



Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
Асоціація неонатологів України



Розширений неонатальний скринінг у діагностиці та профілактиці метаболічних кризових станів

IV Міждисциплінарний науковий конгрес з міжнародною участю
«Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення
в акушерстві, гінекології та перинатології»

Секція: «Інтенсивна терапія критичних станів в неонатології»

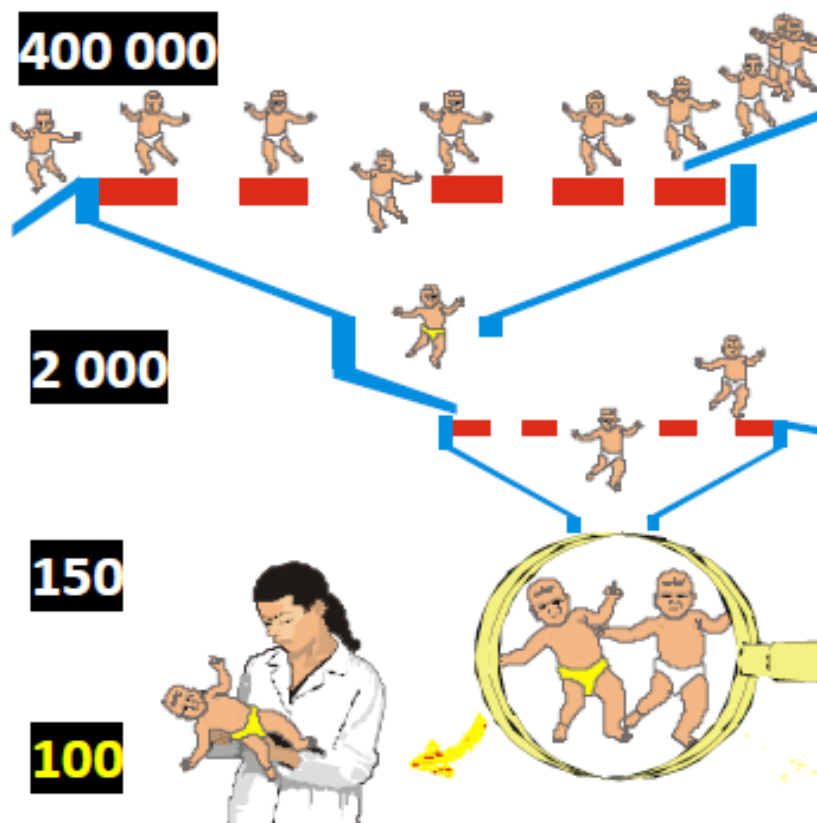
Знаменська Т.К., д.мед.н., професор, Президент Асоціації неонатологів України
Воробйова О.В., д.мед.н., провідний науковий співробітник відділення неонатології
Голота Т.В., науковий співробітник відділення неонатології ДУ «ІПАГ імені академіка
О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка Центру катамнестичного спостереження

м. Київ

08.11. 2019 р.

Скринінг новонароджених як інструмент діагностики спадкових хвороб обміну речовин (СХОР)

Скринінг новонароджених – масове обстеження дітей з метою виявлення спадкових хвороб обміну речовин (вроджених порушень метаболізму), які порушують нормальний розвиток дитини, загрожують життю та мають важкі наслідки (інвалідність)



Первинний скринінг – відсіювання новонароджених із позитивними результатами

Приклад Польщі – аналіз маркерів 29 хвороб

Вторинний скринінг та уточнююча діагностика – відсіювання новонароджених із хибнопозитивними результатами

Загальна частка - 0,5-1,0 %

Новонародженні із підтвердженням діагнозом СХОР, які потребують лікування та наступного супроводу

Загальна частка – 0,025-0,050%

Розширений неонатальний скринінг (РНС) – масове обстеження новонароджених щодо наявності в їх крові маркерів широкого спектру спадкових хвороб обміну речовин (СХОР) в ранньому постнатальному періоді, що дозволяє на безсимптомній стадії виявити захворювання, розпочати лікування та попередити незворотне ураження нервової системи 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

Стан скринінгу новонароджених в світі

У 2002 році Американська Колегія медичних генетиків провела аналіз ефективності різних скринінгових програм і розподілила всі клінічні форми на три групи: захворювання з **високою, помірною і низькою ефективністю терапії**

У першу групу включені **29 нозологій**, що підлягають обов'язковому виявленню при масовому скринінгу новонароджених:

- 4 форми гемоглобінопатії,
- 6 аміноацидурій,
- 5 порушень окислення жирних кислот,
- 9 органічних ацидурій
- 5 різних станів: вроджений гіпотиреоз, муковісцидоз, галактоземія, адреногенітальний синдром, дефіцит біотинідази

З 2009 р. в програму неонатального скринінгу США були включені 42 СХОР

Year	Milestone	Reference
1963	PKU Screening (bacterial growth inhibition)	Guthrie & Susi, 1963)
1968	WHO Screening Criteria	Wilson & Junger, 1968
1973	Addition of Congenital Hypothyroidism Screening	Dussault & Laberge, 1973
1975	Tyrosinemia Screening in specific population (Quebec)	Laberge et al., 1975
1990	Proposal to use MS/MS for newborn screening	Millington et al., 1990
1993	Proof of concept for NBS by MS/MS	Chace et al., 1993
1995	Electrospray Ionization applied to NBS	Rashed et al., 1995
2006	ACMG proposed panel for NBS by MS/MS	ACMG Newborn Screening
2008	Revised newborn screening criteria	Andermann et al., 2008

Стан скринінгу новонароджених в Україні

- В Україні скринінг новонароджених впроваджено для 4 захворювань: **фенілкетонурія, вроджений гіпотиреоз, адреногенітальний синдрому та муковісцидоз (імунофлюорометричний метод!!!)**
 - 2001 - 2004 рр. – ФКУ
 - 2005 – 2011 рр. – ФКУ + ВГ
 - 2012 – 2019 рр. – ФКУ + ВГ+ АГС + МВ
 - 2014 – 2017 рр. – ФКУ + ВГ
 - 2018 р - ФКУ +В Г+ АГС + МВ
- 
- В окремих випадках розширений скринінг новонароджених з використанням методу ТМС виконується на комерційній основі в зарубіжних лабораторіях
 - Відповідно до Закону України № 2461 «Про забезпечення профілактики та лікування рідкісних захворювань» від 15.04.2014, та Наказів МОЗ № 778 від 27.10.2014 році, № 919 від 30.12.2015 та № 731 від 29.06.2017, «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 спадкових хвороб обміну речовин.

Реєстр орфанних захворювань в Україні містить 171 захворювання (> 60 СХОР)



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
27.10.2014 № 778

17	Класична фенілкетонурія, інші гіперфенілаланінемії	E70.0, E70.1	226, 716, 2209 79253 79254 238583 293284
----	---	-----------------	---

**Зареєстровано в Міністерстві
юстиції України
13 листопада 2014 р.
за № 1439/26216**

ПЕРЕЛІК

<http://www.moz.gov.ua>

**рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до
скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та
для яких існують визнані методи лікування**

№ з/п	Нозологія	МКХ-10	Orpha.net
20	Інші порушення обміну амінокислот з розгалуженим ланцюгом (ізовалеріанова, метилмалонова, пропіонова ацидемії)	E71.1	33, 35 280183
21	Порушення обміну жирних кислот (MCAD, LCAD, LCHAD, SCAD), Адренолейкодистрофія	E71.3	5, 6, 13, 19, 20, 42, 43, 44, 111, 939, 2971, 26792, 26793, 35123, 35129, 35701, 66634,

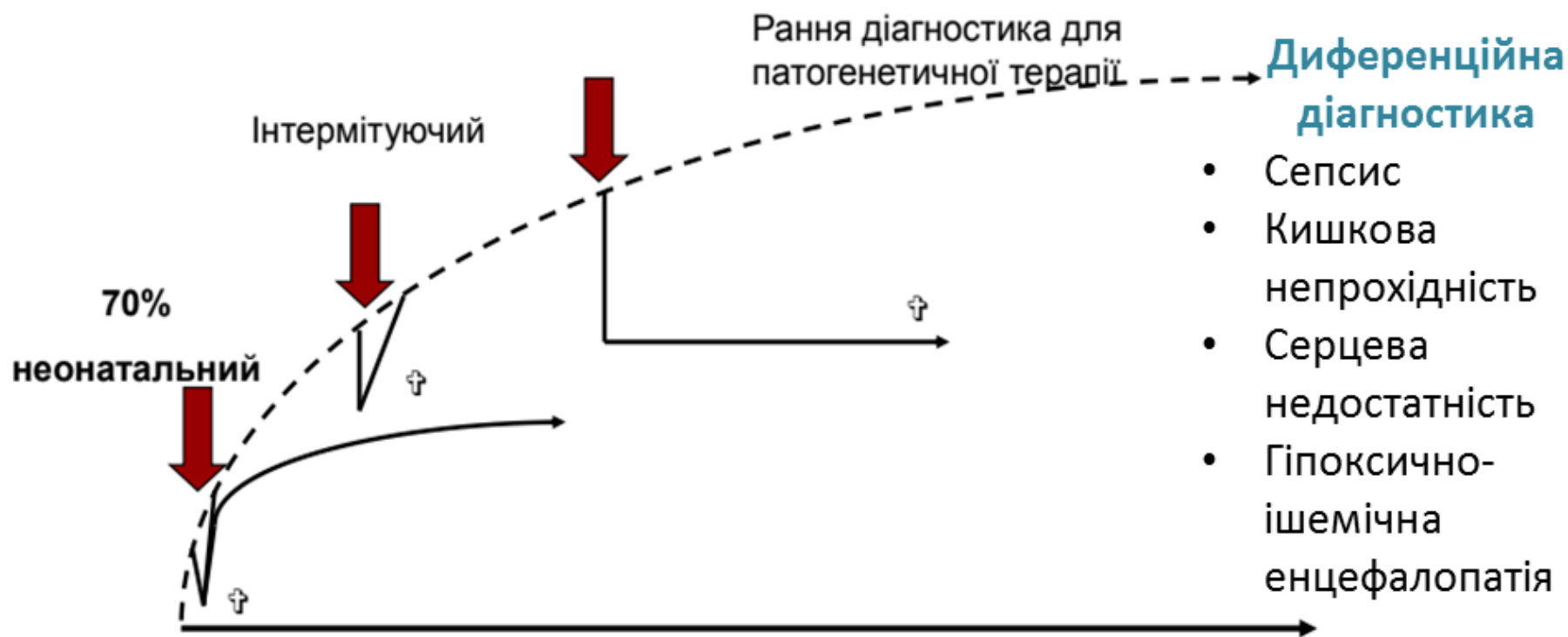
Варіанти клінічної маніфестації

1. Гострі тяжкі порушення в неонатальному періоді
2. Пізні прояви: симптоми гострі/або повторюються
3. Хронічні прогресуючі системні порушення
4. Специфічні постійні ознаки → певні нозологічні форми

Група СХОР	Клінічна картина	Приклади
Порушення синтезу і розпаду біомакромолекул	Симптоми постійні, прогресуючі, не залежать від інфектурних захворювань і не пов'язані із особливостями харчування	Лізосомні, пероксисомні захворювання
Хвороби інтоксикаційного типу	<i>Гостра інтоксикація:</i> рвота, летаргія, кома, печінкова недостатність, тромбоемболія <i>Хронічна інтоксикація:</i> прогресуюча ЗПМР, кардіоміопатія. Ацидоз, кетоз, гіпоглікемія, гіперамоніємія	Порушення обміну амінокислот, органічних кислот, циклу сечовини
Порушення утворення та утилізації енергії	М'язова гіпотонія, кардіоміопатія, ЗПМР, жирова дистрофія печінки, лактацидоз, гіпоглікемія	Мітохондріальні хвороби, хвороби обміну жирних кислот, глікогенози

Неонатальна маніфестація

- 70% всіх вроджених порушень метаболізму мають гостру маніфестацію
- Безсимптомний період — години/дні
- Швидкопрогресуючий перебіг



Enns GM. Diagnosing Inborn Errors of Metabolism in the Newborn: Laboratory Investigations. Neoreviews [Internet]. 2001[cited 2018 Dec 15];2(8):e192-e200. Available from: <http://neoreviews.aappublications.org/content/2/8/e192>

СХОР, які маніфестують в неонатальному періоді

Маніфестація	Симптоми	СХОР
Неврологічна	Метаболічна енцефалопатія Судоми	3 АА 4 ОА Галактоземія FAO
Печінкова	Печінкова недостатність Жовтяниця, Холестаз	3 АА Галактоземія
	Гепатоспленомегалія	FAO
Серцева	Серцева недостатність Кардіоміопатія	FAO

Therrell Jt et al. Inborn error of metabolism identified via newborn screening: ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning// Mol.Genet.Metab – 2014. - Vol/113 – P/14-26



Симптоми, які дозволяють запідозрити СХОР

Сімейний анамнез:

- близькоспоріднений шлюб
- смерть попередніх дітей
(перинатальні втрати, сепсис із невстановленим збудником, синдром раптової смерті, нез'ясовані причини)

Особливості внутрішньоутробного розвитку плода:

- ЗВУР
- структурні порушення – дизморфії
- гепатолієнальний синдром плоду
- асцит плода
- неімунна водянка плода

«Світлий проміжок» тривалістю декілька годин, днів від народження до перших клінічних проявів

Відсутність позитивної динаміки незважаючи на проведення симптоматичної терапії

Лабораторні зміни:

- гіпоглікемія
- стійкий метаболічний лактат-ацидоз
- гіпербілірубінемія, не пов'язана із гемолітичною хворобою новонароджених
- синдром холестазу
- нейтропенія

НЕСПЕЦИФІЧНА СИМПТОМАТИКА!!!

Стани, при яких необхідно проводити диференційну діагностику СХОР у дітей раннього віку



- черепно-лицеві дизморфії
- кісти нирок
- респіраторні порушення
- кардіоміопатія
- дизритмія
- судоми
- порушення м'язевого тону
- незвичайний запах сечі/поту
- порушення толерантності до ентерального вигодовування
- мальдигестія/мальабсорбція

- блювота
- гіпербілірубінемія неясного генезу
- гепатомегалія
- гіпотермія
- недостатність наднирників
- зміни шкіри/волосся
- сонливість
- раптове погіршення стану
- порушення динаміки маси

Лабораторні обстеження при диференційній діагностиці СХОР та сепсису

КРОВ

- амоній
- лактат, піруват
- печінкові тести
- коагулограма
- сечова кислота, сечовина
- холестерин, тригліцериди, креатинфосфокіназу

Спектр амінокислот і ацилкарнітинів, галактоза

СЕЧА

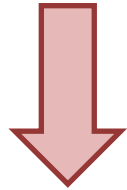
- кетонові тіла, рН
- запах або колір



Спектр органічних кислот, оротова кислота, сукциніл ацетат

NB! ЗАБІР КРОВІ ТА СЕЧІ ДО ПОЧАТКУ ПРОВЕДЕННЯ ТЕРАПІЇ

**Тактика ведення пацієнтів із СХОР
визначається спеціалістами
мультидисциплінарної команди**



**Неонатолог
Педіатр
Метаболіст
Генетик
Дієтолог
Невролог
Анестезіолог
Офтальмолог
Ортопед
Кардіолог
Хірург**



**Організація
катамнестичного
спостереження**



Маршрут пацієнта при підозрі на СХОР

↑ діагностичних метаболітів (DBS)

Клініко-лабораторний діагностичний консилиум/Негайне інформування батьків пацієнтів

Дитина в стаціонарі

Дитина вдома

Забір біоматеріалу для уточнюючої діагностики

↑ діагностичних метаболітів

Стабілізація стану дитини/рекомендації/госпіталізація та переведення у високоспеціалізований стаціонар

ЛІКУЮЧИЙ ЛІКАР

ІПАГ

Follow-up

Дякую за увагу!



ЗДОРОВ'Я КОЖНОЇ ДИТИНИ В НАШИХ РУКАХ