154	1.0000	0.2044
59.	(C16+C18:1)/C2	0.157	1.0000	0.2049
60.	C5 OH/C5 IS	0.171	1.0000	0.2195
61.	C5 DC/C8 IS	0.201	1.0000	0.2537
62.	Valine/Valine IS	0.231	1.0000	0.2869
63.	C10:1/C8 IS	0.24	1.0000	0.2933
64.	C18 OH/C16 IS	0.248	1.0000	0.2984
65.	Phenylalanine/Phenylalanine IS	0.261	1.0000	0.3092
66.	C16 OH/C16 IS	0.298	1.0000	0.3436
67.	C16:1 OH/C16 IS	0.299	1.0000	0.3436
68.	C0/C0 IS	0.326	1.0000	0.3691
69.	Glycine/Glycine IS	0.393	1.0000	0.4386
70.	C6 DC/C8 IS	0.467	1.0000	0.5137
71.	Total	0.499	1.0000	0.5412
72.	Tyrosine/Phenylalanine	0.518	1.0000	0.5540
73.	C14 OH/C14 IS	0.664	1.0000	0.7004
74.	TSH	0.821	1.0000	0.8543
75.	C3/C2	0.839	1.0000	0.8614
76.	C18:1 OH/C16 IS	0.918	1.0000	0.9301
77.	C18:1/C16 IS	0.975	1.0000	0.9750

Висновки до розділу 4

У обстежених групах дітей найчастіше діагностована відмінність аналітів: C18:2/C16, C14:1/C16, C5/C8 IS, C18:1/C16, C5/C3, які потенційно відповідають за порушення обміну жирних кислот та органічні ацидурії. При порівнянні зі здоровими дітьми медіана C18:2/C16 становила 0.193, що в 2,7 рази нижче за Ме цього показника у ПА групі та в 6 рази нижче за Ме C18:2/C16 в ПБ групі, при $p < 0.001$. Медіана C14:1/C16 у І групі дітей – 0.063, що 1,2 рази нижче за медіану цього показника у ПА групі та в 2,3 рази нижче за Ме даного аналіту в ПБ групі, при $p < 0.001$. Медіана C5/C8 IS у І групі дітей становить 0.622, що в 1,5 рази нижче за медіану цього показника у ПА групі та в 4 рази нижче за Ме даного аналіту в ПБ групі, при $p < 0.001$. Медіана C18:1/C16 у здорових дітей становить 0.882, що 1,6 рази нижче за медіану цього показника у ПА групі та в 2,7 рази нижче за Ме даного аналіту в ПБ групі, при $p < 0.001$. Медіана C5/C3 у І групі дітей становить 0.076, що в 1,6 рази нижче за медіану цього показника у ПА групі та в 3 рази нижче за Ме даного аналіту в ПБ групі, при $p < 0.001$.

Встановлено, що значення 39 показників серед груп обстежених дітей залежать від маси тіла ($p < 0.001$).

Враховуючи вірогідну відмінність показників референтних інтервалів по зазначеним аналітам (від $p < 0.001$ до $p < 0.0001$) у передчасно народжених дітей від доношених новонароджених доцільно розробити референтні інтервали безпосередньо для передчасно народжених дітей, що є предметом подальших досліджень.

Матеріали розділу представлено в публікаціях

1. Знаменська ТК, Голота ТВ. Стан діагностичних маркерів спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених: аналіз попередніх результатів неонатального скринінгу в Україні. Сучасна педіатрія. 2023;7(135):16-22. doi 10.15574/SP.2023.135.162023.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ДІАГНОСТИЧНИХ МАРКЕРІВ СХОП В ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Продовженням другого етапу дисертаційної роботи було проведення аналізу діагностичних маркерів СХОП передчасно народжених дітей.

Передчасно народжені діти, зокрема діти з малою та дуже масою тіла при народженні проходять важкий шлях адаптації до позаутробного навколишнього середовища. Це завжди супроводжується напруженим функціонуванням всіх органів та систем незрілого організму, що очікувано впливає на обмін речовин у дитини в перші години та дні життя та відповідно на результати РНС.

В процесі роботи проаналізовано ключові фактори, що потенційно можуть впливати на результати РНС. Оскільки всі дослідження були проведені згідно чинних рекомендацій по часу забору крові ми не проводили дослідження впливу порушень терміну забору крові у наших дітей.

До категорії передчасно народжених (II досліджувана група) увійшли 60 немовлят, які в залежності від маси тіла при народженні розподілялась на ІА та ІБ групи. У ІА групу увійшло 39 немовлят з малою масою тіла при народженні (ММТ) – від 1500 до 2499 г, із середнім терміном гестації – 36 тиж, що склали 9,7% обстежених немовлят, забір крові у них проводився в середньому на 8 добу життя. У ІБ групу увійшли передчасно народжені діти із дуже малою масою тіла при народженні (ДММТ) (≤ 1499), середнім терміном гестації 30 тиж, що склали 5,3% обстежених немовлят. Забір зразків крові на тест-карти у ІБ групи проводився в середньому на 10 добу життя за умови стабільного стану дитини.

Загалом в кожній групі передчасно народжених дітей було проаналізовано 77 показників, які є діагностичними аналітами 31 СХОП. Значення досліджувальних показників відрізнялися в дітей ІА та ІБ групах від значень здорових дітей І групи.

У 38 передчасно народжених дітей (63,3 %) була необхідність проведення ре-тестів. Крім того, у групі передчасно народжених дітей з ДММТ відхилення діагностичних аналітів відмічалось по 26 аналітам СХОР (34%), проти 20 діаностичних аналітів СХОР (26%) у дітей з ММТ.

5.1 Особливості лабораторних аналітів СХОР у дітей з ММТ

У ПА групі дітей було виявлено відхилення від нормативних значень 20 діагностичних аналітів. Найбільш часто діагностувалось зрушення:

- співвідношення лінелеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітину, C18:2/C16 IS у 41% випадків, тобто в 16 дітей.

Далі були зафіксовані відхилення у наступних співвідношеннях:

- тетрадеценоїлкарнітин/пальмітоїлкарнітину, C14:1/C16 та олеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітину, C18:1/C16 у 38,5% випадків (15 дітей) та 33,3% випадків у 13 дітей відповідно;
- ізовалерилкарнітин/октаноїлкарнітину, C5/C8 IS у 30,8% (12 дітей);
- 3-гідроксиолеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітину, C18:1 OH/C16 у 25,6% (10 дітей);
- ізовалерилкарнітин/пропіонілкарнітину, C5/C3 у 20,5% (8 дітей);
- відхилення показника 17-ОН-Progesteron, – 17,9% (7 дітей);
- вільного карнітину/суми пальмітоїлкарнітину, стеарилкарнітину C0/(C16+C18), та 3-гідроксистеароїлкарнітин/пальмітоїлкарнітину, C18 OH/C16, C18 OH/C16 IS, 3-гідроксипальмітоїлкарнітин/пальмітоїлкарнітину, C16 OH/C16 відмічалось у 12,8% випадків, у 5 дітей;
- бутирилкарнітин/пропіонілкарнітину, C4/C3 – 10,3% (4 дітей);
- ізовалерилкарнітин/ацетилкарнітину, C5/C2 – 10,3% (4 дітей);
- імунореактивний трипсиноген, IRT та аргінін, Arginine/Arginine IS відхилялися від нормативних значень у 7,7% випадків (3 дітей);

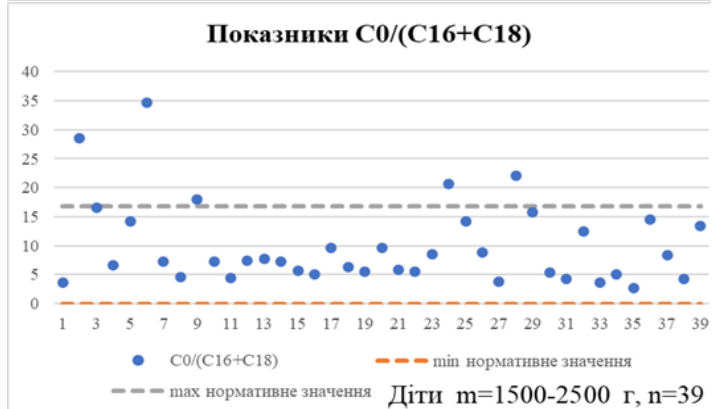
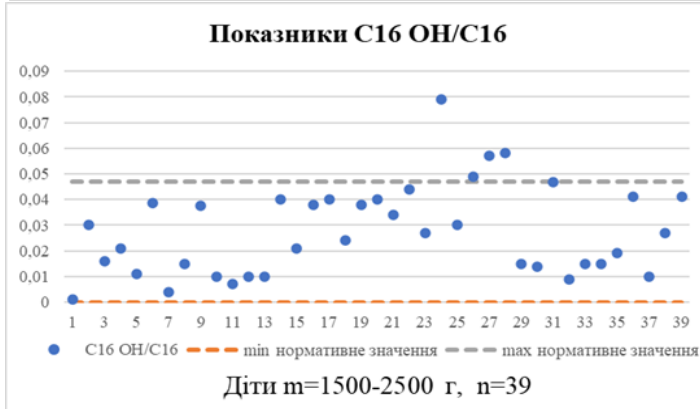
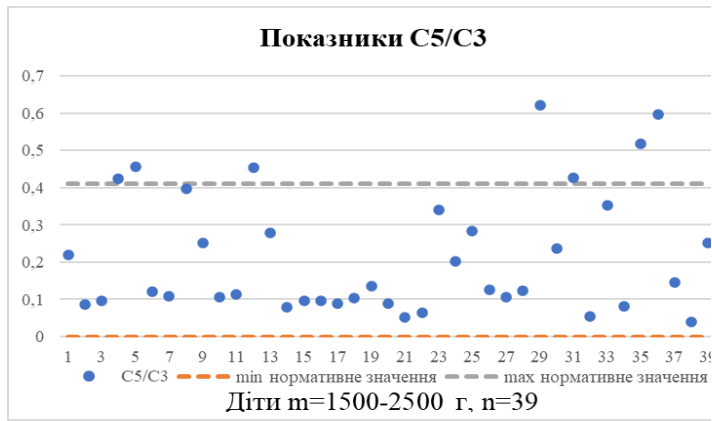
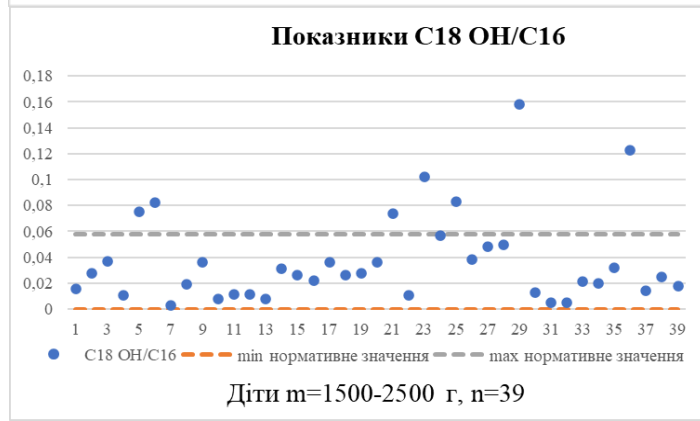
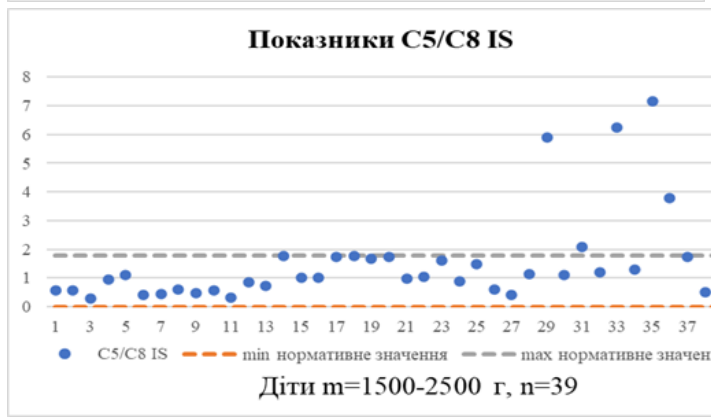
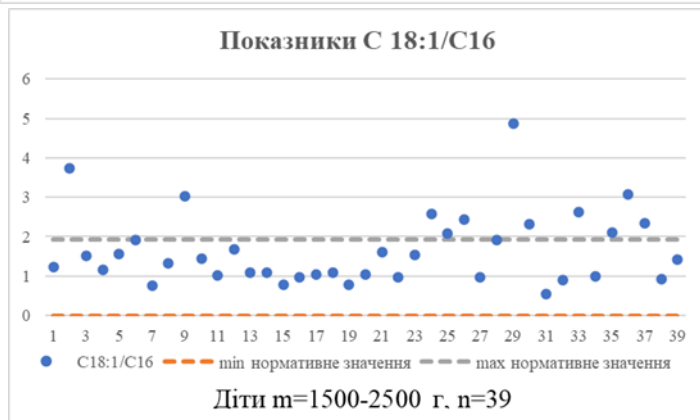
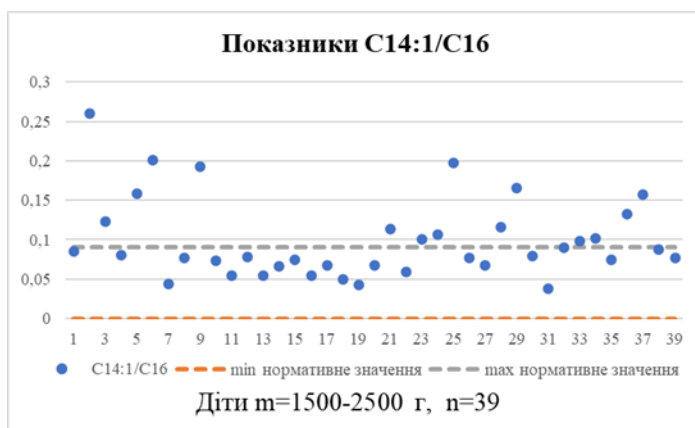
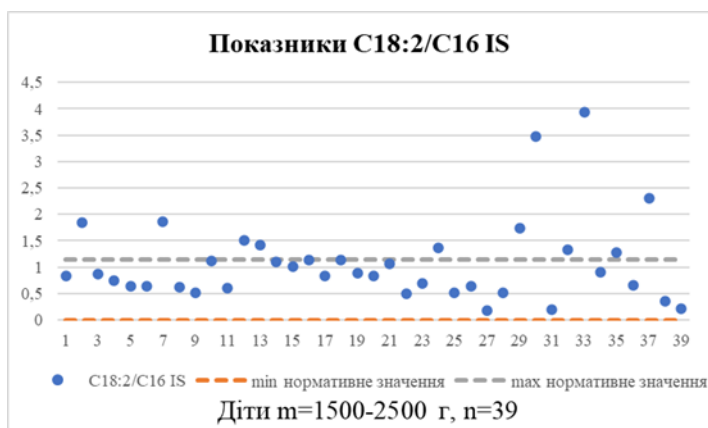
- октаноїлкарнітину/деканоїлкарнітину, C8/C10 – 5,1% (2 дитини);
- додеканоїлкарнітин/октаноїлкарнітину, C12/C8 IS, ацетилкарнітину, C2/C2 IS, октаноїлкарнітин/деканоїлкарнітину, C8/C10, карнітину, C0/C0 IS – 2,6% (1 дитини).

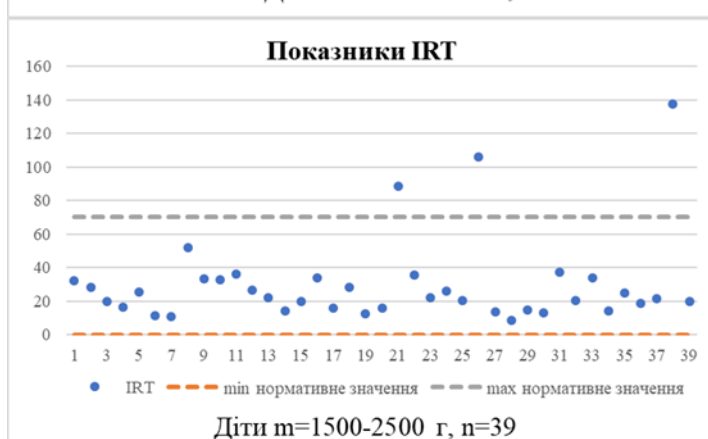
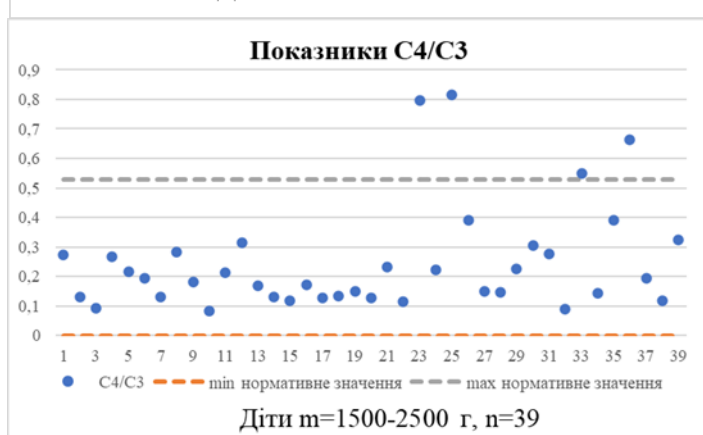
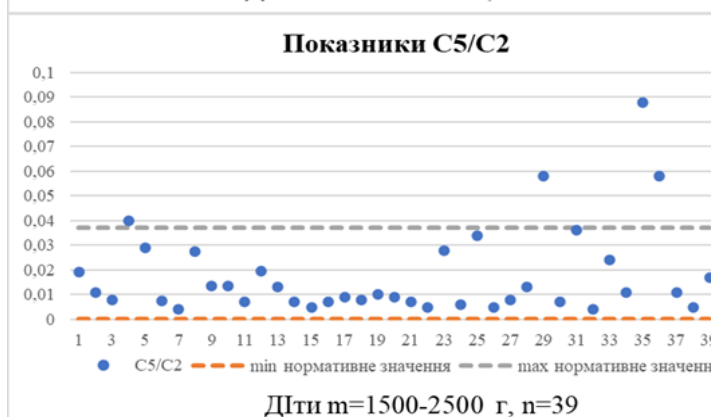
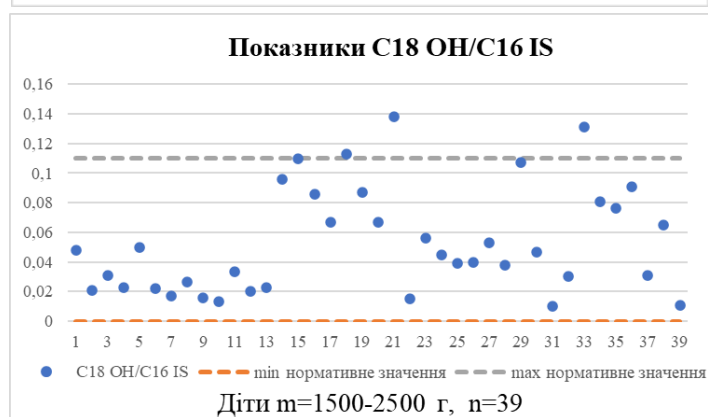
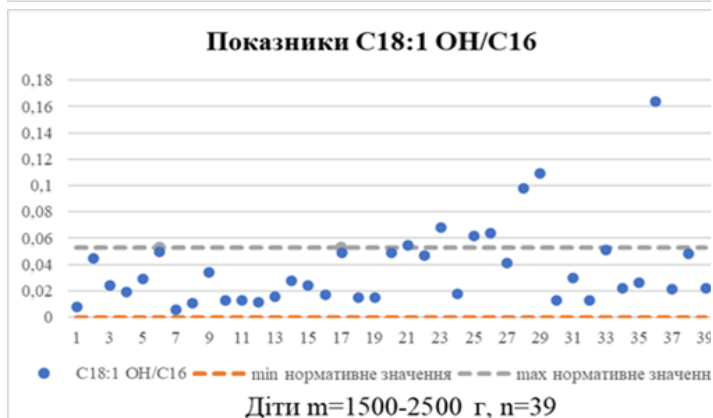
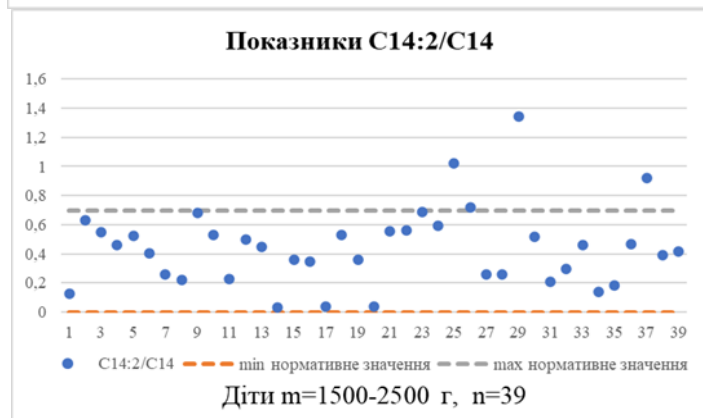
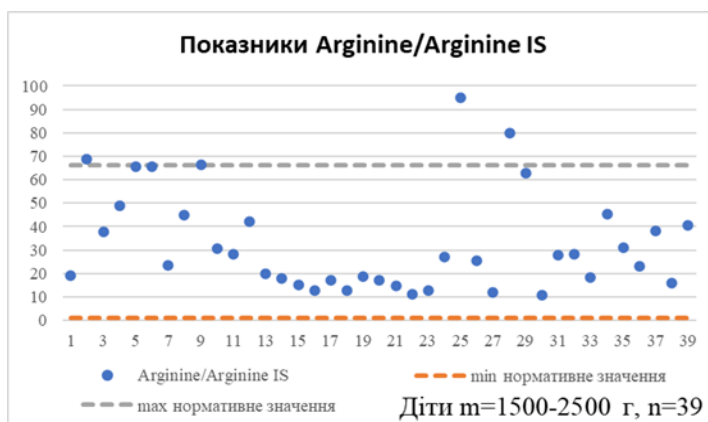
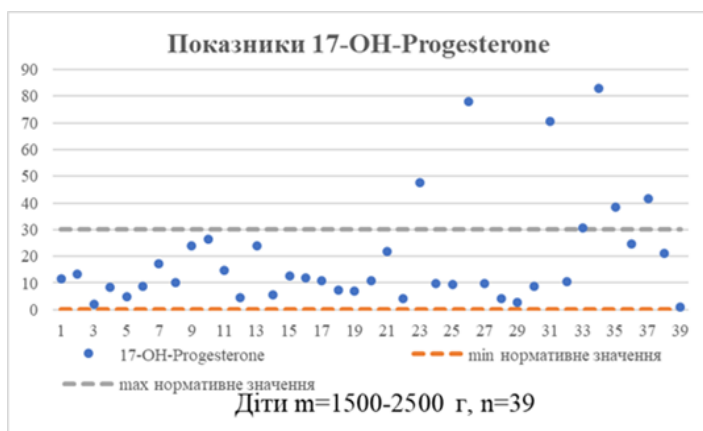
Результати проведеної оцінки визначених діагностичних аналітів СХОР у дітей з ММТ представлено у табл. 5.13 та на рис. 5.6 у вигляді точкових діаграм, які розташовані від більшої кількості випадків відхилень до меншої кількості зрушень від нормативних значень. Максимальний cut off позначено сірою пунктирною лінією, мінімальний cut off – помаранчевою пунктирною лінією.

Таблиця 5.13

Відхилення діагностичних аналітів СХОР від нормативних значень
у дітей з ММТ

№	Діагностичні аналіти СХОР	Нормативне значення		Частота відхилень, %
		Мін.	Макс.	
1.	C18:2/C16 IS	0.041	1.995	41
2.	C14:1/C16	0.0200	0.1860	38,5
3.	C18:1/C16	0.231	2.216	33,3
4.	C5/C8 IS	0.045	14.798	30,8
5.	C18:1/C16	0.231	2.216	25,6
6.	C5/C3	0.0300	1.9740	20,5
7.	17-OH-Progesteron	0.89	28.809	17,9
8.	C16 OH/C16	0.0000	0.1850	12,8
9.	C0/(C16+C18)	1.934	28.964	12,8
10.	C18 OH/C16	0.0000	0.5030	12,8
11.	C18 OH/C16 IS	0.0000	0.5410	12,8
12.	C4/C3	0.0240	0.9450	10,3
13.	C5/C2	0.0020	0.1710	10,3
14.	IRT	1.42	253.86	7,7
15.	Arginine/Arginine IS	6.94	95.25	7,7
16.	C8/C10	0.464	12.268	5,1
17.	C12/C8 IS	0.0340	0.6520	2,6
18.	C2/C2 IS	6.54	55.59	2,6
19.	C8/C10	0.464	12.268	2,6
20.	C0/C0 IS	5.50	48.17	2,6





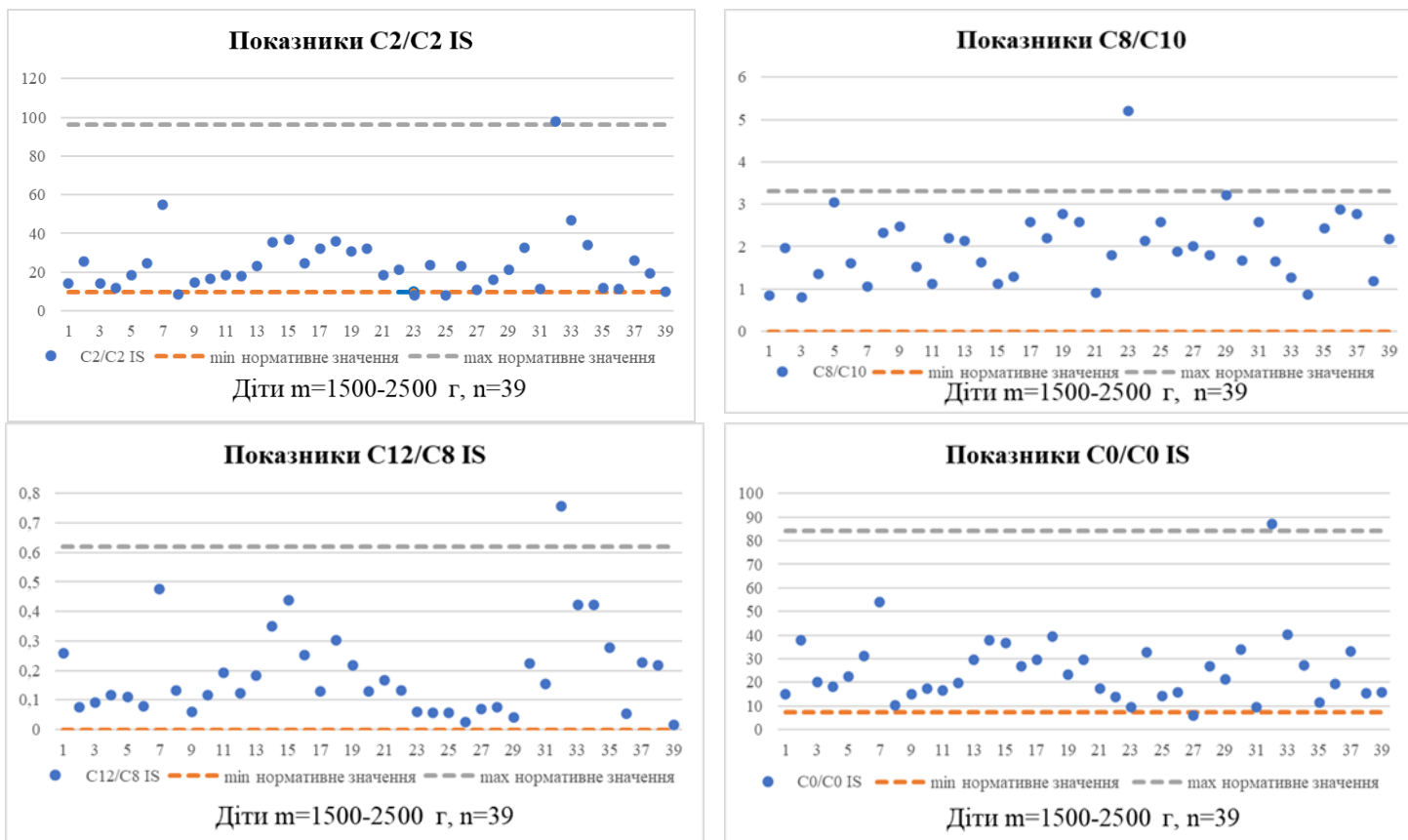


Рис. 5.6 Точкова оцінка діагностичних аналітів в ПА групі дітей

В результаті проведеного аналізу можна стверджувати, що найбільша частота відхилень діагностичних аналітів від референтних інтервалів: C18:2/C16 IS, C14:1/C16, C18:1/C16, C5/C8, C18:1 OH/C16, C18 OH/C16, C5/C3, C0/(C16+C18), C18 OH/C16, C18 OH/C16 IS, C4/C3, C5/C2, C4/C3, C8/C10, C12/C8 IS, C2/C2 IS, C2/C2 IS, IRT, Arginine/Arginine IS, 17-OH-Progesteron, які відповідають за можливу реалізацію порушень окиснення жирних кислот, органічних ацидурій, аміноацидопатій, АГС відмічалася у групі дітей з малою масою тіла при народженні.

5.2 Особливості лабораторних аналітів СХОР у дітей з ДММТ

У ПБ групі дітей було виявлено відхилення від нормативних значень 26 діагностичних аналітів. Було зафіксовано відхилення у співвідношеннях:

- лінелеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітину, C18:2/C16 – у 90,5 % випадків (19 дітей);
- тетрадеценоїлкарнітин/пальмітоїлкарнітину, C14:1/C16 – 71,4 % випадків (15 дітей);
- ізовалерилкарнітин/октаноїлкарнітину, C5/C8 IS – 71,4 % випадків (15 дітей);
- олеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітину, C18:1/C16 – у 61,9% випадків (13 дітей);
- лінелеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітину, C18:2/C16 IS – у 10 дітей (47,6%);
- 3-гідроксиолеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітину, C18:1 OH/C16 – у 10 дітей (47,6%);
- ізовалерілкарнітин/пропіонілкарнітину, C5/C3 – у 9 дітей (42,9%);
- вільного карнітину/суми пальмітоїлкарнітину та стеарилкарнітину C0/(C16+C18) – 8 дітей (38,1% випадків);
- тетрадекадієноїлкарнітин/тетрадеканоїлкарнітину, C14:2/C14 – 8 дітей (38,1%);
- 3-гідроксипальмітоїлкарнітин/пальмітоїлкарнітину, C16 OH/C16 – 8 дітей (38,1%);
- 3-гідроксистеароїлкарнітин/пальмітоїлкарнітину, C18 OH/C16 – 8 дітей (38,1%);
- бутирилкарнітин/пропіонілкарнітину, C4/C3 – у 33,3% випадків (7 дітей);
- 3-гідроксиізовалерил/октаноїлкарнітин, C5 OH/C8 IS – у 33,3% випадків (7 дітей);
- 3-метилкротоніл/октаноїлкарнітину, C5:1/C8 IS – у 33,3% випадків (7 дітей);
- бутирилкарнітин/ацетилкарнітину, C4/C2 – у 23,8% (5 дітей);
- октанеїлкарнітин/деканеїлкарнітину, C8/C10, Valine/Valine IS – у 23,8% (5 дітей);
- олеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітину, C18:1/C16 IS – 4 дітей (19% випадків);
- ізовалерилкарнітин/ацетилкарнітину, C5/C2 – 4 дітей (19% випадків);
- гексаноїлкарнітин/октаноїлкарнітину, C6/C8 IS – 4 дітей (19% випадків);
- октаноїлкарнітин/ацетилкарнітину, C8/C2 – у 3 дітей (14,3%);
- бутирилкарнітин/бутирилкарнітину, C4/C4 IS – у 2 дітей (9,5%);
- глутарилкарнітин/октаноїлкарнітину, C5DC/C8 – 1 дитини (4,8%);
- вільного карнітину, C0/C0 IS – 1 дитини (4,8%);
- Arginine/Arginine IS, загального карнітину (Total) – 1 дитини (4,8%).

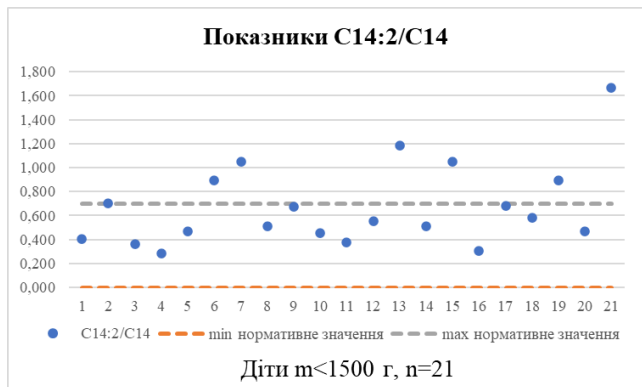
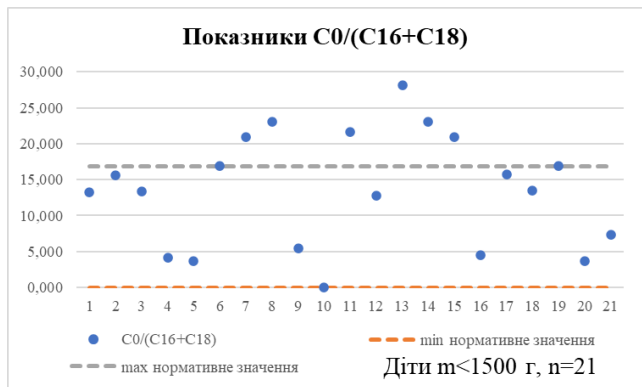
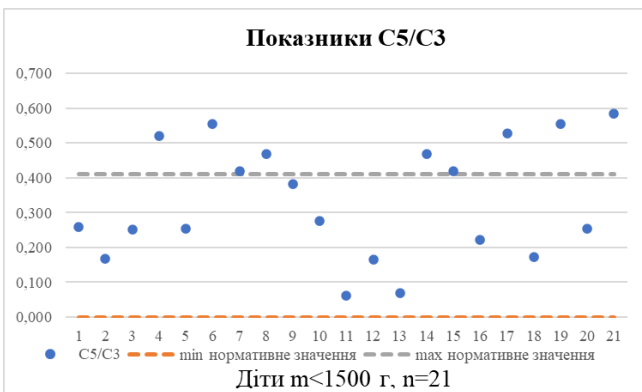
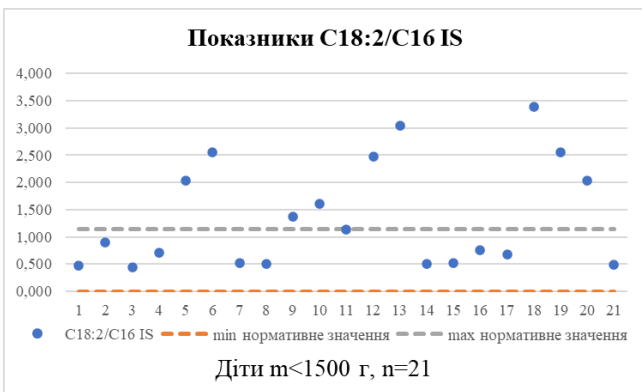
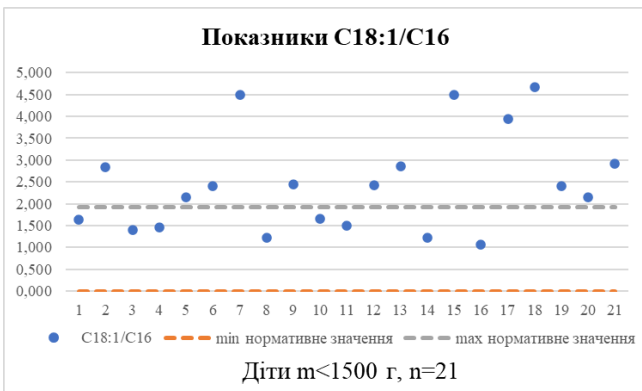
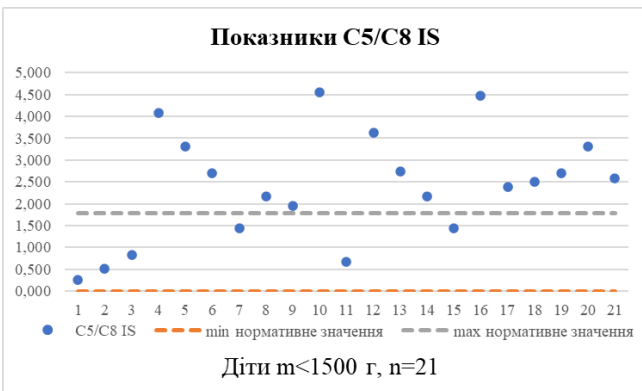
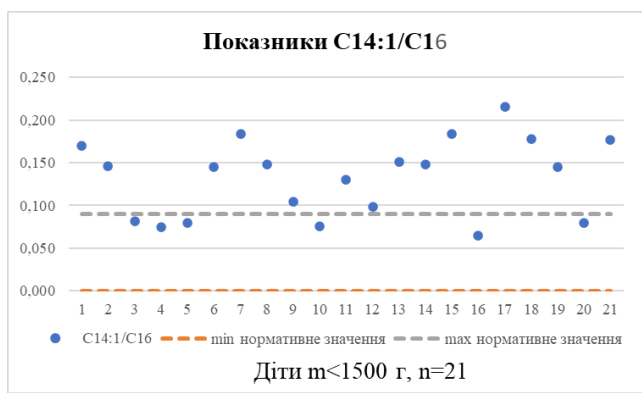
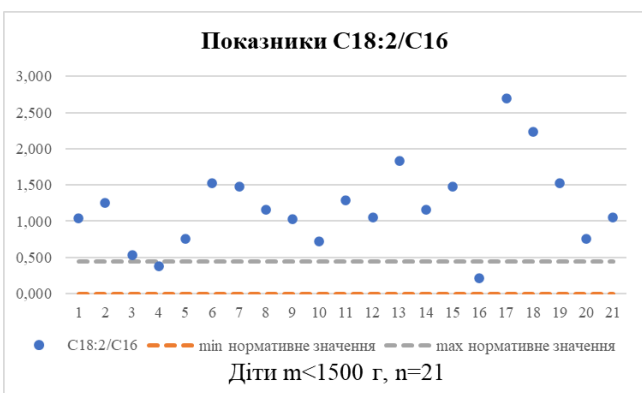
Результати проведеної оцінки визначених показників СХОР у дітей з ДММТ представлено в таблиці 5.14 та у вигляді точкових діаграм на рис. 5.7.

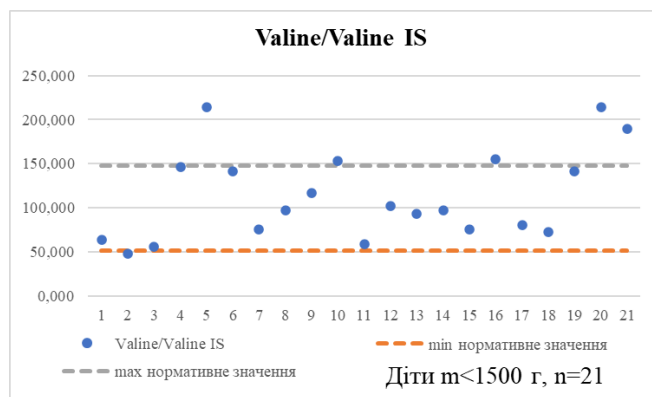
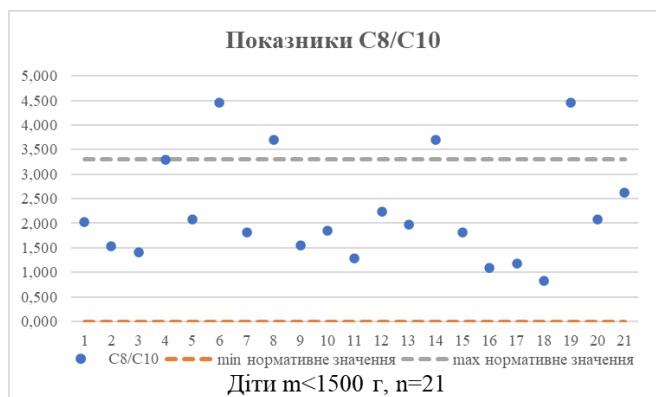
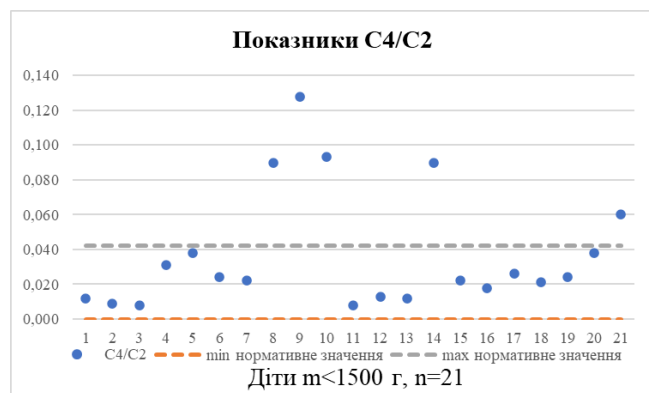
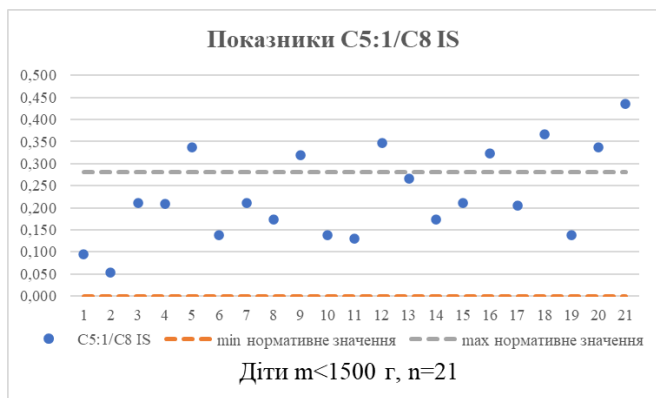
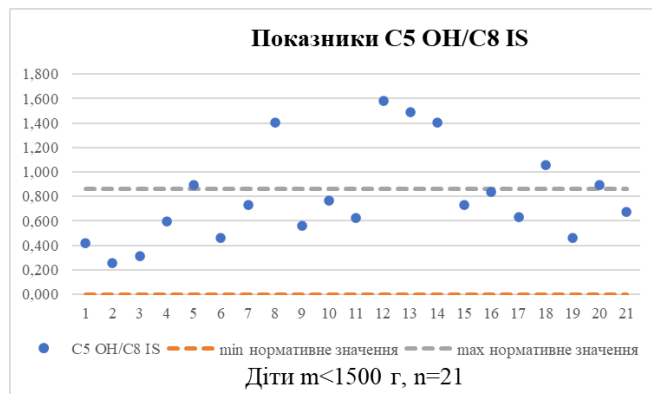
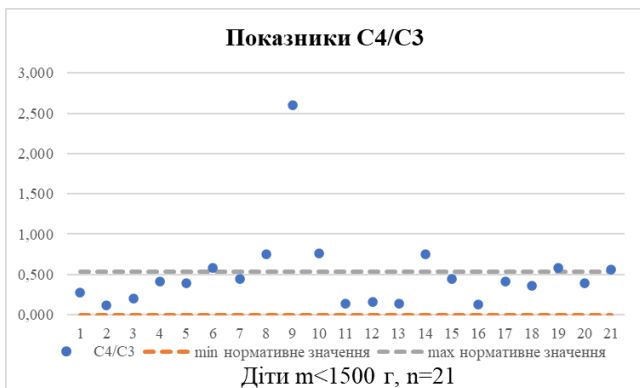
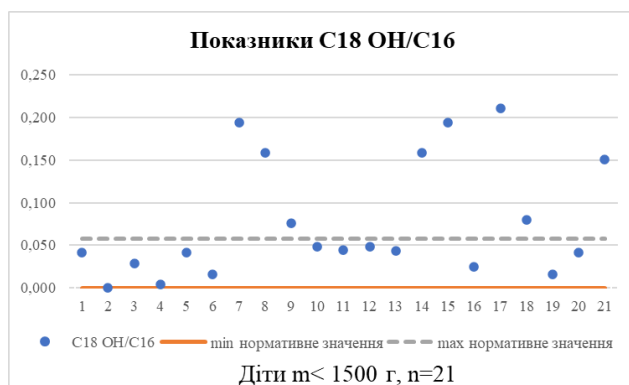
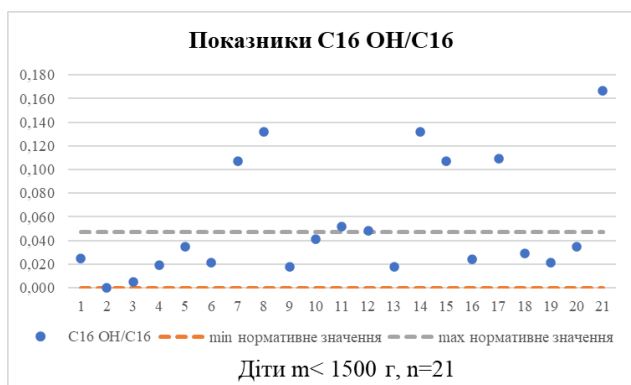
У значній частині діаграм діагностичні аналіти виходять за межі або знаходяться саме на сірій пунктирній лінії – так званий cut off «сірої зони». Всі показники «сірої зони» та за межами сірої або помаранчевої пунктирної лінії виходять за межі референтних інтервалів, проте можуть свідчити лише про підозру на певне СХОР, дані результати потребували проведення повторного скринінгу та інших уточнюючих тестів з метою виявлення захворювань або проведення диференційної діагностики.

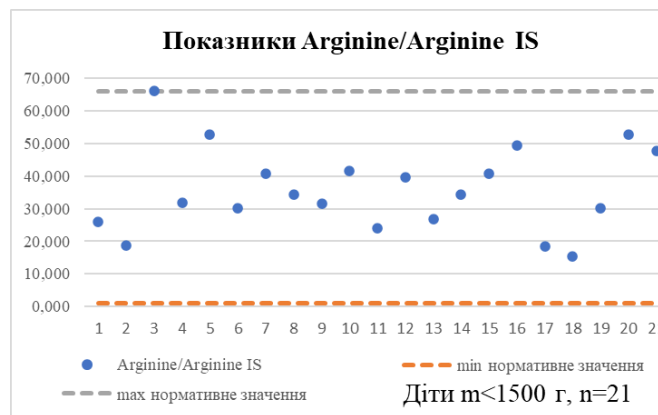
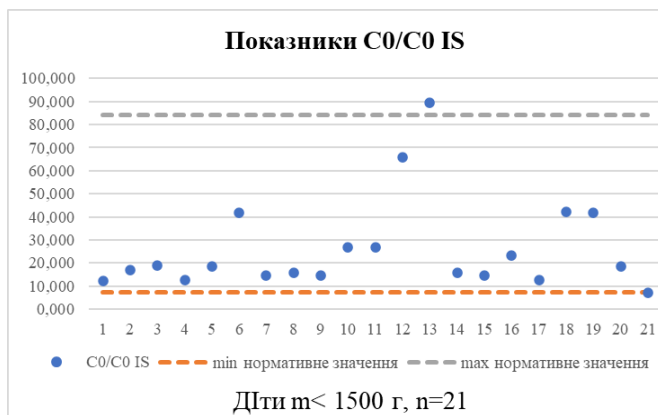
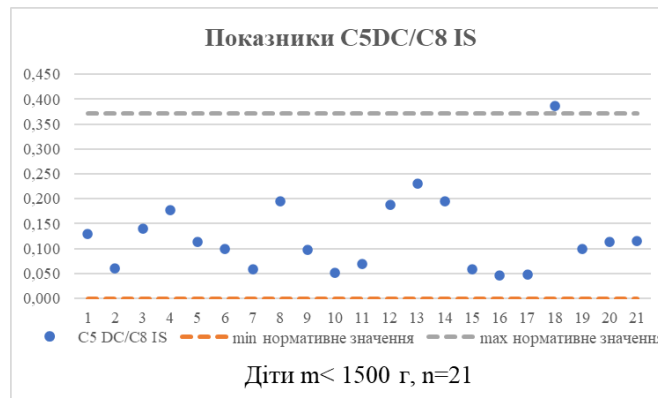
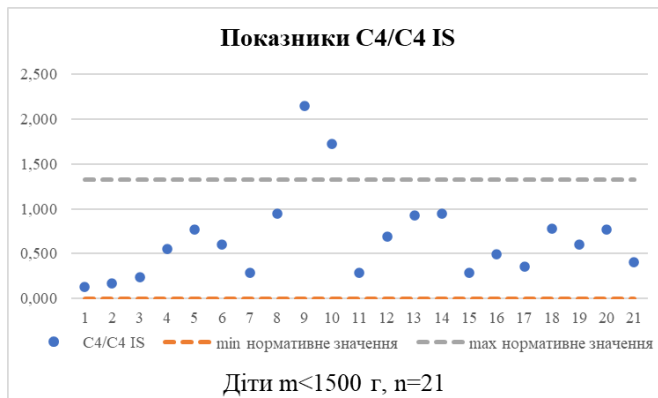
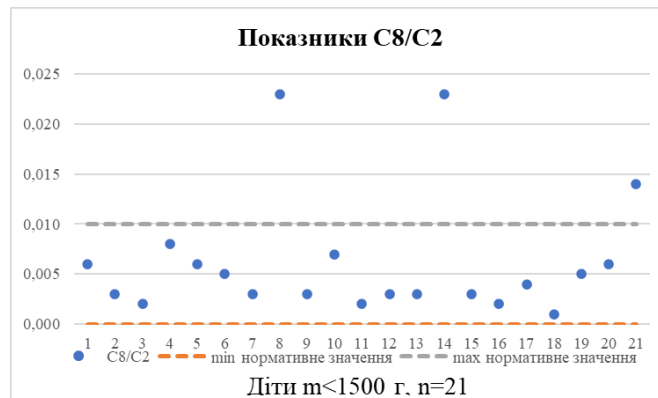
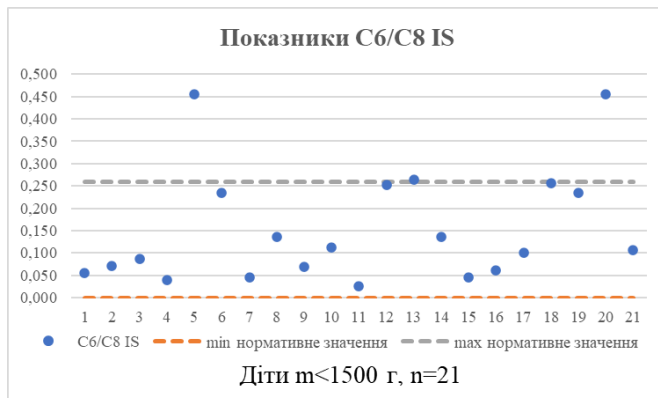
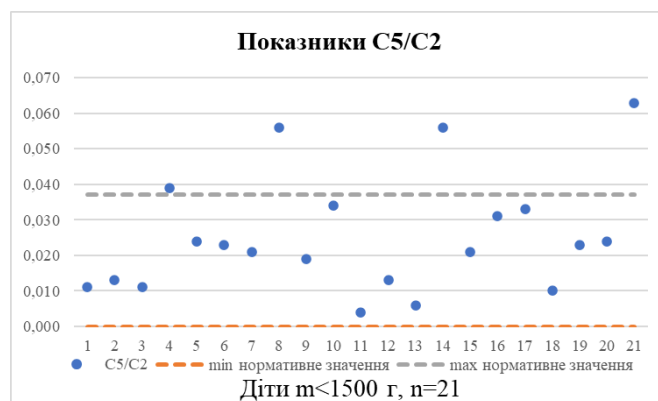
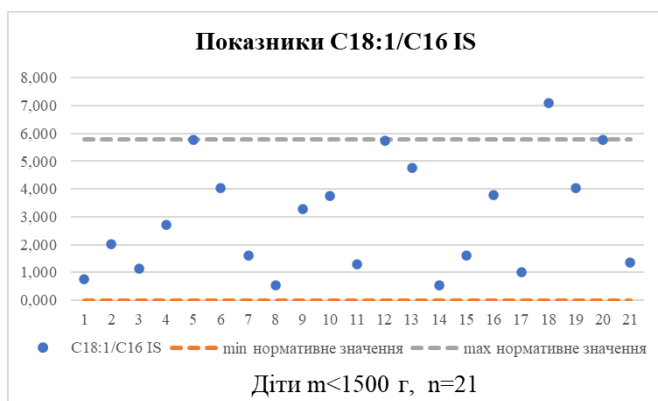
Таблиця 5.14

Відхилення діагностичних аналітів СХОР від нормативних значень
у дітей з ДММТ

№	Діагностичні аналіти СХОР	Нормативне значення		Частота відхилень, %
		Мін.	Макс.	
1.	C18:2/C16	0.330	1.1210	90,5
2.	C14:1/C16	0.0200	0.1860	71,4
3.	C5/C8 IS	0.045	14.798	71,4
4.	C18:1/C16	0.231	2.216	61,9
5.	C18:2/C16 IS	0.041	1.995	47,6
6.	C18:1 OH/C16	0.0000	0.4110	47,6
7.	C5/C3	0.0300	1.9740	42,9
8.	C0/(C16+C18)	1.934	28.964	38,1
9.	C14:2/C14	0.0210	1.0330	38,1
10.	C16 OH/C16	0.0000	0.1850	38,1
11.	C18 OH/C16	0.0000	0.5030	38,1
12.	C4/C3	0.0240	0.9450	33,3
13.	C5 OH/C8 IS	0.016	1.547	33,3
14.	C5:1/C8 IS	0.0400	1.1980	33,3
15.	C4/C2	0.0300	0.1540	23,8
16.	C8/C10	0.464	12.268	23,8
17.	Valine/Valine IS	30.35	214.69	23,8
18.	C18:1/C16 IS	0.385	6.650	19
19.	C5/C2	0.0020	0.1710	19
20.	C6/C8 IS	0.0140	0.4140	19
21.	C8/C2	0.0010	0.0220	14,3
22.	C4/C4 IS	0.0270	0,7770	9,5
23.	C5DC/C8	0.0120	0,8240	4,8
24.	C0/C0 IS	5,50	48,17	4,8
25.	Arginine/Arginine IS	6.94	95.25	4,8
26.	Total.	14.93	125.90	4,8







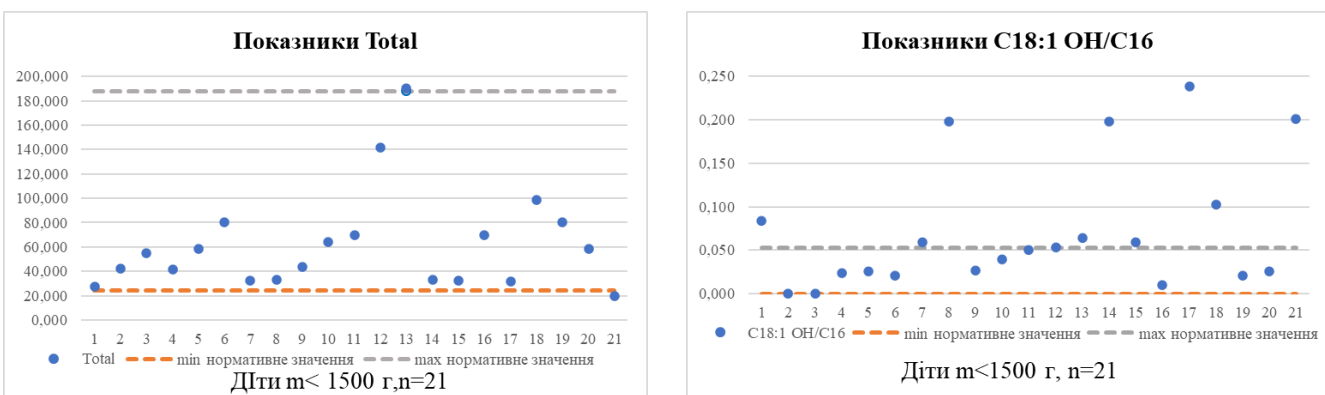


Рис. 5.7 Точкова оцінка діагностичних аналітів в ІБ групі дітей

Зазначені вище діагностичні аналіти відповідають за ймовірну реалізацію таких спадкових хвороб обміну речовин, як дефіцит ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом, недостатність карнітин-ацилкарнітин транслокази, дефіцит ацил-КоА дегідрогенази жирних кислот з середньою довжиною вуглецевого ланцюга, дефіцит гідрокси-ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом, недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу I, недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу II, множинна недостатність ацил-КоА дегідрогеназ або глутарова ацидемія тип II, ізовалеріанова ацидемія. Діагностичні аналіти зазначених порушень окиснення жирних кислот та органічних ацидурій, були наведені в таблиці 4.11.

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

Позитивні результати РНС (відхилення показника від референтного інтервалу норми або в межах «сірої зони» потребують проведення диференційної діагностики між перинатальними та спадковими захворюваннями, ряду уточнюючих досліджень та подальшого катамнестичного спостереження.

5.3 Біохімічне зіставлення діагностичних аналітів СХОР за результатами РНС у передчасно народжених

В ході виконання дисертаційної роботи встановлено, що маса тіла дитини при народженні впливає на результати РНС у передчасно народжених дітей.

У групі передчасно народжених дітей з ДММТ (ІБ група) відхилення діагностичних аналітів відмічалось 34% (відповідно 26 показникам), проти 26% діагностичних аналітів СХОР (20 показників) у ІА групі дітей з ММТ.

Відхилення ІБ групи стосувалися таких показників: $C18:2/C16$ у 90,5 % випадків, медіана (Me) даного показника становила 1.162 проти медіани $C18:2/C16 - 0.534$ у ІА групі, при $p < 0.001$. Показник $C14:1/C16$ відхилявся у 71,4 %, медіана даного показника становила 0.145 у ІБ групі проти медіани $C14:1/C16 - 0.079$ у ІА групі, при $p < 0.001$. Відхилення $C5/C8$ IS відмічалось у 71,4 %, медіана даного показника становила 2.501 у ІБ групі проти медіани $C5/C8$ IS – 1.05 у ІА групі, при $p < 0.001$. Відхилення $C18:1/C16$ відмічалось у 61,9 % випадків, медіана даного показника становила 2.406 у ІБ групі проти медіани ($C18:1/C16$) – 1.421 у ІА групі, при $p < 0.001$. Показник $C18:2/C16$ IS відхилявся у 47,6%, медіана даного показника становила 0.894 у ІБ групі проти медіани $C18:2/C16$ IS – 0.864 у ІА групі, при $p < 0.001$. Показник $C5/C3$ відхилявся у 42,9 %, медіана даного показника становила 0.277 у ІБ групі проти медіани $C5/C3 - 0.127$ у ІА групі, при $p < 0.001$.

В групі дітей з ММТ (ІА) відхилення діагностичних аналітів відмічалися серед тих же показників, проте з іншою частотою: $C18:2/C16$ IS у 41% випадків, $C14:1/C16$ у 38,5% випадків, $C18:1/C16 - 33,3\%$ випадків, $C5/C8 - 30,8\%$, $C18:1$ OH/ $C16 - 25,6\%$, $C5/C3 - 20,5\%$, 17-OH-Progesteron – 17,9%.

Висновки до розділу 5

У групі передчасно народжених дітей з ДММТ, відхилення стосувалися таких показників: C18:2/C16 у 90,5 % випадків, медіана (Me) даного аналіта становила 1.162 проти медіани C18:2/C16 – 0.534 у групі дітей з ММТ, при $p < 0.001$. Аналіт C14:1/C16 відхилявся у 71,4 %, медіана даного показника становила 0.145 у групі дітей з ДММТ проти медіани C14:1/C16 – 0.079 у дітей з ММТ, при $p < 0.001$. Відхилення C5/C8 IS відмічалось у 71,4 %, медіана становила 2.501 у дітей з ДММТ проти медіани C5/C8 IS – 1.05 у групі з ММТ, при $p < 0.001$. Зрушення C18:1/C16 встановлено у 61,9 % випадків, медіана даного показника становила 2.406 у дітей з ДММТ проти медіани C18:1/C16 – 1.421 у дітей з ММТ, при $p < 0.001$. Показник C18:2/C16 IS відхилявся у 47,6%, медіана аналіта була 0.894 у групі з ДММТ проти медіани C18:2/C16 IS – 0.864 у групі з ММТ, при $p < 0.001$. C5/C3 відхилявся у 42,9 %, при чому медіана складала 0.277 у дітей з ДММТ проти медіани C5/C3 – 0.127 у дітей з ММТ, при $p < 0.001$.

Відхилення зазначених аналітів потенційно можуть свідчити про порушення обміну жирних кислот та органічні ацидурії.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ. Особливості розширеного скринінгу на спадкові хвороби обміну речовин у передчасно народжених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(3,41):5-16. doi 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.1.

2. Знаменська ТК, Голота ТВ. Стан діагностичних маркерів спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених: аналіз попередніх результатів неонатального скринінгу в Україні. Сучасна педіатрія. 2023;7(135):16-22. doi 10.15574/SP.2023.135.162023.

РОЗДІЛ 6

СИСТЕМАТИЗАЦІЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ ДЛЯ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИЧНОГО СУПРОВОДУ ДІТЕЙ

6.1 Систематизація даних для диференційної діагностики СХОР

На четвертому етапі дослідження всі результати проведених етапів були взяті за основу систематизації та розробки CHECKLIST – направлення на уточнюючу лабораторну діагностику СХОР у новонароджених та дітей раннього віку для закладів охорони здоров'я. Також було розроблено та у подальшому апробовано диференційований підхід до ранньої діагностики та менеджменту СХОР у новонароджених дітей та немовлят.

З урахуванням усіх важливих ланок діагностичного пошуку та з метою систематизації даних при проведенні диференційної діагностики між СХОР та важкими соматичними патологіями було розроблено та впроваджено медичну форму CHECKLIST, що представляє собою перелік послідовної інформації, необхідної для уточнюючої діагностики СХОР.

CHECKLIST – це направлення на уточнюючу лабораторну діагностику, яке складається із кількох блоків інформації. Перший блок інформації містить особисті дані пацієнта: прізвище, ім'я, по батькові, вік, дата народження та прізвище, ім'я, по батькові матері. Також – місце фактичного проживання, тобто адреса, попередній діагноз дитини (у випадку наявності) та ким направлений пацієнт (необхідно вказати лікувальний заклад та ПІБ сімейного лікаря, педіатра або лікуючого лікаря).

Наступний блок інформації охоплює сімейний анамнез: стан здоров'я батьків/вік, наявність спадкових хвороб серед найближчих родичів, відомості про попередні вагітності, чим завершилися, випадки смерті дітей; антенатальний анамнез: від якої вагітності народилась дитина та який був перебіг вагітності; інтранатальний анамнез, який містить інформацію щодо перебігу пологів, терміну гестації, у разі передчасних

пологів – зазначаються причини з боку матері чи плоду, які призвели до передчасного народження. В даному розділі зазначається маса тіла при народженні дитини, оцінка за шкалою Апгар, загальний стан дитини при народженні та на момент заповнення форми. Якщо проводилось лікування – вказується наявність та обсяг інфузійної терапії або гемотрансфузії, характер та вид вигодовування. При наявності інфузійної терапії у дитини, для забору біоматеріалу на обстеження рекомендовано призупинити введення внутрішньовенних інфузій протягом 3 годин до забору.

Інформаційний блок – діагностика, включає в себе результати попереднього РНС та відмічає, який саме матеріал відправлений для уточнюючої діагностики: сухі краплі крові, сеча, кров, зібрана в пробірку з EDTA (у випадках необхідності проведення молекулярних досліджень).

В розділі клінічні симптоми представлена деталізована анкета по всім органам і системам, вона потребує відміток лікаря, який заповнює форму CHECKLIST щодо порушень м'язевого тону, порушення свідомості у вигляді коми, наявності тремору, судом, блювоти або зригування, ситуації із набором ваги, наявності в дитини: гепатомегалії, кардіомегалії, кардіоміопатії, порушень серцевого ритму, набряків або пастозності обличчя, тулуба, кінцівок. При наявності маніфестації клінічних симптомів з боку інших органів та систем дана інформація зазначається в пункті – інші симптоми, коментарі.

Інший блок інформації, який необхідно заповнити стосується різних видів лабораторної діагностики, зокрема, визначення кислотно-лужного стану, рівня електролітів, загального та біохімічного аналізу крові, загального аналізу сечі. При багаторазовому обстеженні дитини, в даній формі можна відмітити всі наявні результати із зазначенням дати проведення лабораторного аналізу. Для заповнення форми в повному обсязі слід розрахувати аніонну різницю, зазначити рівень глюкози, лактату та аміаку в крові, які дають змогу розширити можливості діагностичного пошуку.

Наприкінці форми CHECKLIST лікар вказує дату заповнення та ставить свій підпис.

Зазначене направлення заповнювалось лікуючим лікарем та надсилалось у лабораторію разом із біоматеріалом для проведення уточнюючої діагностики при отриманні позитивних результатів РНС. Використання форми CHECKLIST дозволило скоротити терміни діагностичного пошуку з 3 до 1 міс та оптимізувати дії лікуючого лікаря у випадку наявності симптомів СХОР, які загрожують життю дитини.

Дана медична форма представлена в табл. 6.15, вона містить інформацію про клінічні прояви, анамнестичні, загальноклінічні, лабораторні дані та результати інструментальних обстежень, які необхідні для проведення уточнюючої та диференційної діагностики СХОР.

Таблиця 6.15

Направлення на уточнюючу лабораторну діагностику

ПІБ пацієнта(дитини) _____	
Вік _____	Дата народження _____
Дата візиту _____	
ПІБ матері (дівоче прізвище матері): _____	
Місце проживання: _____	
Попередній діагноз: _____	
Ким направлений пацієнт _____	
АНАМНЕЗ:	
Родинний (стан здоров'я батьків/вік, наявність спадкових хвороб серед найближчих родичів, відомості про попередні вагітності, чим завершилися, випадки смерті дітей): _____	
Аntenатальний (від якої вагітності/перебіг вагітності): _____	
Інтранатальний (перебіг пологів) _____ термін гестації _____	
Причини передчасних пологів _____	
Маса тіла при народженні _____ Оцінка за шкалою Апгар _____	
Новонароджена дитина: без симптомів _____ симптоми з'явилися: на _____ добу життя _____	
Загальний стан дитини (на момент заповнення форми) _____	
Лікування (вказати наявність інфузійної терапії та гемотрансфузії) _____	
Характер вигодовування: _____	
ДІАГНОСТИКА:	
Результати первинних досліджень: _____	
МАТЕРІАЛ ПРИКЛАДЕНИЙ ДО КАРТИ: сухі краплі крові на папері, сеча, плазма, сироватка, кров, зібрана в пробірку з EDTA (для молекулярних досліджень)	
<i>Увага! При наявності інфузійної терапії у дитини, для забору біоматеріалу на обстеження рекомендовано призупинити введення внутрішньовенних інфузій протягом 3 годин до забору.</i>	

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ					
Порушення м'язевого тонусу	так/ні	примітка	діарея	так/ні	примітка
кома	так/ні		гепатомегалія	так/ні	
тремор	так/ні		кардіомегалія	так/ні	
судоми	так/ні		кардіоміопатія	так/ні	
блювота/ зригування	так/ні		Порушення серцевого ритму	так/ні	
динаміка ваги	+/-відсутня		набряки/пастозність	так/ні	

ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ							
КИСЛОТНО-ЛУЖНИЙ СТАН				ЕЛЕКТРОЛІТИ			
Показник/Дата				Показник/Дата			
pH				K ⁺			
pCO ₂				Na ⁺			
pO ₂				Ca ⁺⁺			
HCO ₃ ⁻				Cl ⁻			
BE				P ³⁺			
Аніонний розрив Na ⁺ -(Cl ⁻ + HCO ₃ ⁻)							

ЗАГАЛЬНИЙ АНАЛІЗ СЕЧІ			
Показник	Результати	Показник	Результати
pH		білірубін	
колір/запах		еритроцити	
відносна щільність		лейкоцити	
білок		бактерії	
глюкоза		епітелій (плоский)	
кетоніві сполуки		циліндри (гіалінові, зернисті)	

ЗАГАЛЬНИЙ АНАЛІЗ КРОВІ				БІОХІМІЯ			
Показник/Дата				Показник/Дата			
Еритроцити				Аміак			
Hb				Креатинфосфокіназа			
Ht				Лактатдегідрогеназа			
Тромбоцити				Глюкоза			
Лейкоцити				Білірубін загальний			
мієлоцити				Білірубін прямий			
юні/метамієлоцити				АЛТ			
паличкоядерні				АСТ			
сегментоядерні				Білок загальний			
еозинофіли				Лужна фосфатаза			
базофіли				ГГТП			
лімфоцити				Креатинін			
моноцити				Сечовина			

Дата

Підпис лікаря

CHECKLIST був рекомендований для використання міждисциплінарною командою лікарів при інтерпретації результатів уточнюючих досліджень новонароджених із підозрою на СХОР.

6.2 Алгоритм клініко-діагностичного супроводу дітей із підозрою на СХОР

Діагностика СХОР – складна медична задача, оскільки прояви цих захворювань не відрізняються від більшості інших захворювань новонароджених. Лише тяжкі форми окремих хвороб обміну речовин мають чіткі ознаки, які виявляються при огляді дитини лікарем. Друге важливе питання – це обмежений час. Встановити діагноз та розпочати лікування слід якомога раніше, поки накопичення токсичних продуктів обміну в організмі немовляти не спричинило незворотних ушкоджень внутрішніх органів та головного мозку. У важких випадках – при низькій або нульовій залишковій активності певних ферментів, накопичення токсичних продуктів порушеного обміну речовин в організмі новонародженої дитини з початком вигодовування відбувається дуже швидко, що, зазвичай, призводить до розвитку метаболічних декомпенсованих станів. Практика свідчить, що для таких дітей перший епізод метаболічної декомпенсації часто стає останнім.

З огляду на орфанний характер, діагностикою та лікуванням новонароджених із СХОР займаються спеціалізовані медичні установи, де у складі мультидисциплінарної команди лікарів працюють фахівці з метаболічної педіатрії. Маршрут пацієнта передбачає термінову госпіталізацію малюка з підозрою на СХОР до спеціалізованого центру орфанних захворювань (СЦОЗ). Затримка госпіталізації може бути обумовлена суб'єктивними (родинними) причинами, а також ризиком того, що тривале транспортування малюка спровокує розвиток метаболічного кризового стану. В такому випадку новонароджений з підозрою СХОР був госпіталізованим у найближчий медичний заклад відповідного профілю, а лікуючий лікар отримував рекомендації фахівців з метаболічної педіатрії дистанційно.

Був розроблений та затверджений алгоритм клініко-діагностичного супроводу, або маршрут пацієнта, форма якого представлена на рис.6.8. Дана форма надала можливість налагодити взаєморозуміння та скоординовану співпрацю між лікуючим лікарем та фахівцями міждисциплінарної команди лікарів. Завдяки чому скорочувався час постановки остаточного діагнозу та початок заходів невідкладної терапії СХОР.

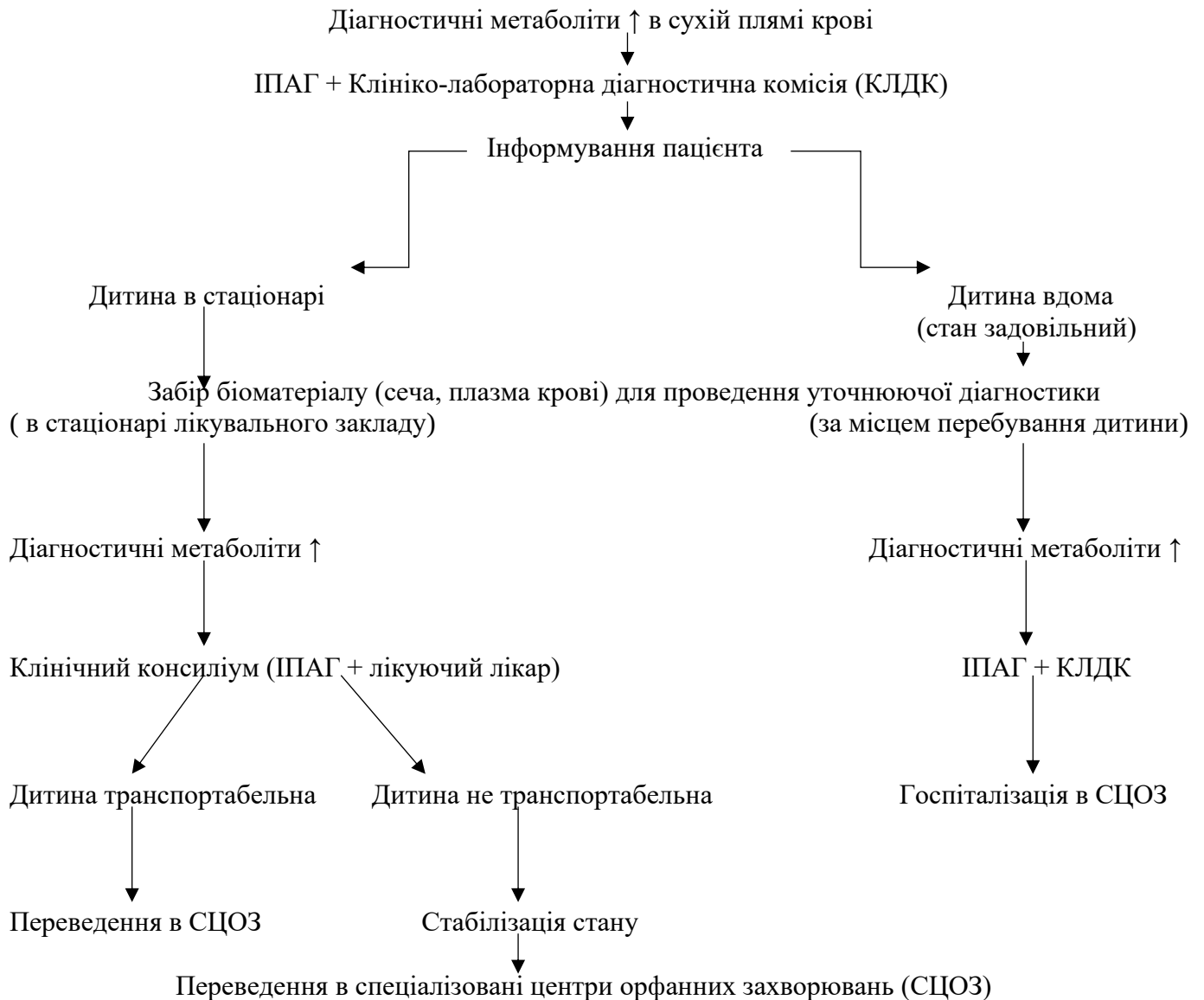


Рис. 6.8 Клініко-діагностичний алгоритм

У разі виявлення відхилення показників СХОР в сухих плямах крові при проведенні РНС, в більшості випадків діагностичні аналіти підвищувалися, згідно розробленого маршруту пацієнта, невідкладно засідала клініко-лабораторна діагностична комісія (КЛДК) в Інституті педіатрії, акушерства та гінекології (ІПАГ). Ціллю роботи даної комісії є термінове повідомлення батьків про результати скринінгу та прийняття рішення щодо подальшого переведення та супроводу дитини із підозрою на СХОР. Оскільки дитина може ще знаходитись в стаціонарі або вже бути виписаною додому. Саме від цього залежав зв'язок із батьками та із лікуючим лікарем лікувального закладу, де знаходилась дитина або із сімейним лікарем, педіатром, який веде моніторинг за станом здоров'я дитини.

При отриманні позитивних результатів скринінгу дітям рекомендовано пройти повторний скринінг та провести забір біоматеріалу (кров, сеча) для проведення методів уточнюючої діагностики за допомогою рідинної або газової хромато-мас-спектрометрії із визначенням діагностичних аналітів: амінокислот або ацилкарнітинів в залежності від виду СХОР.

В деяких випадках, наприклад, при відсутній активності ферменту галактозо-1-фосфатуридилтрансферази (GALT) – це позитивний результат скринінгу при підозрі на класичну галактоземію паралельно із забором біоматеріалу (крові та сечі) для проведення уточнюючої діагностики (визначення рівня галактози) дітям було рекомендовано розпочати дієтотерапію безлактозними сумішами.

Ранній початок специфічного лікування має значення щодо попередження виникнення важких ускладнень, пошкодження життєвоважливих органів та затримки росту та розвитку в подальшому житті дитини.

У випадку отримання позитивних результатів уточнюючої діагностики – підвищення діагностичних аналітів в крові або сечі повторно невідкладно засідав КЛДК з метою прийняття рішення з приводу початку заходів невідкладної терапії на місці, де знаходиться дитина або вирішення питання переведення та транспортування

у відділення СЦОЗ за умови стабільного стану дитини. Завдяки сучасним можливостям телемедицини постійно підтримувався зв'язок із лікарями на місці при підозрі у дитини СХОР.

Висновки до розділу 6

При отриманні позитивних результатів РНС з метою систематизації даних при проведенні диференційної діагностики розроблено та впроваджено в лікувальних закладах медичну форму CHECKLIST та алгоритм клініко-діагностичного супроводу.

Використання форми CHECKLIST дозволило скоротити терміни діагностичного пошуку з 3 міс до 1 міс та оптимізувати дії лікуючого лікаря у випадку наявності життєвозагрожуючих симптомів СХОР у дитини.

Розроблений клініко-діагностичний маршрут пацієнта з покроковими діями та скоординованій співпраці між лікарем та фахівцями міждисциплінарної команди сприяв ранній діагностиці СХОР та своєчасному початку специфічного лікування.

Впровадження результатів дисертаційної роботи дозволить підвищити якість ранньої діагностики СХОР, своєчасність призначення уточнюючої діагностики та лікування.

Матеріали розділу представлено в публікаціях

1. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2,36):19–28. doi: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2.

ВИСНОВКИ

1. За результатами аналізу 77 діагностичних показників 31 СХОР встановлено референтні інтервали діагностичних аналітів СХОР для когорти українських дітей, які знаходились в діапазоні від 2,5 до 97,5 перцентилі для кожного показника серед здорових дітей. Встановлено, що значення 39 показників серед груп обстежених дітей залежать від маси тіла ($p < 0.001$).

2. У обстежених групах дітей найчастіше діагностована відмінність аналітів: C18:2/C16, C14:1/C16, C5/C8 IS, C18:1/C16, C5/C3, які потенційно відповідають за порушення обміну жирних кислот та органічні ацидурії. При порівнянні зі здоровими дітьми медіана C18:2/C16 становила 0.193, що в 2,7 рази нижче за Ме цього показника у ПА групі та в 6 рази нижче за Ме C18:2/C16 в ПБ групі, при $p < 0.001$. Медіана C14:1/C16 у І групі дітей – 0.063, що 1,2 рази нижче за медіану цього показника у ПА групі та в 2,3 рази нижче за Ме даного аналіту в ПБ групі, при $p < 0.001$. Медіана C5/C8 IS у І групі дітей становить 0.622, що в 1,5 рази нижче за медіану цього показника у ПА групі та в 4 рази нижче за Ме даного аналіту в ПБ групі, при $p < 0.001$. Медіана C18:1/C16 у здорових дітей становить 0.882, що 1,6 рази нижче за медіану цього показника у ПА групі та в 2,7 рази нижче за Ме даного аналіту в ПБ групі, при $p < 0.001$. Медіана C5/C3 у І групі дітей становить 0.076, що в 1,6 рази нижче за медіану цього показника у ПА групі та в 3 рази нижче за Ме даного аналіту в ПБ групі, при $p < 0.001$.

Враховуючи вірогідну відмінність показників референтних інтервалів по зазначеним аналітам (від $p < 0.001$ до $p < 0.0001$) у передчасно народжених дітей від доношених новонароджених доцільно розробити референтні інтервали безпосередньо для передчасно народжених дітей, що є предметом подальших досліджень.

3. У 38 передчасно народжених дітей (63,3%) була необхідність проведення ре-тестів. Крім того, у групі передчасно народжених дітей з ДММТ відхилення діагностичних аналітів відмічалось по 26 аналітам СХОР (34 %), проти 20

діагностичних аналітів СХОР (26%) у дітей з ММТ. Встановлені закономірності показників СХОР потребували ре-тесту та удосконалення методики забору капілярної крові на тест-картки у новонароджених дітей для проведення РНС.

В групі передчасно народжених дітей з ДММТ відхилення стосувалися таких показників: C18:2/C16 у 90,5 % випадків, медіана (Me) даного аналіта становила 1.162 проти медіани C18:2/C16 – 0.534 у групі дітей з ММТ, при $p < 0.001$. Аналіт C14:1/C16 відхилявся у 71,4 %, медіана даного показника становила 0.145 у групі дітей з ДММТ проти медіани C14:1/C16 – 0.079 у дітей з ММТ, при $p < 0.001$. Відхилення C5/C8 IS відмічалось у 71,4 %, медіана становила 2.501 у дітей з ДММТ проти медіани C5/C8 IS – 1.05 у групі з ММТ, при $p < 0.001$. Зрушення C18:1/C16 встановлено у 61,9 % випадків, медіана даного показника становила 2.406 у дітей з ДММТ проти медіани C18:1/C16 – 1.421 у дітей з ММТ, при $p < 0.001$. Показник C18:2/C16 IS відхилявся у 47,6%, медіана аналіта була 0.894 у групі з ДММТ проти медіани C18:2/C16 IS – 0.864 у групі з ММТ, при $p < 0.001$. C5/C3 відхилявся у 42,9 %, при чому медіана складала 0.277 у дітей з ДММТ проти медіани C5/C3 – 0.127 у дітей з ММТ, при $p < 0.001$. Відхилення зазначених аналітів можуть свідчити про порушення обміну жирних кислот та органічні ацидурії.

4. Під час проведення неонатального скринінгу кожен третій зразок (120 випадків забору капілярної крові на тест-картки) був відбракований на преаналітичному етапі. Крім того, встановлені закономірності у передчасно народжених дітей були підґрунтям доповнення методики забору капілярної крові на тест-картки під час проведення РНС.

5. Розроблений і впроваджений клініко-діагностичний алгоритм і CHECKLIST медичного супроводу новонароджених із підозрою на СХОР дозволив при отриманні позитивних результатів скоротити терміни діагностичного пошуку СХОР з 3 до 1 місяця.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для закладів охорони здоров'я було доповнено практичні рекомендації щодо уникнення помилок при заборі зразків крові.

Рекомендації для уникнення помилок при відборі плям крові

1. Перед відправкою перевірте щоб всі відведені зони тест-карти були заповнені. При заповненні текстової частини необхідно користуватися кульковою ручкою, писати друкованими літерами, розбірливо, не використовувати скорочення. При внесенні інформації не торкайтеся області нанесення зразків на фільтрувальної папері і не допускайте контакту з іншими поверхнями.
2. Висушіть тест-картки із зразками на повітрі в горизонтальному положенні, не закриваючи плями в чистому сухому місці, яке захищене від прямого сонячного світла протягом щонайменше впродовж 2-3 годин. Не нагрівайте, не складайте і не допускайте, щоб тест-картка торкалась інших поверхонь під час процесу підсихання.
3. Висушені зразки крові не слід упаковувати в герметичні пластикові пакети, оскільки накопичення тепла та накопичення вологи у внутрішньому середовищі герметичного поліетиленового пакета можуть негативно впливати на висушений зразок. Використання вологопоглинача може зменшити накопичення вологи.
4. Перевірте обидві сторони фільтрувального паперу, щоб переконатися, що кров рівномірно заповнила і просочила наскрізь папір. Будь ласка, НЕ наносьте кров на обидві сторони тест-карти.
5. При використанні капілярної трубки для збору крові, не торкайтесь нею тест-картки, щоб не пошкодити волокна фільтрувального паперу. Не слід використовувати такі дії, як «розфарбування», повторне нанесення крові або будь-яка техніка, яка може подряпати, стерти, стиснути або зробити відбиток на папері.
6. Не використовуйте п'яту немовляти, щоб спробувати проштовхнути кров до зворотнього боку тест-картки.
7. Не допускайте попадання води, сумішей для годування, антисептичних розчинів, тальку для рукавичок, лосьйону для рук або інших матеріалів на картку зі зразками до або після використання.
8. Переконайтеся, що п'ята дитини суха, перш ніж виконувати прокол.
9. Перед відправкою переконайтеся, що зразок висушений.
10. Повторно не наносьте кров в одну і ту ж зону, бо перенасичення фільтрувального паперу може призвести до аналізу надлишкового об'єму крові під час тестування, що може привести до помилково негативного або хибно позитивного результату скринінгу.
11. Надмірно не здавлюйте місце проколу, це може викликати гемоліз зразка або привести до змішання тканинних рідин із зразком, що може негативно вплинути на результат тесту.
12. Не додавайте нових крапель крові на вже частково висохлі плями, це викликає «нашарування» обсягу крові, що призводить до неоднорідних концентрацій біоматеріалу в зразку.

2. Встановлено референтні інтервали 77 діагностичних аналітів для 31 СХОР для когорти українських дітей. Референтний інтервал діагностичних аналітів, як інтервал між встановленими нижніми і верхніми процентилями включав діапазон від 2,5 до

97,5 процентиля для кожного показника серед здорових дітей. Перелік референтних інтервалів 77 діагностичних аналітів представлено у додатку Е.

3. Міждисциплінарній команді лікарів запропоновано застосовувати медичну форму CHECKLIST, яка представляє собою направлення на уточнюючу лабораторну діагностику.

CHECKLIST – направлення на уточнюючу лабораторну діагностику

ПІБ пацієнта(дитини) _____						
Вік _____ Дата народження _____						
Дата візиту _____						
ПІБ матері (дівоче прізвище матері): _____						
Місце проживання: _____						
Попередній діагноз: _____						
Ким направлений пацієнт _____						
АНАМНЕЗ:						
Родинний (стан здоров'я батьків/вік, наявність спадкових хвороб серед найближчих родичів, відомості про попередні вагітності, чим завершилися, випадки смерті дітей): _____						
Аntenатальний (від якої вагітності/перебіг вагітності): _____						
Інтранатальний (перебіг пологів) _____ термін гестації _____						
Причини передчасних пологів _____						
Маса тіла при народженні _____ Оцінка за шкалою Апгар _____						
Новонароджена дитина: без симптомів _____ симптоми з'явилися: на _____ добу життя _____						
Загальний стан дитини (на момент заповнення форми) _____						
Лікування (вказати наявність інфузійної терапії та гемотрансфузії) _____						
Характер вигодовування: _____						
ДІАГНОСТИКА:						
Результати первинних досліджень: _____						
МАТЕРІАЛ ПРИКЛАДЕНИЙ ДО КАРТИ: сухі краплі крові на папері, сеча, плазма, сироватка, кров, зібрана в пробірку з EDTA (для молекулярних досліджень)						
<i>Увага! При наявності інфузійної терапії у дитини, для забору біоматеріалу на обстеження рекомендовано призупинити введення внутрішньовенних інфузій протягом 3 годин до забору.</i>						
КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ						
Порушення м'язового тону	так/ні	примітка	діарея	так/ні	примітка	
кома	так/ні		гепатомегалія	так/ні		
тремор	так/ні		кардіомегалія	так/ні		
судоми	так/ні		кардіоміопатія	так/ні		
блювота/зригування	так/ні		Порушення серцевого ритму	так/ні		
динаміка ваги	+/- відсутня		набряки/пастозність	так/ні		

Інші симптоми/коментарі																																																																																																																				
ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ																																																																																																																				
КИСЛОТНО-ЛУЖНИЙ СТАН		ЕЛЕКТРОЛІТИ																																																																																																																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Показник/Дата</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>pH</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>pCO₂</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>pO₂</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>HCO₃⁻</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>BE</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Аніонний розрив Na⁺-(Cl⁻ + HCO₃⁻)</td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	Показник/Дата				pH				pCO ₂				pO ₂				HCO ₃ ⁻				BE				Аніонний розрив Na ⁺ -(Cl ⁻ + HCO ₃ ⁻)				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Показник/Дата</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>K⁺</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Na⁺</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Ca⁺⁺</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Cl⁻</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>p³⁺</td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>				Показник/Дата				K ⁺				Na ⁺				Ca ⁺⁺				Cl ⁻				p ³⁺																																																															
Показник/Дата																																																																																																																				
pH																																																																																																																				
pCO ₂																																																																																																																				
pO ₂																																																																																																																				
HCO ₃ ⁻																																																																																																																				
BE																																																																																																																				
Аніонний розрив Na ⁺ -(Cl ⁻ + HCO ₃ ⁻)																																																																																																																				
Показник/Дата																																																																																																																				
K ⁺																																																																																																																				
Na ⁺																																																																																																																				
Ca ⁺⁺																																																																																																																				
Cl ⁻																																																																																																																				
p ³⁺																																																																																																																				
ЗАГАЛЬНИЙ АНАЛІЗ СЕЧІ																																																																																																																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 30%;">Показник</th> <th style="width: 20%;">Результати</th> </tr> <tr><td>pH</td><td></td></tr> <tr><td>колір/запах</td><td></td></tr> <tr><td>відносна щільність</td><td></td></tr> <tr><td>білок</td><td></td></tr> <tr><td>глюкоза</td><td></td></tr> <tr><td>кетоніві сполуки</td><td></td></tr> </table>		Показник	Результати	pH		колір/запах		відносна щільність		білок		глюкоза		кетоніві сполуки		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 30%;">Показник</th> <th style="width: 20%;">Результати</th> </tr> <tr><td>білірубін</td><td></td></tr> <tr><td>еритроцити</td><td></td></tr> <tr><td>лейкоцити</td><td></td></tr> <tr><td>бактерії</td><td></td></tr> <tr><td>епітелій (плоский)</td><td></td></tr> <tr><td>циліндри (гіалінові, зернисті)</td><td></td></tr> </table>			Показник	Результати	білірубін		еритроцити		лейкоцити		бактерії		епітелій (плоский)		циліндри (гіалінові, зернисті)																																																																																					
Показник	Результати																																																																																																																			
pH																																																																																																																				
колір/запах																																																																																																																				
відносна щільність																																																																																																																				
білок																																																																																																																				
глюкоза																																																																																																																				
кетоніві сполуки																																																																																																																				
Показник	Результати																																																																																																																			
білірубін																																																																																																																				
еритроцити																																																																																																																				
лейкоцити																																																																																																																				
бактерії																																																																																																																				
епітелій (плоский)																																																																																																																				
циліндри (гіалінові, зернисті)																																																																																																																				
ЗАГАЛЬНИЙ АНАЛІЗ КРОВІ		БІОХІМІЯ																																																																																																																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Показник/Дата</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Еритроцити</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Hb</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Ht</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Тромбоцити</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Лейкоцити</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>мієлоцити</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>юні/ метамієлоцити</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>паличкоядерні</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>сегментоядерні</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>еозинофіли</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>базофіли</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>лімфоцити</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>моноцити</td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	Показник/Дата				Еритроцити				Hb				Ht				Тромбоцити				Лейкоцити				мієлоцити				юні/ метамієлоцити				паличкоядерні				сегментоядерні				еозинофіли				базофіли				лімфоцити				моноцити				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Показник/Дата</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Аміак</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Креатинфосфокіназа</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Лактатдегідрогеназа</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Глюкоза</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Білірубін загальний</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Білірубін прямий</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>АЛТ</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>АСТ</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Білок загальний</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Лужна фосфатаза</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>ГГТП</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Креатинін</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Сечовина</td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>				Показник/Дата				Аміак				Креатинфосфокіназа				Лактатдегідрогеназа				Глюкоза				Білірубін загальний				Білірубін прямий				АЛТ				АСТ				Білок загальний				Лужна фосфатаза				ГГТП				Креатинін				Сечовина			
Показник/Дата																																																																																																																				
Еритроцити																																																																																																																				
Hb																																																																																																																				
Ht																																																																																																																				
Тромбоцити																																																																																																																				
Лейкоцити																																																																																																																				
мієлоцити																																																																																																																				
юні/ метамієлоцити																																																																																																																				
паличкоядерні																																																																																																																				
сегментоядерні																																																																																																																				
еозинофіли																																																																																																																				
базофіли																																																																																																																				
лімфоцити																																																																																																																				
моноцити																																																																																																																				
Показник/Дата																																																																																																																				
Аміак																																																																																																																				
Креатинфосфокіназа																																																																																																																				
Лактатдегідрогеназа																																																																																																																				
Глюкоза																																																																																																																				
Білірубін загальний																																																																																																																				
Білірубін прямий																																																																																																																				
АЛТ																																																																																																																				
АСТ																																																																																																																				
Білок загальний																																																																																																																				
Лужна фосфатаза																																																																																																																				
ГГТП																																																																																																																				
Креатинін																																																																																																																				
Сечовина																																																																																																																				
Дата	Підпис лікаря																																																																																																																			

4. З метою поліпшення якості ранньої діагностики та своєчасного початку лікування СХОР рекомендовано використання та дотримання медико-діагностичного алгоритму пацієнта, який передбачає покрокову інструкцію по переміщенню дитини із підозрою на СХОР між лікувальними закладами в залежності від результатів лабораторних аналізів та стану дитини.

Клініко-діагностичний алгоритм



СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. United Nations - World Population Prospects. Ukraine Infant Mortality Rate 2024. Available from: <https://www.macrotrends.net/countries/UKR/ukraine/infant-mortality-rate>
2. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Дубініна ТЮ. Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров'я новонароджених та дітей України. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(4):5-12. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nkhpm_2017_7_4_3
3. Знаменська Т. «В ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» відбулась презентація благодійного проекту «BABY SCREEN». Інтерв'ю з Антипкін Ю, Воробйова О. 2021 Jun 2.
4. Барвінська ОЮ, Ольхович НВ, Горовенко НГ Встановлення референтних значень рівня амінокислот та ацилкарнітинів у сухих плямах крові новонароджених України. Вісн. Укр. тов-ва генетиків і селекціонерів. 2018;16(1):12-19
5. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Антипкін ЮГ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Кузнецов ІЕ, та інші. Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих метаболічних декомпенсованих станів у новонароджених із спадковими хворобами обміну. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(3,33):64-73. DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.2
6. Agana M, Fruch J, Kamboj M, Kanungo S, Patel DR. Common metabolic disorder (inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice. Ann. Transt. Med [serial online]. 2018;6(24):469. DOI: 10.21037/atm.2018.12.34
7. Антипкін ЮГ, Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Дженчако ОО. Практичні кроки по удосконаленню 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.XI.3.41.2021.1

8. Scarpa M, Bonham JR, Dionisi-Vici C, Prevot J, Pergent M, Meyts I, et al. Newborn screening as a fully integrated system to stimulate equity in neonatal screening in Europe [Internet]. The Lancet Regional Health – Europe. 2022;13:100311. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100311>
9. Burlina AB, Polo G, Salviati L, Duro G, Zizzo C, Dardis A et al. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders by Tandem Mass Spectrometry in North East Italy [Internet]. J. Inherit. Metab. Dis. 2018;41:209–219. DOI: 10.1007/s10545-017-0098-3
10. Georgianne LA. Inborn errors of metabolism in the 21st century: past to present [Internet]. Ann Transl Med. 2018;6(24):467. DOI: 10.21037/atm.2018.11.36
11. American College of Medical Genetics (ACMG), Health Resources and Services Administration (HRSA). Selection of conditions based upon «Newborn Screening: Towards a Uniform Screening Panel and System». Genetic Med. 2006;8(5) Suppl: S12-S252
12. Roman TS, Crowley SB, Roche MI, Foreman AK, and al. Genomic Sequencing for Newborn Screening: Results of the NC NEXUS Project [Internet]. The American Journal of Human Genetics 2020 October; 107:596–611. DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.08.001
13. Health Resources and Services Administration (HRSA). Recommended Uniform Screening Panel. 2023 August. Available online: <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/rusp-august-2023.pdf>
14. Loeber JG, Platis D, Zetterstrom RH, et al. Neonatal screening in Europe revisited: an ISNS perspective on the current state and developments since 2010 [Internet]. Int J Neonatal Screen. 2021;7(1):15. DOI: 10.3390/ijns7010015
15. Mukherjee S, Ray SK. Inborn Errors of Metabolism Screening in Neonates: Current Perspective with Diagnosis and Therapy [Internet]. Curr Pediatr Rev. 2022;18(4):274-285. DOI: 10.2174/1573396318666220404194452.
16. Knapkova M, Hall K, Loeber G. Reliability of neonatal screening results [Internet]. Int J Neonatal Screen. 2018;4(3):28. DOI: 10.3390/ijns4030028

17. Cossu M, Pintus R, Zaffanello M, Mussap M, Serra F, Marcialis MA, Fanos V. Metabolomic Studies in Inborn Errors of Metabolism: Last Years and Future Perspectives [Internet]. *Metabolites*. 2023;13(3):447. DOI:10.3390/metabol13030447
18. Schuck PF, Ferreira GC, McKenna MC. Recent advances in the pathophysiology of inherited metabolic diseases [Internet]. *Int J Dev Neurosci*. 2020;80(1):50-51. DOI: 10.1002/jdn.10007
19. Law CY. Combined metabolomics and genomics approach for the diagnosis of inherited metabolic disorders (IMD). Topical Update — The Hong Kong College of Pathologists 2021;16(2):1-7. Available online: <http://www.hkcpath.org/article/combined-metabolomics-and-genomics-approach-diagnosis-inherited-metabolic-disorders-imd>
20. Мельник ПС, Слабкий ГО, Дзюба ОМ, Чепелевська ЛА, Кудренко МВ, редактори. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік [Інтернет]. Київ; 2017 [цитовано 2018 Гру 27]. 516 с.
21. Гречанина ЕЯ, Хоффманн Г, Богатырева РВ, Волосовец АП. Медицинская генетика: ученик. Київ: Медицина. 2010. 552 с.
22. Громадське обговорення на сайті МОЗ України Проекту постанови Кабінету Міністрів України «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 30 травня 2018 №427» Актуальні питання організації неонатології та перинатальної медицини в Україні [Internet]. Київ, 2018 [цитовано 2018 Вер 29]. Доступно на: <http://moz.gov.ua/article/public-discussions/proekt>
23. Наказ МОЗ України. Про забезпечення розширеного неонатального скринінгу в Україні [Internet]. 2021 [цитовано 2021 Жов 01]. Наказ № 2142. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1403-21#Text>
24. Наказ МОЗ України. Про впровадження розширеного неонатального скринінгу в Україні [Internet]. 2022 [цитовано 2022 Сер 04]. Наказ № 1396. Доступно на:

<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-04082022--1396-pro-vprovadzhennja-rozshirenogo-neonatalnogo-skriningu-v-ukraini>

25. Наказ МОЗ України. Про затвердження Змін до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування [Internet]. 2019 [цитовано 2019 Груд 24]. Наказ № 2664. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0035-20#Text>

26. Chepyala D, Han-Chun K, Kang-Yi S, Hsiao-Wei L, San-Yuan W, Chepyala SR. Improved Dried Blood Spot-Based Metabolomics Analysis by a Postcolumn Infused-Internal Standard Assisted Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Mass Spectrometry Method [Internet]. Analytical Chemistry. 2019;91(16):10702-10712. Available online: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b02050>

27. Roanna SG, Moat SJ. Effect of Dried Blood Spot Quality on Newborn. Screening Analyte Concentrations and Recommendations for Minimum Acceptance Criteria for Sample Analysis [Internet]. Pediatric Clinical Chemistry. 2016;62(3):466–475. DOI: 10.1373/clinchem.2015.247668

28. McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Mahera A, Ona A, Shahira A, Åhlman H. et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project [Internet]. Genet Med. 2011;13(3):230-254. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31820d5e67

29. Gaugler S, Rykl J, Wegner I, Däniken T, Fingerhut R, Schlotterbeck G. Extended and Fully Automated Newborn Screening Method for Mass Spectrometry Detection [Internet]. Int. J. Neonatal Screen. 2018;4(1):2. DOI:10.3390/ijns4010002 www.mdpi.com/journal/neonatalscreening

30. Tarini BA. The Current Revolution in Newborn Screening: New Technology, Old Controversies [Internet]. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007;161(8):767–772. DOI:10.1001/archpedi.161.8.767

31. Rose NC, Dolan MS. Newborn Screening and the Obstetricia [Internet]. *Obstet Gynecol.* 2012;120(4):908–917. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31826b2f03
32. Abhyankar S, Goodwin RM, Sontag M, Yusuf C, Ojodu J, McDonald CJ. An update on the use of health information technology in newborn screening [Internet]. *Seminars in Perinatology.* 2015;39(3):188-193. Available online: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.03.003>
33. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ та ін. Якість сухих плям крові – невід’ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2020;10(4,38):77-86. DOI: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9.
34. Hyun JY, Kim J, Tae YJ, So-Young Y, Hong Eo. Devastating Metabolic Brain Disorders of Newborns and Young Infants [Internet]. *RadioGraphics.* 2014 Sep-Oct;34(5):1257-1272. DOI: 10.1148/rg.345130095
35. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics.* 1963 Sep;(32):338–43.
36. Hannon WH, Therrell BL. Overview of the History and Applications of Dried Blood Samples. *Dried Blood Spots: Applications and Techniques* [Internet]. USA, Wiley. 2014. Chapter 1 [cited 2014 Jun 13]. Available online: <https://doi.org/10.1002/9781118890837.ch1>
37. Губський ЮІ, редактор. *Біологічна хімія.* Київ-Тернопіль: Укрмедкнига; 2000. 508 с.
38. Lawson AJ, Bernstone L, Hall SK. Newborn screening blood spot analysis in the UK: influence of spot size, punch location and haematocrit [Internet]. *J. Med. Screen.* 2016 Mar;23(1):7-16. DOI: 10.1177/0969141315593571
39. Wojcik MH, Gold NB. Implications of Genomic Newborn Screening for Infant Mortality [Internet]. *Int. J. Neonatal Screen.* 2023,9(1),12. Available online: <https://doi.org/10.3390/ijns9010012>

40. Wojcik MH, Schwartz TS, Thiele KE, Paterson H, Stadelmaier R, Mullen TE et al. Infant mortality: The contribution of genetic disorders [Internet]. J. Perinatol. 2019 Dec;39(12):1611-1619. DOI: 10.1038/s41372-019-0451-5
41. Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Howell RR. The Progress and Future of US Newborn Screening [Internet]. Int. J. Neonatal Screen. 2022;8(41):1-25. Available online: <https://doi.org/10.3390/ijns8030041>
42. Remec ZI, Trebusak Podkrajsek K, et al. Next-generation sequencing in newborn screening: a review of current state [Internet]. Front Genet. 2021;12:1-11. Available online: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.662254>
43. Miller DT, Lee K, Gordon AS, Amendola LM, Adelman K, Bale S, Chung WK et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2020 update: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [Internet]. Genet. Med. 2021;23:1381-1390. DOI: 10.1038/s41436-021-01171-4
44. Hu WT, Kantarci OH, Merritt JL et al. Ornithine transcarbamylase deficiency presenting as encephalopathy during adulthood following bariatric surgery [Internet]. Arch Neurol. 2007 Jan;64(1):126-8. DOI: 10.1001/archneur.64.1.126
45. Kaluarachchi DC, Smith CJ, Klein JM, et al. Polymorphisms in urea cycle enzyme genes are associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn [Internet]. Pediatr Res 2018 Jan;83(1-1):142-147. DOI: 10.1038/pr.2017.143
46. Lamari F, Mochel F, Saudubray JM. An overview of inborn errors of complex lipid biosynthesis and remodelling [Internet]. J Inherit Metab Dis. 2015 Jan;38(1):3-18. DOI: 10.1007/s10545-014-9764-x
47. Boczonadi V, Jennings MJ, Horvath R. The role of tRNA synthetases in neurological and neuromuscular disorders [Internet]. FEBS Lett. 2018 Mar;592(5):703-717. DOI: 10.1002/1873-3468.12962

48. Georgianne L. Arnold Inborn errors of metabolism in the 21st century: past to present [Internet]. Ann Transl Med. 2018 Dec;6(24):467. DOI: 10.21037/atm.2018.11.36

49. Шунько ЄЄ, Бєлова ОО, Лакша ОТ, Орлова ТО, Старенька СЯ. Аналіз перинатальної патології дітей, які народились з дуже малою масою тіла, і стану здоров'я їхніх матерів. Здоровье женщины. 2016;1:176-179. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2016_1_38

50. Знаменська ТК, Марушко РВ, Дудіна ОО, Воробйова ОВ, Руденко НГ, Знаменська МА, Власов ОО. Регіональні особливості стану здоров'я новонароджених в Україні (за даними державної і галузевої статистики, перинатального аудиту «MATRIX – BABIES»). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022;12(2,44):4-12. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.1

51. Старець ОО, Хіменко ТМ. Вивчення шляхів корекції харчування та дефіциту мінералів і вітамінів у недоношених дітей першого року життя. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;4(34):75-81. DOI: 10.24061/2413-4260.IX.4.34.2019.5

52. Балакірева ОМ, Бондар ТВ, Павлова ДМ, Рингач НО, Білоус ЄІ, Василяшко ІІ, та ін. Показники та соціальний контекст формування здоров'я підлітків. Київ: ЮНІСЕФ; 2014. 156 с.

53. Пеньков АЮ. До дискусії щодо катamnестичного спостереження за новонародженими груп ризику. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013; 3(9):133-138. Доступно онлайн: <http://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/6922/1/%D0%86%D0%86%D0%86%203%20%289%29.pdf>

54. Наказ МОЗ України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з початкової, реанімаційної і післяреанімаційної допомоги новонародженим в Україні [Internet]. 2014 [цитовано 2014 Бер 28]. Наказ № 225. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0225282-14#Text>

55. Chiavaroli V, Derraik JG, Hofman PL, Cutfield WS. Born large for gestational age: bigger is not always better [Internet]. J Pediatr. 2016;170:307-11. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.11.043
56. Козакевич ВК, Козакевич ОБ, Зюзіна ЛС. Оцінка ризику затримки мовленнєвого розвитку дітей, які народились з дуже і надзвичайно малою масою тіла [Internet]. Сучасна педіатрія. 2019;1(97):34-38. DOI 10.15574/SP.2019.97.34
57. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС та ін. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни (частина 1). Здоров'я дитини. 2018;13(1):1-11. DOI: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059.
58. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Дубініна ТЮ. Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров'я новонароджених та дітей України. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(4):5-12. Доступно онлайн: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nkhpm_2017_7_4_3
59. Марушко РВ, Дудіна ОО, Марушко ТЛ. Аналіз стану здоров'я дітей першого року життя [Internet]. Сучасна педіатрія. 2020;5(109):24-32. DOI 10.15574/SP.2020.109.24
60. Левчук-Воронцова ТО. Оптимізація профілактики та прогнозування розвитку фізичних та психомоторних порушень у дітей раннього віку, народжених з малою масою тіла [автореферат]. Запоріжжя; 2021. 21 с.
61. Антипкін ЮГ, Марушко РВ, Дудіна ОО, Бондаренко НЮ. Сучасні особливості захворюваності дітей першого року життя: регіональні аспекти [Internet]. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;5(125):50-59. DOI 10.15574/SP.2022.125.50
62. Слабкий ГО, Габорець ЮЮ, Дудіна ОО. Характеристика захворюваності дітей першого року життя. Україна. Здоров'я нації. 2018;3:84-87. Доступно онлайн: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2018_3_16
63. Знаменська ТК. Права дитини в Україні: забезпечення, дотримання, захист [Internet]. 2016 [цитовано 2016 Жов 12]. Верховна Рада України, парламентські слухання.

Доступно онлайн: https://ipag-kiev.org.ua/wp-content/uploads/2016/10/Parlamentskie-slushaniya_2016.pdf

64. Закон України Про державну соціальну допомогу особам з інвалідністю з дитинства та дітям з інвалідністю [Internet]. 2017 [цитовано 2017 Гру 19]. Наказ № 2249-VIII. Доступно онлайн: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2109-14#Text>

65. Seventy-second world health assembly. Provisional agenda item 12.8. Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health (2016–2030) [Internet]. 2019 Apr 8. Available online: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_30-en.pdf

66. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels and trends in child mortality. New York: UNICEF, 2015 [update 2017 Oct 19; cited 2017 Nov 19]. Available from: <http://www.childmortality.org/>

67. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels and trends in child mortality. Maternal, newborn, child and adolescent health [Internet]. New York: UNICEF, 2013. Available from: <https://childmortality.org/>

68. Hlobal'nyi plan dii schodo zdorov'ia ditei ta vplyv seredovyscha, scho yikh otochuie VOOZ OON [The Global Plan of Action on Children's Health and the Impact of the Environment of UN-WHO] [Internet]. [cited 2017 Nov 5]. Available from: <http://www.who.int/ceh/ru/> (in Ukrainian)

69. Derzhavna sluzhby statystyky Ukrainy [State Statistics Service of Ukraine] [Internet]. [cited 2017 Oct 3]. Available from: <http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/> (in Ukrainian).

70. Мокія-Сербіна СО, редактор. Профілактична педіатрія. Кривий Ріг: Вид. Козлов РА; 2018. 212 с.

71. Старець ОО, Хіменко ТМ. Вивчення шляхів корекції харчування та дефіциту мінералів і вітамінів у недоношених дітей першого року життя. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;4(34):75-81. DOI: 10.24061/2413-4260.IX.4.34.201

72. Рогач ІМ, Керецман АО, Гаджега П. Огляд динаміки демографічної ситуації в Україні та її регіонах на фоні країн ЕС та світу: проблеми та перспективи. Проблеми клінічної педіатрії. 2019;2(44):49-56. DOI: 10.24144/1998- 6475.2019.44.49-56
73. Brown T. WHO Releases Guidelines for Reducing Maternal, Newborn Deaths. Medscape [Internet]. 2015 Dec 8 [cited 2017 Oct 19]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/855582>
74. Wishart DS, Guo A, Oler E, et al. HMDB 5.0: the Human Metabolome Database for 2022 [Internet]. Nucleic Acids Res. 2022 Jan 7;50(D1):D622-D631. DOI: 10.1093/nar/gkab1062.
75. WAH YM, LAW CY. Fetal neurosonographic phenotyping of inborn errors of metabolism [Internet]. Hong Kong J Gynaecol Obstet Midwifery. 2023;23(1):54-62. Available from: <https://doi.org/10.12809/hkjgom.23.1.09>
76. Rohde C, Thiele AG, Baerwald C, et al. Preventing maternal phenylketonuria (PKU) syndrome: important factors to achieve good metabolic control throughout pregnancy [Internet]. Orphanet J Rare Dis. 2021;16:477. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02108-5>
77. Pirot N, Crahes M, Adle-Biasette H, et al. Phenotypic and neuropathological characterization of fetal pyruvate dehydrogenase deficiency. J Neuropathol Exp Neurol. 2016 Mar;75(3):227-38. DOI: 10.1093/jnen/nlv022
78. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: from neurodevelopment to neurodegenerative disorders. Dialogues Clin Neurosci. 2018 Dec;20(4):301-325. DOI: 10.31887/DCNS.2018.20.4/jmsaudubray.
79. Hofman J, Hutny M, Sztuba K, Paprocka J. Corpus callosum agenesis: an insight into the etiology and spectrum of symptoms. Brain Sci. 2020 Sep;10(9):625. DOI: 10.3390/brainsci10090625
80. Malinger G, Paladini D, Haratz KK, Monteagudo A, Pilu GL, Timor-Tritsch IE. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous

system. Part 1: performance of screening examination and indications for targeted neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Sep;56(3):476-484. DOI: 10.1002/uog.22145

81. Agana M, Fruch J, Kamboj M, Kanungo S, Patel DR. Common metabolic disorder (inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice. *Ann. Transt. Med.* 2018; 6(24):469. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2018.12.34>

82. Мавропуло ТК Вроджені порушення метаболізму у новонароджених – необхідність скринінгу. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2014;4(4):97-102. Доступно онлайн: <https://repo.dma.dp.ua/id/eprint/1388>

83. Khalaf, S.M., El-Tellawy, M.M., Refat, N.H. et al. Detection of some metabolic disorders in suspected neonates admitted at Assiut University Children Hospital. *Egypt J Med Hum Genet.* 2019 Nov 28;20(29):1-7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s43042-019-0030-5>

84. Santra S, Morris A, Chakrapani A, Murphy E, Batten W, Dixon M, Simmons S. British Inherited Metabolic Diseases Group. Emergency Guidelines. Online: <http://www.bimdg.org.uk/site/guidelines-enbs.asp?t=1>.

85. Eleonora Parisi, Antonio Nicotera, Antonella Alagna, Gabriella Di Rosa. Neonatal Seizures and Inborn Errors of Metabolism: An Update. Parisi et al., *Int J Pediatr Neonat Care.* 2015;1:111. Available from: <http://dx.doi.org/10.15344/2455-2364/2015/111>

86. Mohamed S. Treatment strategies for acute metabolic disorders in neonates. *Suden J. Paediatr.* 2011;11(2):6-13. Available from: <http://www.sudanjp.com>

87. Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter JH. (editors). *Inborn Metabolic Disease. Diagnosis and treatment.* 6th ed. Springer; 2016. 689 p.

88. Parisi E, Nicotera A, Alagna A, Rosa DG. Neonatal Seizures and Inborn Errors of Metabolism: An Update. *Int J Pediatr Neonat Care.* 2015 Dec; 1:111. DOI:10.15344/2455-2364/2015/111

89. Пічкур НО, Ольхович НВ, Дороніна ЯІ. Класична галактоземія: особливості діагностики та лікування. Здоров'я дитини. 2021;13(1):48-58. Доступно онлайн: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.13.1.2018.127066>
90. Chinsky JM, Singh R. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. 2017 Dec;19(12). DOI: 10.1038/gim.2017.101
91. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ та ін. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2,36):19–28. DOI: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2
92. Demirbasa D, Coelhob AI, Rubio-Gozalbob ME, Berry GT. Hereditary galactosemia. Metabolic Clinical and Experimental. 2018;83:188-196. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.01.025>
93. 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 із спадковими хворобами обміну. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(3,33):64–73. DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.2
94. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ та ін. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2,36):19–28. DOI: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2
95. Guerrero R B, Salazar D, Tanpaiboon P. Laboratory diagnostic approaches in metabolic disorders. Ann Transl Med. 2018;6(24):470. DOI: 10.21037/atm.2018.11.05

96. Ingelfinger JR. Editor Diagnostic Use of Base Excess in Acid–Base Disorders. *N Engl J Med*. 2018;378:1419-28. DOI: 10.1056/NEJMra1711860
97. Hoenig MP, Lecker SH, Zeidel ML. Diagnostic Use of Base Excess in Acid-Base Disorders. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):494-5. DOI: 10.1056/NEJMc1806372
98. Friedman et al. Genomic newborn screening: public health policy considerations and recommendations. *BMC Medical Genomics*. 2017;10:9. DOI 10.1186/s12920-017-0247-4
99. Наказ МОЗ України. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. 2012 [оновлено 2014 Тра 8; цитовано 2021 Лип 18]. Наказ МОЗ України № 624 [Інтернет]. Доступно онлайн: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0624282-08#Text>
100. 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 Sep 6];211(3):308. 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)
101. 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
102. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines. Basel: S. Karger AG; 2014. 314p.
103. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr* [Internet]. 2012 [cited 2020 May 6];101(2):64-70. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02443.x
104. 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

105. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: Final Data for 2016. Natl Vital Stat Rep. 2018;67(1):1-55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29775434/>
106. 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
107. Slaughter JL, Meinzen-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. DOI: 10.1542/peds.2010-0943
108. 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.
109. Clark RH, Kelleher AS, Chace DH, Spitzer AR: Gestational age and age at sampling influence metabolic profiles in premature infants. *Pediatrics*. 2014;134(1):37–46. DOI: 10.1542/peds.2014-0329.
110. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, Grünewald S, et al. Galactosemia Network (GalNet). International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. 2017 Mar;40(2):171-176. DOI: 10.1007/s10545-016-9990-5
111. 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
112. Ramaswamy M, Skrinska 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
113. 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

114. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, та ін. Особливості розширеного скринінгу на спадкові хвороби обміну речовин у передчасно народжених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(3,41):5-16. DOI: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.1.

115. Prentice Ph. Guideline review: congenital adrenal hyperplasia clinical practice guideline 2018. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2021 Dec;106(6):354-357. doi: 10.1136/archdischild-2019-317573

116. Riepe FG. Adrenal gland: Congenital adrenal hyperplasia: new treatment guidelines. Nat Rev Endocrinol. 2011 Jan;7(1):6-8. DOI: 10.1038/nrendo.2010.197.

117. Speiser PhW, Wiebke A, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Nov 1;103(11):4043-4088. DOI: 10.1210/jc.2018-01865

118. Pang S. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Pediatr Ann. 2003 Aug;32(8):516-23. DOI: 10.3928/0090-4481-20030801-09

119. Hetty J, Oudshoorn GM, Elvers BH, Baarle M, Otten BJ et al. 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 and Metabolism. 2005 July 1;90(7):3904–3907. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2136>

120. Abolfotouh MA, Saif A, Altwaijri WA, Rowaily MA Prospective study of early and late outcomes of extremely low birthweight in Central Saudi Arabia. BMC Pediatr. 2018 Aug 22;18:280. DOI: 10.1186/s12887-018-1248-y

121. 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/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(14)00498-0/fulltext)

122. Torresani T, Biason-Lauber A. Congenital adrenal hyperplasia: Diagnostic advances. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:563– 575. DOI: 10.1007/s10545-007-0696-6
123. Knapkova M, Hall K, Loeber G: Reliability of neonatal screening results. *Int J Neonatal Screen*. 2018 Sep; 4(3):28. DOI: 10.3390/ijns4030028
124. Association of Public Health Laboratories: Overview of Cutoff Determinations and Risk Assessment Methods Used in Dried Blood Spot Newborn Screening- Role of Cutoffs and Other Methods of Data Analysis. Association of Public Health Laboratories. 2022. Available from: https://www.aphl.org/programs/newborn_screening/Documents/Cutoff-Determinations-and-Risk-Assessment-Methods.pdf
125. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), NBS01-A6. Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programmes: Approved Standard. 6th ed. 2013. Available from: <https://clsi.org/standards/products/newborn-screening/documents/nbs0>
126. Gurian EA, Kinnamon DD, Henry JJ, Waisbren SE. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. *Pediatrics*. 2006 Jun;117(6):1915-1921. DOI: 10.1542/peds.2005-2294
127. Jones G, Barker A. Reference intervals. *Clin Biochem Rev*. 2008 Aug;29(Suppl 1):S93-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2556592/>
128. Doyle K, Bunch DR. Reference intervals: past, present, and future. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2023 Sep;60(6):466-482. DOI: 10.1080/10408363.2023.2196746
129. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС та ін. Якість сухих плям крові – невід’ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2020;10(4,38):77-86. DOI: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9
130. 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

131. Hewlett J, Waisbren SE. A review of the psychosocial effects of false positive results on parents and current communication practices in newborn screening. *J. Inherit. Metab.* 2006 Oct;29(5):677-82. DOI: 10.1007/s10545-006-0381-1

132. Sharma A, Jaiswal S, Shukla M, Lal J. Dried blood spots: concepts, present status, and future perspectives in bioanalysis. *Drug Test Anal.* 2014;6(5):399-414. DOI:10.1002/dta.1646 127. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), NBS01-A6. Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programmes: Approved Standard. 6th ed. 2013. Available from: <https://clsi.org/standards/products/newborn-screening/documents/nbs01>

133. Chepyala D, Han-Chun K, Kang-Yi S, Hsiao-Wei L, San-Yuan W, et al. Improved Dried Blood Spot-Based Metabolomics Analysis by a Postcolumn Infused-Internal Standard Assisted Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Mass Spectrometry Method. *Analytical Chemistry* 2019,91(16):10702-10712. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b02050>

134. Знаменська ТК, Голота ТВ. Стан діагностичних маркерів спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених: аналіз попередніх результатів неонатального скринінгу в Україні. *Сучасна педіатрія.* 2023;7(135):16-22. DOI 10.15574/SP.2023.135.162023

135. Наказ МОЗ України. Протокол медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною [Інтернет]. 2005 [цитовано 2015 Кві 4] Наказ № 152. Доступно на: https://zakononline.com.ua/documents/show/93451__757731

136. Наказ МОЗ України. Протокол медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні [Інтернет]. 2006 [цитовано 2006 Сер 29] Наказ № 584. Доступно на: https://zakononline.com.ua/documents/show/30254__679344

137. Наказ МОЗ України. Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні [Інтернет]. 2014 [цитовано 2014 Бер 28] Наказ № 225. Доступно на: https://zakononline.com.ua/documents/show/84970__679327

138. Наказ МОЗ України. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей» [Інтернет]. 2021 [цитовано 2021 Тра 05] Наказ № 873. Доступно на: <https://www.dec.gov.ua/mtd/respiratornyj-dystres-syndrom-u-peredchasno-narodzhenyh-ditej/>

139. Наказ МОЗ України. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят» [Інтернет]. 2021 [цитовано 2021 Тра 05] Наказ № 870. Доступно на: <https://www.dec.gov.ua/mtd/enteralne-harchuvannya-nedonoshenyh-nemovlyat/>

140. Наказ МОЗ України. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Парентеральне харчування недоношених немовлят» [Інтернет]. 2022 [цитовано 2022 Кві 18] Наказ № 650. Доступно на: <https://www.dec.gov.ua/mtd/parenteralne-harchuvannya-povonarodzhenyh-ditej/>

141. Наказ МОЗ України. Про затвердження Протоколу з лікування дітей з ретинопатією новонароджених [Інтернет]. 2009 [цитовано 2009 Вер 21] Наказ № 683. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0683282-09#Text>

142. Наказ МОЗ України. Про затвердження Порядку проведення скринінгу слуху у дітей [Інтернет]. 2021 [цитовано 2021 Чер 09] Наказ № 1144. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-21#Text>

143. 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

144. Songthip O, Gauss H, Bronstein J, Lowery C, Nugent R, Hall R. Evaluating the Effect of Hospital and Insurance Type on the Risk of 1-Year Mortality of Very Low Birth Weight

Infants: Controlling for Selection Bias. *Med Care*. 2012 Apr; 50(4): 353–360. DOI: 10.1097/MLR.0b013e318245a128

145. Dion-Berboso AG, Cabic AG, Carluen-Nario I, Valeza G, Liberty MM et al. AB058. 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 Sep;3(Suppl 2):AB058. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.AB058

146. Namiiro FB, Mugalu JR, et al. Poor birth weight recovery among low birth weight/preterm infants following hospital discharge in Kampala, Uganda. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012;12:1. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/12/1>

147. 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 Feb;123(2):e338-46. DOI: 10.1542/peds.2008-1681.

148. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452–458. DOI:10.1038/bmt.2012.24

149. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*. 1995;57(1):289-300. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2346101>

150. Benjamini Y, Yekutieli D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Ann. Statist*. 2001;29(4):1165-1188. DOI: 10.1214/aos/1013699998

Список публікацій здобувача за темою дисертації і відомості про апробацію
результатів дисертації

1. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Антипкін ЮГ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Анцупова ВВ, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих метаболічних декомпенсованих станів у новонароджених зі спадковими хворобами обміну. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(3,33):64–73. doi: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.2.
2. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2,36):19–28. doi: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2.
3. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ, Каспрук ОВ. Якість сухих плям крові – невід’ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4,38):77-86. doi: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9.
4. Holota T, Kryvosheiva V, PokhylkoV, Vorobiova O. Differential diagnostics of inherited metabolic disorders in newborns. Wiadomosci Lekarskie, Official journal of the Polish Medical Association. 2020;23(6):1211-1217. doi: 10.36740/WLek202006125.
5. Znamenska T, Vorobiova O, Holota T, Marushko Y, Pokhylko V. The importance of carnitine and its metabolism in newborn: literature review and clinical case. Emergency medical service. 2021;8(2):100-104. doi: 10.36740/EmeMS202102107.
6. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ. Особливості розширеного скринінгу на спадкові хвороби обміну речовин у передчасно народжених. Неонатологія,

хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(3,41):5-16. doi 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.1.

7. Знаменська ТК, Голота ТВ. Стан діагностичних маркерів спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених: аналіз попередніх результатів неонатального скринінгу в Україні. Сучасна педіатрія. 2023;7(135):16-22. doi 10.15574/SP.2023.135.16.

8. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Ластівка ІВ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Обод МВ, Самойленко ІГ, Давидюк В, Марушко ЮВ, Похилько ВІ, Кирилова ЛГ, Нікуліна ЛІ, Швейкіна ВБ, Мірошников ОО, Юзва ОО, Зброжик ЄВ, Голюк К. Оновлені клінічні протоколи зі спадкових порушень обміну жирних кислот: зведені дані з міжнародних клінічних настанов. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(1,47):60-87. doi 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.9.

9. Воробйова ОВ, Голота ТВ, Кремезна АВ «Тактика ведення новонароджених в період метаболічної декомпенсації при спадкових хворобах обміну речовин» Колективна монографія за загальною редакцією проф. Ждана В.М., та проф.. Голованової І.А. «Громадське здоров'я в Україні: реалії. Тенденції та перспективи» Полтава, 2020; 206-214.

10. Знаменська ТВ, Воробйова ОВ, Голота ТВ. Чек-лист направлення на уточнюючу лабораторну діагностику спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених та дітей раннього віку. Авторське право на твір № 99087 від 17 серпня 2020 р.

11. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. Удосконалення підходів до проведення розширеного скринінгу на спадкові хвороби обміну речовин у передчасно народжених дітей. Авторське право на твір № 114322 від 19.08.2022р.

12. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. «Невідкладні заходи при розвитку некомпенсованих станів у новонароджених при спадкових хворобах обміну речовин». Усна доповідь представлена на: IX Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої анестезіології та інтенсивної терапії» (м.Київ,19-20 березня 2020).

13. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ, Власов ОО «Неонатальний скринінг:

нагальна проблема в Україні». Усна доповідь представлена на: Всеукраїнській науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю II Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика «Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи» присвяченій 100-річчю Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, 27-28 листопада 2020).

14. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. «Впровадження інноваційного пристрою VAMS MITRA у програму розширеного неонатального скринінгу в Україні». Усна доповідь представлена на: Науково-практичній конференції «Сучасні підходи до медичної допомоги новонародженим груп високого ризику», Асоціація неонатологів України (м. Київ, 01 липня 2021).

15. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. «Вплив парентерального харчування на інтерпретацію результатів розширеного неонатального скринінгу». Усна доповідь представлена на: XV Конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 12-13 жовтня 2021).

16. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. «Спадкові хвороби обміну речовин нові підходи діагностики в Україні». Усна доповідь представлена на: I Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти» (м. Львів, 19-20 жовтня 2021).

17. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. «Удосконалення якості проведення розширеного неонатального скринінгу». Усна доповідь представлена на: XI Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину» (м. Вінниця, 12-13 листопада 2021).

18. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. «Неонатальна гіперамоніємія як маркер спадкових хвороб обміну речовин». Усна доповідь представлена на Науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю Полтавські перинатальні читання

ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим в умовах регіоналізації перинатальної служби» присвяченій 100-річчю Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, 26-27 листопада 2021).

19. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. Лекція 1: «Диференційна діагностика метаболічних порушень в інтенсивній терапії новонароджених. Розбір клінічних випадків». Лекція 2: «Невідкладна терапія декомпенсованих станів СХОР». Триденний семінар-тренінг «Практичне впровадження сучасних рекомендацій медичного супроводу новонароджених», ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», Асоціація неонатологів України, Дитячий Фонд ООН (ЮНІСЕФ) (м. Краматорськ, 3-5 грудня 2021).

20. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Голота ТВ. «Шляхи удосконалення ранньої діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених». Усна доповідь представлена на: Науково-практичній конференції «Організація медичної допомоги новонародженим в Україні в умовах сучасних викликів», Асоціація неонатологів України (м. Київ, 17 грудня 2021).

21. Znamenska T, Vorobiova O, Holota T, Kryvosheieva V. «Analysis of acylcarnitine profile in newborns based on the results of expanded neonatal screening». The 9th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (Barcelona, Spain (e-Poster: 822), 7-11 October 2022).

22. Znamenska T, Vorobiova O, Holota T, Kryvosheieva V. «Phenotype of galactosemia in infants». 12th UENPS Congress 2022 Everyday Practical Challenges in Neonatology (Poland, Krakow, (e-Poster), 2-4 September 2022).

23. IV Полтавські перинатальні перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Здоров'я жінки та дитини: нові виклики сьогодення та можливості» присвячені 10-річчю роботи Перинатального центру КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» (м. Полтава, 18-19 листопада 2022).

24. Знаменська ТК, Голота ТВ. «Діагностика спадкових хвороб обміну речовин в

перинатальному періоді». Усна доповідь на науково-практичній конференції "ІРІР-2023" присвяченій пам'яті В.Г. Майданника (м. Київ, 19-20 квітня 2023).

25. Знаменська ТК, Швейкіна ВБ, Голота ТВ. «Роль Центру катamnестичного спостереження в послугах раннього втручання». Усна доповідь представлена на конференції УАДІ «Медико-соціальна реабілітація дітей з обмеженням життєдіяльності» (м. Київ, 20-21 вересня 2023).

26. Знаменська ТК, Голота ТВ. «Попередній аналіз діагностичних маркерів спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених за результатами розширеного неонатального скринінгу в Україні» Усна доповідь представлена на: Конференції молодих вчених ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» присвячена 30-річчю НАМН України (м. Київ, 10 жовтня 2023).

27. Знаменська ТК, Голота ТВ. «Попередній аналіз діагностичних маркерів спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених за результатами розширеного неонатального скринінгу в Україні». Усна доповідь представлена на: V Полтавських перинатальних читаннях ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення» (м. Полтава, 17-18 листопада 2023).

28. Знаменська ТК, Голота ТВ. «Стан дітей народжених після застосування методів ДРТ». Усна доповідь представлена на: XIII засіданні Української спілки ембріологів «Ембріологія - сучасний стан та пріоритетні напрямки розвитку» (м. Київ, 21 жовтня 2023).

Рекомендована уніфікована скринінгова панель: основні захворювання
(станом на січень 2023)

Основне захворювання	Органічні ацидурії (9)	Порушення окиснення жирних кислот (5)	Аміноацидопатії (6)	Ендокринні розлади (2)	Гемоглобінопатії (3)	Інші розлади (12)
3-гідрокси-3-метилглутарова ацидурія	X	--	--	--	--	--
3-метилкротоніл КоА-карбоксилазна недостатність	X	--	--	--	--	--
Дефіцит В-кетотіолази	X	--	--	--	--	--
Глутарова ацидурія тип I	X	--	--	--	--	--
Дефіцит синтетази голокарбоксилаз	X	--	--	--	--	--
Ізовалеріанова ацидемія	X	--	--	--	--	--
Метилмалонова ацидурія (Кобаламінові розлади)	X	--	--	--	--	--
Метилмалонова ацидемія (дефіцит метилмалоніл-КоА мутази)	X	--	--	--	--	--
Пропіонова ацидемія	X	--	--	--	--	--
Первинний системний дефіцит карнітину	--	X	--	--	--	--
Дефіцит гідроксиацил-КоА дегідрогеназ ЖК з довгим вуглецевим ланцюгом	--	X	--	--	--	--
Дефіцит ацил-КоА дегідрогеназ ЖК з середньою довжиною вуглецевого ланцюга	--	X	--	--	--	--
Недостатність трифункціонального білка	--	X	--	--	--	--

Дефіцит ацил-КоА дегідрогеназ ЖК з дуже довгим вуглецевим ланцюгом	--	X	--	--	--	--
Аргініносукцинатна ацидурія	--	--	X	--	--	--
Цитрулінемія I типу	--	--	X	--	--	--
Класична фенілкетонурія	--	--	X	--	--	--
Гомоцистинурія	--	--	X	--	--	--
Хвороба кленового сиропу	--	--	X	--	--	--
Тирозинемія I типу	--	--	X	--	--	--
Адреногенітальний синдром	--	--	--	X	--	--
Природжений гіпотиреоз	--	--	--	X	--	--
S, бета-таласемія	--	--	--	--	X	--
Гемоглобінопатія S-C	--	--	--	--	X	--
Серповидноклітинна анемія	--	--	--	--	X	--
Дефіцит біотинідази	--	--	--	--	--	X
Класична галактоземія	--	--	--	--	--	X
Критичні ВВС	--	--	--	--	--	X
Муковісцидоз	--	--	--	--	--	X
Хвороба накопичення глікогену, тип II (хвороба Помпе)	--	--	--	--	--	X
Дефіцит гуанідин ацетат- N- метилтрансферази	--	--	--	--	--	X
Скринінг слуху	--	--	--	--	--	X
Мукополісахаридоз типу I	--	--	--	--	--	X
Мукополісахаридоз типу II	--	--	--	--	--	X
Важкі комбіновані імунодефіцити	--	--	--	--	--	X
Спінальна м'язова атрофія внаслідок гомозиготної делеції екзону 7 в SMN1	--	--	--	--	--	X
X-пов'язана адренолейкодистрофія	--	--	--	--	--	X

Рекомендована уніфікована скринінгова панель: додаткові захворювання
(станом на січень 2023)

Додаткові розлади	Органічні ацидурії (6)	Порушення окиснення жирних кислот (8)	Аміноацидо патії (8)	Гемоглобіно патії	Інші розлади
1	2	3	4	6	7
2-Метил-3-гідроксималяна ацидурія	X	--	--	--	--
2-Метилбутирилгліцинурия	X	--	--	--	--
3-Methylglutaconic aciduria	X	--	--	--	--
Ізобутирилгліцинурия	X	--	--	--	--
Малонова ацидемія	X	--	--	--	--
Метилмалонова ацидемія з гомоцистинуриєю	X	--	--	--	--
Дефіцит 2,4-діоксоіл-КоА- редуктази	--	X	--	--	--
Дефіцит ацилкарнітинтрансферази	--	X	--	--	--
Дефіцит карнітинпальмітоїл трансферази типу I	--	X	--	--	--
Дефіцит карнітинпальмітоїл трансферази типу II	--	X	--	--	--
Глутова ацидемія II типу	--	X	--	--	--
Дефіцит L-3- гідроксипальмітоїл-КоА- дегідрогенази середнього/короткого ланцюга	--	X	--	--	--
Дефіцит кетоацил- КоА тіолази середнього ланцюга	--	X	--	--	--
Дефіцит коротколанцюгової ацил-КоА- дегідрогенази	--	X	--	--	--
Аргінінемія	--	--	X	--	--
Доброякісна гіпер	--	--	X	--	--

фенілаланінемія					
Дефект біоптерину в біосинтезі кофактора	--	--	X	--	--
Дефект біоптерину в регенерації кофактора	--	--	X	--	--
Цитрулінемія II типу	--	--	X	--	--
Гіперметіонінемія	--	--	X	--	--
Тирозинемія II типу	--	--	X	--	--
Тирозинемія III типу	--	--	X	--	--
Інші гемоглобінопатії	--	--	--	X	--
Дефіцит галактоепімерази	--	--	--	--	X
Дефіцит галактокінази	--	--	--	--	X
T-клітинна недостатність лімфоцитів	--	--	--	--	X

X: Стан відноситься до цієї категорії. --: Стани, що не відносяться до цієї категорії

1. Selection of conditions based upon “Newborn Screening: Towards a Uniform Screening Panel and System.” *Genetic Med.* 2006; 8(5) Suppl: S12- S252” as authored by the American College of Medical Genetics (ACMG) and commissioned by the Health Resources and Services Administration (HRSA).
2. Disorders that can be detected in the differential diagnosis of a core disorder.
3. Nomenclature for Conditions based upon “Naming and Counting Disorders (Conditions) Included in Newborn Screening Panels.” *Pediatrics.* 2006; 117 (5) Suppl: S3

Перелік маркерних аналітів – ацилкарнітинів СХОР

Acylcarnitine Name	Common Abbreviation
Carnitine	C0
Acetylcarnitine	C2
Propionylcarnitine	C3
Butyryl-/isobutyrylcarnitine	C4
Tiglyl-/3-methylcrotonylcarnitine	C5:1
Isovalerylcarnitine/2-methylbutyrylcarnitine	C5
3-Hydroxybutyrylcarnitine	C4-OH
Malonylcarnitine	C3-DC
Hexanoylcarnitine	C6
3-Hydroxyisovaleryl-/2-methyl-3-hydroxybutyrylcarnitine	C5-OH
3-Hydroxyhexanoylcarnitine	C6-OH
Glutaryl carnitine	C5-DC
Methylmalonylcarnitine	C4-DC
Octenoylcarnitine	C8:1
Octanoylcarnitine	C8
3-Hydroxyoctanoylcarnitine	C8-OH
Decadienoylcarnitine	C10:2
Decenoylcarnitine	C10:1
Decanoylcarnitine	C10
3-Hydroxydecanoylcarnitine	C10-OH
Adipyl-/3-methylglutaryl carnitine	C6-DC
Dodecenoylcarnitine	C12:1
Dodecanoylcarnitine	C12
3-Hydroxydodecanoylcarnitine	C12-OH
Tetradecadienoylcarnitine	C14:2
Tetradecenoylcarnitine	C14:1
Tetradecanoylcarnitine	C14
3-Hydroxytetradecanoylcarnitine	C14-OH
Hexadecenoylcarnitine	C16:1
Palmitoylcarnitine	C16
3-Heptadecanoylcarnitine	C17a,2
3-Hydroxypalmitoylcarnitine	C16-OH
Linoleoylcarnitine	C18:2
Oleoylcarnitine	C18:1
Stearoylcarnitine	C18
3-Hydroxylinoleoylcarnitine	C18:2-OH
3-Hydroxyoleoylcarnitine	C18:1-OH
3-Hydroxystearoylcarnitine	C18-OH

Перелік СХОР, включених до панелі розширеного неонатального скринінгу

I. порушення обміну жирних кислот:

1. Дефіцит гідрокси-ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом
2. Дефіцит ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом
3. Дефіцит ацилКо-А дегідрогеназ жирних кислот з середньою довжиною вуглецевого ланцюга
4. Глутарова ацидемія тип 2
5. Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу I
6. Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу II
7. Недостатність карнітин-ацилкарнітин транслокази
8. Первинний системний дефіцит карнітину

II. Органічні ацидурії:

9. Пропіонова ацидемія/ацидурія
10. Метилмалонова ацидурія/ацидемія
11. Ізовалеріанова ацидемія
12. 3-метилкротонілова ацидурія
13. Дефіцит біотинідази
14. Дефіцит голокабоксилази
15. Глутарова ацидурія тип 1
16. 3-гідрокси-3-метилглутарова ацидурія
17. Дефіцит β -кетотіолази

III. Аміноацидопатії:

18. Фенілкетонурія
19. Тирозинемія I типу
20. Тирозинемія II типу
21. Гомоцистинурія
22. Хвороба кленового сиропу
23. Некетотична гіпергліцинемія
24. Цитрулінемія I типу
25. Цитрулінемія II типу
26. Аргінінемія
27. Аргініносукцинатна ацидемія/ацидурія

IV. порушення вуглеводного обміну:

28. Галактоземія

V. Ендокринні порушення та інші:

29. Адреногенітальний синдром
30. Вроджений гіпотиреоз
31. Муковісцидоз

Інструкція з відбору крові на тест-картку

1) Забір капілярної крові для обстеження проводиться на 2-3 добу життя доношеним дітям, та на 7-11 добу – передчасно народженим дітям. В окремих випадках можливе виконання забору крові до 1 місяця після народження дитини.

2) Процедура, як правило, виконується медсестрою.

3) Тест-картка для забору зразків капілярної крові, уважно заповнюється кульковою ручкою друкованими літерами. Тест-картку заповнюють, не торкаючись зони для нанесення плям крові, вказують наступні дані: найменування установи охорони здоров'я, в якому проведено забір зразків крові; прізвище, ім'я, по батькові матері дитини; адреса матері та телефон; дата пологів; номер історії пологів; дата взяття зразка крові; відмічає наявність у дитини ВВР/жовтяниці/асфіксії/інфузійної терапії; термін гестації; стать та вагу дитини.

4) Рекомендованим місцем пункції є латеральна поверхня п'яти від лінії, проведеної між 4-м та 5-м пальцями та п'яткою новонародженого (Рис. 1). З метою уникнення можливого ушкодження окістя та розвитку такого ускладнення як п'яточний остеомієліт необхідно уникати місця проекції п'яточної кістки. Не допускається проведення масажу п'ятки з огляду на можливий гемоліз та потрапляння інтерстиціальної або внутрішньоклітинної рідини до зразка (ефект розведення).



Рис. 1

5) Місце пункції зігрівають протягом 3-5 хв., потім протирають тампоном, змоченим в 70% розчині спирту, після чого необхідно добре просушити це місце стерильним тампоном, щоб уникнути гемолізу.

6) При заборі крові одноразовий скарифікатор необхідно направляти перпендикулярно до поверхні п'ятки дитини, глибина пункції не більше ніж 2,5 мм (виникає небезпека розвитку остеомієліту). Не допускається проведення масажу п'ятки (виникає небезпека гемолізу, промішування інтерстиціальної та внутрішньоклітинної рідини).

7) Першу краплю крові витирають, м'яке натискання на п'ятку новонародженої дитини сприяє утворенню другої краплі крові, яка наноситься на папір. Діаметр кров'яної плями повинен бути рівним діаметру кола (Рис. 2), що позначений на фільтрованому папері з наскрізним просоченням кров'ю. Належне просочення кров'ю кожної зони на тест-картці є ключовою

ознакою якісного виконання процедури відбору, що відповідає валідованій кількості крові для отримання надійних та відтворюваних результатів лабораторних вимірювань. Кров наноситься на тест-картку безпосередньо з п'яти.

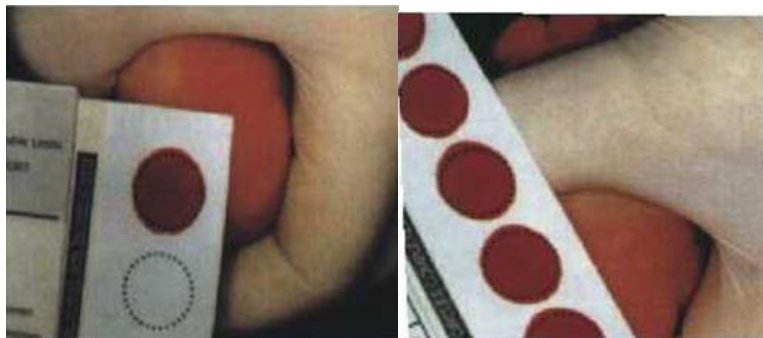


Рис. 2

8) Після забору крові, покладіть тест- картку на горизонтальну поверхність або вставте в сушку, так як продемонстровано на Рис. 3 та дайте просохнути заповненим тест-карткам при кімнатній температурі протягом двох або більше годин.



Рис. 3

9) Не складати до купи вологі тест-картки. Уникати дії тепла і прямого сонячного світла. Захищати тест-картки від випадкового контакту з рідиною.

10) Після висушування зразків тест-картка вкладається у індивідуальний конверт з вологопоглиначем та відправляється до лабораторії не пізніше, ніж через 24 години з моменту забору крові.

Референтні інтервали діагностичних аналітів СХОР

№ п/п	Діагностичний аналіт	2.5 – 97.5 Перцентилів
1	2	3
1.	TSH	0.632–12.322
2.	17-OH-Progesterone	1.649–28.809
3	IRT	6.343–86.589
4.	(C16+C18:1)/C2	0.111–0.358
5.	Arginine/Arginine IS	8.891–50.504
6	C0/(C16+C18)	2.661–12.279
7.	C0/C0 IS	8.547–39.654
8.	C10/C8 IS	0.0200–0.102
9.	C10:1/C8 IS	0.0120–0.0741
10.	C12 OH/C14 IS	0.00500–0.0550
11.	C12/C8 IS	0.0608–0.586
12.	C14/C14 IS	0.0190–0.333
13.	C14:1 OH/C14 IS	0.0145–0.210
14.	C14:1/C14 IS	0.0449–0.377
15.	C14:1/C16	0.0290–0.122
16.	C14:1/C16 IS	0.0440–0.498
17.	C14:2/C14	0.0988–0.685
18.	C14:2/C14 IS	0.0190–0.131
19.	C14:2/C16 IS	0.0200–0.127
20.	C16 OH/C16	0.00400–0.0650
21.	C16 OH/C16 IS	0.0100–0.171
22.	C16/C16 IS	0.691–6.040
23.	C16/C2	0.0455–0.199
24.	C16:1 OH/C16 IS	0.0180–0.225
25.	C16:1/C16 IS	0.102–1.104
26.	C18 OH/C16	0.00400–0.0652
27.	C18 OH/C16 IS	0.0100–0.124
28.	C18/C16 IS	0.418–2.920
29.	C18:1 OH/C16	0.00600–0.0657
30	C18:1 OH/C16 IS	0.0139–0.178
31.	C18:1/C16	0.585–1.689
32.	C18:1/C16 IS	0.682–5.165
33.	C18:2 OH/C16 IS	0.0240–0.346
34.	C18:2/C16	0.0650–0.590
35.	C18:2/C16 IS	0.197–1.120
36.	C2/C2 IS	9.333–46.507
37.	C3/C2	0.0380–0.162
38.	C3/C2 IS	0.582–4.763
39.	C3/C3 IS	0.552–4.172
40.	C4 DC/C8 IS	0.0580–0.359
41.	C4/C2	0.00500–0.0280

1	2	3
42.	C4/C3	0.0590–0.353
43.	C4/C4 IS	0.106–0.648
44.	C5 DC/C8 IS	0.0420–0.363
45.	C5 OH/C5 IS	0.0710–0.244
46.	C5 OH/C8 IS	0.184–1.016
47.	C5/C2	0.00300–0.0291
48.	C5/C3	0.0370–0.351
49.	C5/C5 IS	0.0680–0.388
50.	C5/C8 IS	0.171–1.780
51.	C5:1/C5 IS	0.0220–0.0801
52.	C5:1/C8 IS	0.0609–0.319
53.	C6 DC/C8 IS	0.00300–0.0341
54.	C6/C8 IS	0.0270–0.143
55.	C8/C10	0.624–3.068
56.	C8/C2	0.00100–0.00700
57.	C8/C5	0.134–1.178
58.	C8/C8 IS	0.0280–0.133
59.	C8:1/C8 IS	0.0130–0.112
60.	Citruline/Arginine	0.282–1.999
61.	Citruline/Citruline IS	7.538–41.549
62.	Citruline/Tyrosine	0.0659–0.516
63.	Glycine/Glycine IS	215.910–752.270
64.	Leucine/Leucine IS	75.210–183.340
65.	Leucine/Phenylalanine	1.499–3.822
66.	Methionine/Methionine IS	8.292–26.951
67.	Methionine/Leucine	0.0670–0.231
68.	Methionine/Phenylalanine	0.158–0.571
69.	Phenylalanine/Phenylalanine IS	31.537–79.004
70.	Total	25.433–100.851
71.	Tyrosine/Phenylalanine	0.764–3.782
72.	Tyrosine/Tyrosine IS	40.354–187.429
73.	Valine/Phenylalanine	1.111–3.013
74.	Valine/Valine IS	50.709–149.692
75.	C0/Total	0.266–0.465
76.	C14 OH/C14 IS	0.00899–0.0811
77.	Arginine/Ornithine	0.0579–0.259

Впровадження в практику



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Рекомендації щодо якісного забору крові на тест-картки для розширеного неонатального скринінгу та уникнення помилок при заборі плям крові»

2. Установа-розробник, автори:

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
 Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.

3. Джерело інформації:

Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ, Каспрук ОВ. Якість сухих плям крові – невід'ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4,38):77-86. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9>.

4. Впроваджено в роботу:

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024

5. Загальна кількість обстежених дітей

960

6. Форма впровадження: в неонатальні відділення лікувального закладу

7. Ефективність від впровадження: підвищено якість забору зразків крові

8. Зауваження, пропозиції:

Відповідальний за впровадження

Воробйова О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



*Заступник директора з
наукової роботи
Знаменська Т.К.*
2024р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Медична форма – CHECKLIST, направлення на уточнюючу лабораторну діагностику спадкових хвороб обміну речовин»

2. Установа-розробник, автори:

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.

Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.

3. Джерело інформації:

Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеева ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2,36):19–28. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2>.

4. Впроваджено в роботу:

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024

5. Форма впровадження: в неонатальні відділення лікувального закладу.

6. Загальна кількість обстежених дітей 960

7. Ефективність від впровадження: підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.

8. Зауваження, пропозиції: —

Відповідальний за впровадження

Воробйова О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник медичного директора
з неонатології та педіатрії
КНП «Перинатальний центр м. Києва»
Олена БАРАНОВСЬКА
« 12 » _____ 2024р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
«Рекомендації щодо якісного забору крові на тест-картки для розширеного неонатального скринінгу та уникнення помилок при заборі плям крові»
2. **Установа-розробник, автори:**
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.
3. **Джерело інформації:**
Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеева ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ, Каспрук ОВ. Якість сухих плям крові – невід'ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4,38):77-86. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9>.
4. **Впроваджено в роботу:** КНП «Перинатальний центр м. Києва»
Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024
5. **Загальна кількість обстежених дітей** - 4000
6. **Форма впровадження:** в неонатальні відділення лікувального закладу
7. **Ефективність від впровадження:** підвищено якість забору зразків крові
8. **Зауваження, пропозиції:** _____

Відповідальний за впровадження



Оксана ВЛАДІМІРОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник медичного директора
з неонатології та педіатрії
КНП «Перинатальний центр м. Києва
Олена БАРАНОВСЬКА
«05» _____ 2024р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
«Медична форма – CHECKLIST, направлення на уточнюючу лабораторну діагностику спадкових хвороб обміну речовин»
2. **Установа-розробник, автори:**
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.
3. **Джерело інформації:**
Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеева ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2,36):19–28. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2>.
4. **Впроваджено в роботу:** КНП «Перинатальний центр м. Києва»
Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024
5. **Форма впровадження:** в неонатальні відділення лікувального закладу.
6. **Загальна кількість обстежених дітей** - 4000
7. **Ефективність від впровадження:** підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.
8. **Зауваження, пропозиції:** _____

Відповідальний за впровадження



Оксана ВЛАДІМІРОВА



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова ВОР»
Павленко І.С.
«02» 01 2024р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Рекомендації щодо якісного забору крові на тест-картки для розширеного неонатального скринінгу та уникнення помилок при заборі плям крові»

2. Установа-розробник, автори:

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.

Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.

3. Джерело інформації:

Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ, Каспрук ОВ. Якість сухих плям крові – невід'ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4,38):77-86. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9>.

4. Впроваджено в роботу:

Вінницький обласний перинатальний центр КНП «ВОКЛ ім. М.І.Пирогова ВОР»

Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024

5. Загальна кількість обстежених дітей 200

6. Форма впровадження: в неонатальні відділення лікувального закладу

7. Ефективність від впровадження: підвищено якість забору зразків крові

8. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження

Павленко І.С.
[Підпис]



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП, КОМП. та. М.І. Пирогова
КАР "Палатка ВД"
« *02* » *01* 2024р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
«Медична форма – CHECKLIST, направлення на уточнюючу лабораторну діагностику спадкових хвороб обміну речовин»
2. **Установа-розробник, автори:**
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.
3. **Джерело інформації:**
Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2,36):19–28. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2>.
4. **Впроваджено в роботу:**
Вінницький обласний перинатальний центр КНП «ВОКЛ ім.М.І.Пирогова ВОР»
Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024
5. **Форма впровадження:** в неонатальні відділення лікувального закладу.
6. **Загальна кількість обстежених дітей** 200
7. **Ефективність від впровадження:** підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.
8. **Зауваження, пропозиції:** _____

Відповідальний за впровадження

Знаменська Т.К.
[Підпис]

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КП «Волинське обласне
територіальне медичне
об'єднання захисту
материнства і дитинства»

Ірина ГОРАВСЬКА
«2» 2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
«Медична форма – CHECKLIST, направлення на уточнюючу лабораторну діагностику спадкових хвороб обміну речовин»
2. **Установа-розробник, автори:**
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.
3. **Джерело інформації:**
Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Кузнецов І.Е., Голота Т.В., Кривошеева В.В., Кремезна А.В., Лисенко О.С., Ластівка І.В., Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Каспрук О.В. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2,36):19–28. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2>.
4. **Впроваджено в роботу:**
КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства»
Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024
5. **Форма впровадження:** в неонатальні відділення лікувального закладу.
6. **Загальна кількість обстежених дітей** 3008
7. **Ефективність від впровадження:** підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.
8. **Зауваження, пропозиції:**

Відповідальний за впровадження

Гнатів М.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

КП «Волинське обласне

територіальне медичне

об'єднання захисту

материнства і дитинства»

Ірина ГОРАВСЬКА

2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Рекомендації щодо якісного забору крові на тест-картки для розширеного неонатального скринінгу та уникнення помилок при заборі плям крові»

2. Установа-розробник, автори:

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.

Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.

3. Джерело інформації:

Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ, Каспрук ОВ. Якість сухих плям крові – невід'ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4,38):77-86. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9>.

4. Впроваджено в роботу: КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства»

Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024

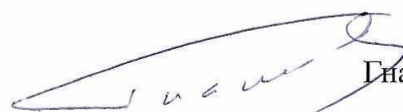
5. Загальна кількість обстежених дітей _____ 3008 _____

6. Форма впровадження: в неонатальні відділення лікувального закладу

7. Ефективність від впровадження: підвищено якість забору зразків крові

8. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження

 Гнатів М.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

*Заступник головної лікарки з
педіатричної допомоги*
О. Басташова
«05» *05* 2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
«Медична форма – CHECKLIST, направлення на уточнюючу лабораторну діагностику спадкових хвороб обміну речовин»
2. **Установа-розробник, автори:**
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.
3. **Джерело інформації:**
Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2,36):19–28. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2>.
4. **Впроваджено в роботу:**
Комунальне підприємство «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради»
Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024
5. **Форма впровадження:** в неонатальні відділення лікувального закладу.
6. **Загальна кількість обстежених дітей** 640
7. **Ефективність від впровадження:** підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.
8. **Зауваження, пропозиції:** _____

Відповідальний за впровадження

Зав. ВІПД №2 *Григорук*

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник головного лікаря з
регістраційної діяльності
О. Бастакіна
«05» _____ 2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
«Медична форма – CHECKLIST, направлення на уточнюючу лабораторну діагностику спадкових хвороб обміну речовин»
2. **Установа-розробник, автори:**
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.
3. **Джерело інформації:**
Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2,36):19–28. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2>.
4. **Впроваджено в роботу:**
Комунальне підприємство «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради»
Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024
5. **Форма впровадження:** в неонатальні відділення лікувального закладу.
6. **Загальна кількість обстежених дітей** 640
7. **Ефективність від впровадження:** підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.
8. **Зауваження, пропозиції:**

Відповідальний за впровадження

зав. ВІІД №2 



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Медична форма – CHECKLIST, направлення на уточнюючу лабораторну діагностику спадкових хвороб обміну речовин»

2. Установа-розробник, автори:

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.

Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.

3. Джерело інформації:

Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеева ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2,36):19–28. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2>.

4. Впроваджено в роботу:

КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня

Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024

5. Форма впровадження: в неонатальні відділення лікувального закладу.

6. Загальна кількість обстежених дітей 1361

7. Ефективність від впровадження: підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.

8. Зауваження, пропозиції: Німає

Відповідальний за впровадження

Салубай З.В. СЗЛ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 В.О.Ієн. Ієн. П Ієн. П
Ієн. П
 « 2 » Ієн. П 2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Медична форма – CHECKLIST, направлення на уточнюючу лабораторну діагностику спадкових хвороб обміну речовин»

2. Установа-розробник, автори:

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.

Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.

3. Джерело інформації:

Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеева ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2,36):19–28. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2>.

4. Впроваджено в роботу:

КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня

Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024

5. Форма впровадження: в неонатальні відділення лікувального закладу.

6. Загальна кількість обстежених дітей 1361

7. Ефективність від впровадження: підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.

8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження

Саласей І.В. 



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
«Медична форма – CHECKLIST, направлення на уточнюючу лабораторну діагностику спадкових хвороб обміну речовин»
2. **Установа-розробник, автори:**
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.
3. **Джерело інформації:**
Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошесва ВВ, Кременза АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2,36):19–28. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2>.
4. **Впроваджено в роботу:**
Комунальне некомерційне підприємство «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради
Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024
5. **Форма впровадження:** в неонатальні відділення лікувального закладу.
6. **Загальна кількість обстежених дітей** 305
7. **Ефективність від впровадження:** підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.
8. **Зауваження, пропозиції:** –

Відповідальний за впровадження

зав. від Краснова Ів. Ю.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
ДНУ «НАНУ» Телер.
Корольова
« 5 » _____ 2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
«Рекомендації щодо якісного забору крові на тест-картки для розширеного неонатального скринінгу та уникнення помилок при заборі плям крові»
2. **Установа-розробник, автори:**
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.
3. **Джерело інформації:**
Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеева ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ, Каспрук ОВ. Якість сухих плям крові – невід'ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4,38):77-86. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9>.
4. **Впроваджено в роботу:**
Комунальне некомерційне підприємство «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради
Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024
5. **Загальна кількість обстежених дітей** 305
6. **Форма впровадження:** в неонатальні відділення лікувального закладу
7. **Ефективність від впровадження:** підвищено якість забору зразків крові
8. **Зауваження, пропозиції:** _____

Відповідальний за впровадження

zel. fig Краснова Т.Ю.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Медична форма – CHECKLIST, направлення на уточнюючу лабораторну діагностику спадкових хвороб обміну речовин»

2. Установа-розробник, автори:

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.

Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.

3. Джерело інформації:

Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеева ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2,36):19–28. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2>.

4. Впроваджено в роботу:

КНП «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері та дитини»

Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024

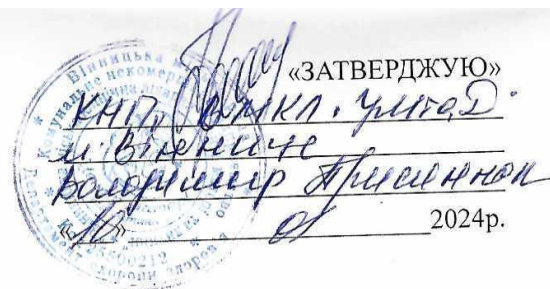
5. Форма впровадження: в неонатальні відділення лікувального закладу.

6. Загальна кількість обстежених дітей 674

7. Ефективність від впровадження: підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.

8. Зауваження, пропозиції: Німає

Відповідальний за впровадження



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
«Рекомендації щодо якісного забору крові на тест-картки для розширеного неонатального скринінгу та уникнення помилок при заборі плям крові»
2. **Установа-розробник, автори:**
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.
3. **Джерело інформації:**
Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ, Каспрук ОВ. Якість сухих плям крові – невід'ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4,38):77-86. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9>.
4. **Впроваджено в роботу:**
КНП «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері та дитини»
Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024
5. **Загальна кількість обстежених дітей** 674
6. **Форма впровадження:** в неонатальні відділення лікувального закладу.
7. **Ефективність від впровадження:** підвищено якість забору зразків крові.
8. **Зауваження, пропозиції:** Німає

Відповідальний за впровадження



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Рекомендації щодо якісного забору крові на тест-картки для розширеного неонатального скринінгу та уникнення помилок при заборі плям крові»

2. Установа-розробник, автори:

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.

Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.

3. Джерело інформації:

Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеева ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ, Каспрук ОВ. Якість сухих плям крові – невід'ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4,38):77-86. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9>.

4. Впроваджено в роботу:

КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР»

Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024

5. Загальна кількість обстежених дітей 455

6. Форма впровадження: в неонатальні відділення лікувального закладу

7. Ефективність від впровадження: підвищено якість забору зразків крові

8. Зауваження, пропозиції: Немає

Відповідальний за впровадження

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор

КНП “Тернопільська обласна

клінічна дитяча лікарня” ТОР

д.мед.н. Г.І. Корицький

“02” _____ 2024 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Рекомендації щодо якісного забору крові на тест-картки для розширеного неонатального скринінгу та уникнення помилок при заборі плям крові»

2. Установа-розробник, автори:

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.

Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.

3. Джерело інформації:

Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ, Каспрук ОВ. Якість сухих плям крові – невід’ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4,38):77-86. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9>.

4. Впроваджено в роботу: КНП “Тернопільська обласна клінічна дитяча лікарня” ТОР.

Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024

5. Загальна кількість обстежених дітей 80

6. Форма впровадження: в неонатальні відділення лікувального закладу

7. Ефективність від впровадження: підвищено якість забору зразків крові

8. Зауваження, пропозиції: —

Відповідальний за впровадження



Павлишин Г.А.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Генеральний директор
КНП “Тернопільська обласна
клінічна дитяча лікарня” ТОР
д.мед.н. Г.І. Корицький
“02” листопада 2024 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
«Медична форма – CHECKLIST, направлення на уточнюючу лабораторну діагностику спадкових хвороб обміну речовин»
2. **Установа-розробник, автори:**
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Голота Т.В.
3. **Джерело інформації:**
Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2.36):19–28. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2>.
4. **Впроваджено в роботу:** КНП “Тернопільська обласна клінічна дитяча лікарня” ТОР.
Термін впровадження: 02.01.2023-02.01.2024
5. **Форма впровадження:** в неонатальні відділення лікувального закладу.
6. **Загальна кількість обстежених дітей** 120
7. **Ефективність від впровадження:** підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.
8. **Зауваження, пропозиції:** —

Відповідальний за впровадження

 Павлишин Г.А.