

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІЇ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ /
TOPICAL ISSUES OF ORGANIZATION OF NEONATOLOGY AND PERINATAL MEDICINE IN UKRAINE**

УДК: 616.441-008.-64-056.7-053.31-036
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.1

**Ю.Г. Антіпкін, Т.К. Знаменська,
О.В. Воробйова, І.Е. Кузнецов*,
О.О. Дженчако***

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
(м. Київ, Україна)
Клініко-діагностичний центр «Фармбіотест»*
(м. Рубіжне, Україна)

**ПРАКТИЧНІ КРОКИ ЩОДО
УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ
СПАДКОВИХ ХВОРОБ
ОБМІНУ РЕЧОВИН
У НОВОНАРОДЖЕНИХ
ТА ДІТЕЙ СТАРШОГО ВІКУ
В УКРАЇНІ**

Резюме: Рівень дитячої смертності в Україні прогресивно знижується протягом останнього десятиріччя, але лишається дуже високим у порівнянні з країнами Європейського Союзу. Показник смертності немовлят першого року життя в Україні у 2,5-3 рази вищий, ніж у країнах ЄС, при цьому рівень смертності новонароджених протягом першого місяця життя перевищує середньоєвропейський у 6,6 разів. Це свідчить про суттєве відставання нашої країни у впровадженні сучасних стандартів надання медичної допомоги як вагітним жінкам, так і новонародженим з використанням сучасних методологій діагностики та лікування.

Одним з найбільш ефективних напрямків діяльності, яка забезпечила суттєве зниження рівня дитячої смертності та інвалідності у розвинутих країнах світу стало впровадження розширеного масового скринінгу новонароджених з метою виявлення спадкових хвороб обміну речовин (СХОР) – орфанних захворювань, які виникають внаслідок генетичних дефектів ферментів. Наявність СХОР, зазвичай, не вдається встановити при лікарському огляді новонароджених через відсутність клінічних симптомів. Діагностують СХОР двома способами: (i) по клінічним проявам у формі «катастроф неонатального періоду» та синдрому раптової смерті немовлят, (ii) по результатам біохімічного обстеження крові новонароджених (скринінгу). Затримка або помилки в діагностиці цих захворювань часто призводять до незворотних пошкоджень багатьох органів і, в першу чергу, головного мозку (неврологічні порушення, психічний регрес, слабоумство).

Неонатальний час в Україні скринінг новонароджених впроваджено лише для 4 захворювань: фенілкетонурії, вродженого гіпотиреозу, адреногенітального синдрому та муковісцидозу, який проводиться з використанням низькопродуктивного імунофлюорометричного методу. В окремих випадках розширеної скринінг новонароджених з використанням методу ТМС виконується на комерційній основі в зарубіжних лабораторіях. При цьому, згідно з Законом України № 2461 «Про забезпечення профілактики та лікування рідкісних захворювань» від 15.04.2014 та Наказами МОЗУ № 778 від 27.10.2014, № 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. Це свідчить про значне відставання нашої країни в питанні, яке, крім етичного та медичного, має важливе соціальне та економічне значення.

Ключовим питанням впровадження розширеного скринінгу новонароджених з використанням високопродуктивного і точного методу ТМС в Україні є відсутність у державних медико-генетичних лабораторіях сучасного аналітичного обладнання та допоміжної інфраструктури, а також фахівців-аналітиків з певним рівнем підготовки. ТМС – технічно складний метод, який вимагає використання коштового вакуумного та хроматографічного обладнання, спеціального програмного забезпечення, реагентів з ізотопними мітками, високоочищених газів, сервісного обслуговування з залученням закордонних фахівців, а також кваліфікованого персоналу.

З огляду на наявність приватної клініко-діагностичної лабораторії, яка виконує ТМС-аналізи в Україні, а не транспортує біоматеріал в закордонні лабораторії та здатна виконувати весь комплекс досліджень першого (масового) етапу скринінгу, а також уточнюючу діагностику СХОР з використанням методів газової хроматографії/мас-спектрометрії, високоефективної рідинної хроматографії, визначення активності ферментів та молекулярно-генетичні дослідження, у вересні 2017 р. було розпочато розробку Програми удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей старшого віку в Україні. Ініціаторами цієї Програми є Національна академія медичних наук України, ВГО «Асоціація педіатрів України», ВГО «Асоціація неонатологів України», ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», медичні університети та регіональні лікувально-профілактичні заклади.

Мета Програми – розширення до 29 нозологій переліку спадкових хвороб обміну речовин, які виявляються у новонароджених та дітей старшого віку, забезпечення своєчасного медичного супроводу та лікування виявлених хворих, що дозволить знизити рівень неонатальної, малюкової й дитячої смертності та інвалідності. Програма базується на наступних принципах: (i) чіткий розподіл відповідальності виконавців, регламентований робочими процесами та процедурами скринінгу; (ii) електронний документообіг з фіксацією руху біоматеріалу від моменту відбору до видачі результатів лабораторних визначень, документування результатів їх експертної оцінки та прийнятого рішення стосовно подальших дій; (iii) документований зворотній зв'язок з замовником досліджень з повідомленням результатів та їх експертної оцінки; (iv) створення інформаційної бази даних для розрахунку граничних рівнів концентрацій маркерних сполук (cut-off) для української популяції з метою зниження кількості хибно-негативних та хибно-позитивних визначень.

Фінансування Програми планується здійснювати за рахунок коштів регіональних бюджетів, позабюджетних фондів, власних коштів батьків.

Виконання підготовчого етапу Програми було розпочато на весні 2018 року. Запуск пілотної частини Програми у 5 регіонах: м. Київ, Київська область, Луганська та Донецька області та м. Чернівці, – запланований у квітні 2019 р. Розширення Програми по всій території України планується завершити наприкінці 2020 року.

Ключові слова: спадкові хвороби обміну речовин; розширений скринінг новонароджених; тандемна мас-спектрометрія; біохімічні маркери вроджених розладів обміну; зниження рівня дитячої смертності та інвалідності; практичні кроки.

Спадкові хвороби обміну речовин як причина дитячої інвалідності та смертності.

Малюкова смертність – один з демографічних показників, який відображає рівень розвитку країни, її економічний стан, соціальні стандарти та ефективність системи охорони здоров'я. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, у 2017 році середній показник смертності немовлят протягом першого року життя склав 7,5 випадків на 1000 народжених живими [1]. У віковій структурі малюкової смертності в Україні суттєво переважає рання неонатальна смертність (3,06/1000 народжених живими), пізня неонатальна смертність складає 1,61, постнеонатальна смертність – 2,83. Рівень дитячої смертності протягом першого року життя в Україні у 2,5-3 рази вищий, ніж у країнах ЄС, при цьому рівень смертності новонароджених впродовж першого місяця життя перевищує середньоєвропейський показник у 6,6 разів [2]. Серед причин малюкової смертності перше рангове місце займають окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (38%), друге місце посідають вроджені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (32%), третє – травми та інші наслідки впливу зовнішніх факторів (7%) [3-5].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, пропорційний показник ранньої неонатальної смертності у немовлят з масою тіла при народженні більше 1500 г повинен становити 1,0 на 1000 народжених живими і мертвими. В Україні цей показник в середньому дорівнює 1,66, а в окремих регіонах перевищує 2,0 [2]. Аналіз цих показників свідчить про те, що найбільш суттєве відставання від країн ЄС стосується стандартів та якості надання медичної допомоги вагітним жінкам та новонародженим як під час їх перебування у родопомічному закладі, так і в перші тижні після виписки зі стаціонару [2-5].

Удосконалення медичної допомоги вагітним жінкам та новонародженим в першу чергу стосується впровадження сучасних методологій діагностики та лікування [6]. Одним з найбільш ефективних напрямків діяльності, яка забезпечила суттєве зниження рівня малюкової та дитячої смертності, а також інвалідності у розвинувтих країнах світу стало впровадження розширеного масового обстеження новонароджених (скринінгу) з метою виявлення спадкових хвороб обміну речовин (СХОР) [2].

СХОР – орфанні захворювання, які виникають внаслідок генетичних дефектів ферментів. Наявність СХОР, зазвичай, не вдається встановити при лікарському огляді новонароджених через відсутність клінічних симптомів у перші місяці та, навіть, роки життя. Маніфестація захворювання залежить від ступеня зниження каталітичної активності ферменту (продукту експресії дефектного гена) та метаболічного навантаження на певні біохімічні ланки обміну речовин, таких, як мітохондріальне окислення вуглеводів чи жирних кислот, детоксикація аміаку при розпаді протеїнів та дезамінуванні амінокислот, синтез сечовини, обмін пуринів, піримідинів, стероїдів та ін., яке може різко зростати на тлі стресових станів, пов'язаних з інфекційними хворобами, підвищенням температури, довготривалим голодуванням чи, навпаки, навантаженням білками та вуглеводами, зневодненням тощо [6, 7]. Деякі з СХОР (порушення обміну амінокислот та вуглеводів, вроджений гіпотиреоз та ін.) призводять до пошкодження органів, фізичної і розумової неповноцінності, а такі захворювання, як галактоземія,

глутарацидурія типу 1, ізовалеріанова ацидемія, дефіцит гідроксацил-КоА дегідрогенази жирних кислот і валінолейцинурія можуть призводити до різкого погіршення стану здоров'я новонароджених та ранньої неонатальної смерті. Встановлено, що 5% всіх випадків «синдрому раптової смерті немовлят» є наслідком спадкових порушень метаболізму [9].

Важкі 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 зростаючого дефіциту продуктів біохімічних реакцій, перебіг яких уповільнений або заблокований внаслідок структурної зміни ферменту. Маніфестація СХОР, що пов'язана з менш вираженим зниженням активності ферментів, відбувається пізніше, зазвичай впродовж першого року життя неспецифічними симптомами, характерними для соматичних хвороб, не пов'язаних з спадковою патологією. В більшості випадків клінічні прояви СХОР, незалежно від ступеня зниження активності пошкодженого ферменту, є неспецифічними і мінливими, що ускладнює діагностичний процес [10].

Існує помилкова думка про те, що СХОР через їх рідкість слід розглядати серед причин погіршення стану здоров'я немовлят в останню чергу. При низькому індексі клінічної підозри СХОР та відсутності належних клініко-лабораторних обстежень у дітей помилково діагностують гіпоксично-ішемічні енцефалопатії, внутрішньощлунковий крововилив, сепсис, серцеву недостатність, кишкову непрохідність тощо. Вірний діагноз може бути вставлений через кілька місяців і навіть років, коли проявляються незворотні порушення інтелектуальних і фізичних здібностей, що призводять до інвалідності [10-13]. При цьому ретроспективні дослідження крові дітей, які померли на першому році життя, у 5-8% випадків демонструють зміни рівнів амінокислот та ацилкарнітинів, що свідчить про наявність СХОР [9, 10, 22].

За даними, що наведені у доповіді ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України» за 2016 рік, понад 10% малюків у віці до 1 року помирають від так званих «невизначених станів», суттєву частку яких складають метаболічні порушення. У пояснювальній записці до проекту постанови КМ України від 30 травня 2018 р. № 427 позначено, що майже третина випадків смерті дітей першого року життя може бути пов'язана з наявністю нерозпізнаного, а отже, такого, що не лікувалось, спадкового метаболічного захворювання (10% «невизначених станів», окрім того, 15% «станів, що виникають у перинатальному періоді» та 8% «синдрому раптової смерті немовлят», переважна більшість яких теж пов'язана з невиявленими СХОР) [14].

Розширений неонатальний скринінг як комплексна система. З огляду на це, вимірювання в крові новонароджених концентрацій біохімічних маркерів СХОР є ключовим питанням ранньої діагностики цих захворювань. У випадках пізньої діагностики та відсутності відповідної корекції СХОР, зазвичай, призводять до пошкодження органів, фізичної і розумової неповноцінності. У найбільш тяжких випадках вони можуть призводити до різкого погіршення стану дітей від народження, збільшуючи показники неонатальної смертності. Раннє виявлення СХОР та їх своєчасне лікування дозволяє зупинити розвиток тяжких форм захворювання та формування ранньої дитячої інвалід-

ності, та, тим самим, зберегти якість життя пацієнтів. Суттєву роль відіграє також збереження з можливістю перенаправлення на інші важливі напрямки бюджетних коштів, що витрачаються на утримання інвалідів [6, 30].

Неонатальний скринінг – лабораторне обстеження всіх без винятку новонароджених на конкретні захворювання обміну речовин (зважаючи на безсимптомне протікання) з метою раннього виявлення і початку лікування хворих дітей та запобігання їх інвалідизації було розпочато у 60-х роках минулого століття в США. Авторами цього методу були доктори МакКреді (Robert MacCreedy – директор Діагностичної лабораторії штату Массачусетс) та Гатрі (Robert Guthrie – розробник методики мікробіологічного визначення концентрації фенілаланіну у висушених на фільтрувальному папері плямах крові), які почали виявлення фенілкетонурії у новонароджених штату Массачусетс у 1962 р. [15, 16].

Впровадження наступних 50 років неонатальний скринінг з простого біохімічного тесту став обов'язковою стратегією суспільної охорони здоров'я в більшості розвинених країн світу. Сьогодні скринінг новонароджених – це комплексна система, яка включає передові аналітичні технології швидкого та надійного визначення біохімічних маркерів СХОР у крові, сечі та інших біологічних рідинах, відповідну наукову та виробничу базу, спеціальне програмне забезпечення, діагностичні алгоритми першого (масового) етапу скринінгу та наступних уточнюючих досліджень, чіткі критерії та вимоги до системи забезпечення якості лабораторних вимірювань та функціонування скринінгу новонароджених як системи в цілому. Програми неонатального скринінгу впроваджені більше, ніж в 50 країнах світу та забезпечують діагностику понад 45 СХОР [15, 16].

Значне (у 8-10 разів) розширення кількості СХОР, що можуть бути виявлені при дослідженні висушених на фільтрувальному папері плям крові, стало можливим завдяки використанню інноваційного методу тандемної мас-спектрометрії (ТМС). Впровадження ТМС з електроспрєйовою іонізацією в практику неонатального скринінгу наприкінці 90-х років ХХ століття кардинально підвищила продуктивність та точність аналітичних процедур визначення біохімічних маркерів СХОР. На відміну від традиційного імунофлуориметричного методу, який передбачає окрему підготовку реакційної суміші для визначення вмісту кожного з біохімічних маркерів СХОР, ТМС-технологія забезпечує одночасне виявлення понад 50 цільових молекул в одному зразку. Чутливість та специфічність цього методу складає 99% та 99,995%, відповідно, для більшості показників порушень обміну амінокислот, жирних та органічних кислот [7, 18, 29]. Висока продуктивність, швидкість та економічна ефективність ТМС при великих потоках визначень, фактично, революціонізувала скринінг новонароджених. При великій кількості аналізів (> 100 тис. / рік) вартість визначення декількох показників імунофлуориметричним методом може бути порівнявана з вартістю визначення декількох десятків показників методом ТМС. Цей метод, з огляду на його високу ефективність, був включений в програми неонатального скринінгу новонароджених, що дозволило значно розширити перелік аміноацидопатій, органічних ацидуриї та дефектів мітохондріального β-окислення жирних кислот, які виявляються в рамках цих програм [17, 18].

Нові діагностичні можливості та результати численних досліджень щодо з клінічного застосування методу ТМС і визначення вмісту широкого спектра

біохімічних маркерів СХОР в висушених плямах крові потребували розгляду принципів розширення переліку цих захворювань для включення в національні та регіональні програми неонатального скринінгу. 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 аміноацидуриї, 5 порушень окислення жирних кислот, 9 органічних ацидуриї і ще 5 різних станів: вроджений гіпотиреоз, муковісцидоз, галактоземія, адреногенітальний синдром, дефіцит біотинідази. Слід зазначити, що маркери 20 СХОР з зазначеної групи хвороб (core panel) виявляються методом ТМС. Відбір захворювань для включення в програму скринінгу базувався на наступних критеріях: (1) чітко визначена клінічна та біохімічна картина захворювання, (2) високий ступінь інвалідизації та смертності, (3) висока частота зустрічаємості, не менше 1:10 000 – 1:15 000 новонароджених і (4) наявність апробованого лікування, ефективного на доклінічному етапі [19-21].

Стан скринінгу новонароджених в Україні. В Україні неонатальний скринінг на фенілкетонурію (ФКУ) і вроджений гіпотиреоз (ВГ) почав застосовуватися в окремих регіонах з середини 90-х років минулого століття. У 2003 р. і 2005 р. Наказами МОЗ України № 641/84 та № 152 запроваджено масовий скринінг новонароджених на ФКУ і ВГ, в 2014 затверджений Уніфікований протокол медичної допомоги при ФКУ та інших гіперфенілаланінеміях. Діагностика ВГ описана в Протоколах надання медичної допомоги дітям за фахом "Дитяча ендокринологія" (Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006). З 2009 р. неонатальний скринінг на ФКУ і ВГ проводився відповідно до Закону України № 1065-VI "Про загальнодержавну програму "Національний план Дій стосовно реалізації Конвенції ООН про права дитини "на період до 2016 року".

На теперішній час в Україні скринінг новонароджених впроваджено для 4 захворювань: фенілкетонуриї, вродженого гіпотиреозу, адреногенітального синдрому та муковісцидозу, який проводиться з використанням низькопродуктивного імунофлуориметричного методу. В окремих випадках розширений скринінг новонароджених з використанням методу ТМС виконується на комерційній основі в зарубіжних лабораторіях. Це свідчить про значне відставання нашої країни в питанні, яке, крім етичного та медичного, має важливе соціальне та економічне значення, що підтверджується зарубіжним досвідом.

Слід також зазначити, що 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. Досвід розвинутих країн свідчить про те, що розширений скринінг новонароджених на СХОР є ефективним інструментом зниження дитячої смертності та інвалідності. Для вирішення цього питання в Україні вже створена юридична база, але відсутність практичних

кроків призводить до збільшення кількості дітей-інвалідів щонайменше на 70-180 осіб кожного року [22].

Ключовим питанням впровадження розширеного скринінгу новонароджених з використанням високопродуктивного і точного методу ТМС в Україні є відсутність у державних медико-генетичних лабораторіях сучасного аналітичного обладнання та допоміжної інфраструктури, а також фахівців-аналітиків з певним рівнем підготовки. ТМС – технічно складний метод, який вимагає використання коштовного вакуумного та хроматографічного обладнання, спеціального програмного забезпечення, реагентів з ізотопними мітками, високочистих газів, сервісного обслуговування з залученням закордонних фахівців, а також кваліфікованого персоналу. На теперішній час державної лабораторії, яка була б спроможна забезпечити аналітичну частину розширеного скринінгу новонароджених в масштабах хоча б одного міста, а не країни в цілому, не існує. Практичний досвід свідчить про те, що навіть за умов достатнього фінансування впровадження методу ТМС в практику аналітичних лабораторій триває декілька років.

Перспективи впровадження розширеного неонатального скринінгу

На нашу думку, можливим шляхом оперативного впровадження розширеного скринінгу новонароджених може бути залучення приватної клініко-діагностичної лабораторії, яка виконує ТМС-аналізи в Україні, а не транспортує біоматеріал в закордонні лабораторії, та здатна виконувати весь комплекс досліджень першого (масового) етапу скринінгу, а також уточнюючу діагностику СХОП з використанням методів газової хроматографії/мас-спектрометрії, високоефективної рідинної хроматографії, визначення активності ферментів та молекулярно-генетичних досліджень.

Пошук такої лабораторії в Україні дав позитивні результати. Це дозволило розпочати у вересні 2017 року розробку Програми удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей старшого віку в Україні, яка базується на соціальному партнерстві наукових та медичних закладів, місцевої влади і бізнесу та передбачає залучення контрактної лабораторії, яка готова виконати аналітичну частину масового етапу скринінгу та подальшу уточнюючу діагностику СХОП з використанням сучасних високопродуктивних аналітичних методів. В основу даної Програми були покладені наступні принципи: (i) чіткий розподіл відповідальності виконавців, регламентований робочими процесами та процедурами скринінгу; (ii) електронний документообіг з фіксацією руху біоматеріалу від моменту відбору до видачі результатів лабораторних визначень, документування результатів їх експертної оцінки та прийнятого рішення стосовно подальших дій; (iii) документований зворотній зв'язок з замовником досліджень з повідомленням результатів та їх експертної оцінки; (iv) створення інформаційної бази даних для розрахунку граничних рівнів концентрацій маркерних сполук (cut-off) для української популяції з метою зниження кількості хибно-негативних та хибно-позитивних визначень.

В якості прототипу була обрана Програма скринінгу новонароджених Республіки Польща, з огляду на близьку до України кількість новонароджених (біля 400 000 на рік). На момент початку впровадження методу ТМС у 2006-2008 роках (пілотний етап) стан скринінгу був подібним, до існуючого в Украї-

ні: діагностувалися 3 спадкових хвороби (ФКУ, ВГ та муковісцидоз) силами 8 державних лабораторій (7 регіональних + центральна) з використанням імунофлуориметричного методу (один зразок крові – одне захворювання). У 2014 році перелік СХОП в Програмі скринінгу включав 27 нозологій, 24 з яких виявлялися методом ТМС двома лабораторіями – центральною (державною) та приватною (залученою за контрактом) [23].

Слід зазначити, що дублювання обладнання, процедур та процесів є базовим принципом забезпечення надійності будь яких систем, розрахованих на безперервне функціонування, до яких відноситься і неонатальний скринінг. З огляду на те, що тандемні мас-спектрометри – це високовакуумні прилади, які потребують декількох діб для виходу на робочий режим, резервні інструменти мають постійно знаходитись у робочому стані. Залучення контрактної лабораторії дозволяє оптимізувати витрати, оскільки резервні мас-спектрометри, звичайно, використовуються для виконання інших завдань і можуть бути переналаштовані і залучені до аналітичних процедур неонатального скринінгу протягом декількох годин.

Мета і задачі Програми

Ініціаторами Програми удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей старшого віку в Україні виступає Національна академія медичних наук України, ВГО «Асоціація педіатрів України», ВГО «Асоціація неонатологів України», ДУ «ПАГ НАМН України» та регіональні лікувально-профілактичні заклади.

Мета Програми – розширення до 29 нозологій переліку спадкових хвороб обміну речовин, які виявляються у новонароджених та дітей старшого віку, забезпечення своєчасного медичного супроводу та лікування виявлених хворих, що дозволить знизити рівень неонатальної, малюкової і дитячої смертності та інвалідності. В рамках виконання програми передбачено скринінгову діагностику орфанних хвороб у новонароджених дітей на базі родопомічних та лікувально-профілактичних закладів населених пунктів в різних регіонах України, у разі виявлення патології – проведення фахового консультативного лікарського супроводу, катamnестичне спостереження, лікування та реабілітація хворих. Паралельно планується підготовка друкованих матеріалів та розповсюдження наукової інформації про важливість раннього виявлення і початку лікування СХОП.

Запропонована Програма є інноваційним проектом в Україні, яка базується на принципах і практиці скринінгу новонароджених ВООЗ (WHO Scientific Group on Screening for Inborn Errors of Metabolism / World Health Organization, 1968) та низки міжнародних Настанов та Методичних рекомендацій [24-26]. Перелік з 29 основних СХОП був рекомендований до обов'язкового включення в програми скринінгу новонароджених Американською колегією медичної генетики (ACMG Act Sheets and Confirmatory Algorithms) ще у 2005 році та був включений у більшість національних програм скринінгу новонароджених у розвинутих країнах [27].

Реалізація запропонованої Програми дозволить:

- суттєво розширити кількість тяжких СХОП, які діагностуються у новонароджених та піддаються лікуванню при своєчасному виявленні;
- знизити рівень ранньої дитячої інвалідності та,

відповідно, загальної інвалідності населення;

- зменшити показники неонатальної, малюкової та дитячої смертності;

- створити систему документообігу щодо раннього скринінгу новонароджених, реєстрації та обліку хворих на СХОР шляхом впровадження сучасних інформаційних технологій та логістики із контрольованим зворотнім зв'язком;

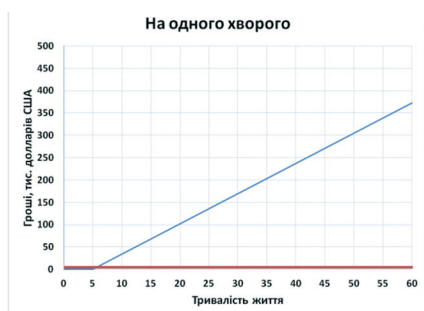
- створити інформаційну базу біохімічних даних української популяції для розрахунку граничних рівнів концентрацій маркерних сполук (cut-off);

- створити реєстр пацієнтів із СХОР з метою медико-генетичного консультування при утворенні сім'ї;

- скоротити бюджетні витрати на утримання і лікування інвалідів.

Раннє виявлення та своєчасний початок лікування надає шанс зберегти здоров'я та якість життя дітям з тяжкими спадковими хворобами обміну речовин. У короткостроковій перспективі виявлення та корекція спадкової патології дозволить покращити моральний та емоційний стан батьків і близьких дітей із СХОР; у довгостроковій перспективі – надасть можливість повноцінного життя хворим дітям, можливість реалізувати себе, стати економічно активним членом суспільства, а не споживачем соціальних ресурсів.

Очікуваний економічний ефект. На сьогодні в Україні утримання однієї дитини-інваліда в спеціалізованому інтернаті обходиться бюджету в 98 тис. грн./рік. Порівняння бюджетних витрат на утримання інвалідів та витрат на проведення розширеного скринінгу на СХОР свідчить про його високу економічну ефективність (рисунок №1).



2



Рис.1. Фрагмент 1 – розрахункові бюджетні видатки на утримання одного інваліда на протязі життя (синя лінія) при не виявленні СХОР у новонародженого та витрати на проведення розширеного скринінгу на СХОР (червона лінія).

Фрагмент 2 – розрахункові бюджетні видатки на утримання групи інвалідів (перерахунок на кількість новонароджених в Україні у 2016 році) на протязі життя (синя лінія) при не виявленні СХОР у новонароджених та витрати на проведення розширеного скринінгу на СХОР, що спричиняють інвалідність.

Згідно з даними, приведеними у звіті Міністерства охорони здоров'я Польщі за результатами виконання державної Програми неонатального скринінгу у 2015-2018 роках, пряма фінансова економія бюджетних коштів за рахунок зниження витрат на утримання і лікування інвалідів хворих лише на дві хвороби (ФКУ і ВГ) складає 107,44 млн. злотих на рік [23]. Слід зазначити, що крім ФКУ і ВГ нейрометаболічні порушення виникають при дефектах циклу сечовини та окислення жирних кислот, орґаноацидопатіях (IVA, GA I) лейцинозі, пропіонової та метилмалонової ацидеміях, гомоцистинурії, дефіциті біотинідази, галактоземії та ін. При цьому, неонатальна маніфестація гострої енцефалопатії виникає при близько 70% всіх вроджених помилок метаболізму, які мають гостру маніфестацію [29-31].

У США суспільний ефект неонатального скринінгу в першу чергу оцінюють не грошами, а збереженням для суспільства сумарним інтелектуальним потенціалом пацієнтів зі СХОР, який вимірюється в загальновідомих одиницях IQ. Згідно звіту Національного центру з проблем вроджених дефектів і порушень розвитку США за 2004 р. щорічне виявлення та своєчасне попередження розвитку недоумкуватості, тільки у 160 новонароджених з ВГ дозволяє зберегти 14 900 одиниць IQ. При цьому прямі і непрямі бюджетні витрати на утримання інвалідів (1,3 млн. доларів на одну людину впродовж 60 років життя) сумарно скоротились на 195 млн. дол., а з урахуванням вартості одиниці IQ в 13 тис. дол., загальна економія бюджету склала 391 млн. доларів з урахуванням тільки одного захворювання, тобто при витратах на скринінг ВГ в 20 млн. дол. річна економія коштів склала майже 400 млн. доларів [28].

Результати багатьох досліджень, виконаних в різних країнах свідчать, що витрати на реалізацію розширеного скринінгу новонароджених щонайменше в 5-10 разів нижче, ніж кошти, потрібні на утримання тієї кількості інвалідів, яка формується при непроведенні скринінгу [29].

Фінансування Програми планується здійснювати за рахунок коштів регіональних бюджетів, позабюджетних фондів, власних коштів батьків. Програма може охоплювати як всіх новонароджених в регіоні (за наявності відповідного фінансування за рахунок регіональних бюджетів), так і виключно новонароджених з високим генетичним ризиком (за умов обмеженого фінансування). При відсутності дієвої підтримки з боку регіональних бюджетів, фінансування Програми планується забезпечувати на комерційних засадах.

При плануванні витрат слід зважати, що при значній кількості аналізів (біля 100 000 на рік) вартість лише реагентів для визначення чотирьох показників імунофлуориметричним методом, який використовується у Державних медико-генетичних лабораторіях, може бути порівняна з вартістю визначення більше 50 показників методом ТМС.

Сфери відповідальності Виконавців. У ході реалізації Програми Виконавці будуть керуватися діючими нормативними документами МОЗ України, а також нормативними документами країн-членів Європейського Союзу, США, Канади та Австралійського Союзу відповідно до Наказу МОЗ України № 1422 від 29.12.2016 р., який регламентує використання сучасних, науково обґрунтованих підходів до розробки медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини.

Взаємні обов'язки виконавців Програми детально викладені у офіційному договорі між ДУ "ІПАГ імені ака-

деміка О.М. Лук'янової НАМН України" та аналітичної лабораторією, яка забезпечує визначення молекулярних маркерів СХОР методами тандемної мас-спектрометрії, газової та рідинної хроматографії, визначення активності ферментів та проведення молекулярно-генетичних досліджень, а також забезпечує логістичні процеси (транспортування біоматеріалу, IT-підтримка, електронний документообіг). Залучення медичних установ до співпраці в рамках Програми буде виконуватися на підставі окремих 3-сторонніх договорів.

Сфери відповідальності Виконавців будуть розподілені наступним чином:

ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»:

- Клінічна діагностика розширеного переліку СХОР з 29 нозологій відповідно до Наказів МОЗ України № 919 від 30.12.2015 р.; № 731 від 29.06.2017 р., та ін., а також документів International Society for Neonatal Screening (<https://www.isns-neoscreening.org>), CDC (<https://www.cdc.gov/newborn-screening>), та Clinical and Laboratory Standards Institute (<https://clsi.org/standards/products/newborn-screening>)).

- Організація та проведення діагностики, лікування по подальшого супроводу дітей із СХОР у Відділенні метаболічних захворювань ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

- Активна співпраця з медичними установами – співвиконавцями Програми, координація їх діяльності по діагностиці, лікуванню та подальшому супроводу дітей із СХОР.

- Організація науково-консультативного супроводу дітей з виявленими біохімічними ознаками СХОР в рамках програми катamnестичного спостереження та реабілітації дітей з перинатальною патологією.

- Організація навчання лікарів педіатрів, неонатологів, дитячих хірургів, лікарів загальної практики-сімейної медицини з проблем СХОР на циклах тематичного удосконалення, інформації та стажування.

- Проведення санітарно-освітньої роботи серед населення, спрямованої на поширення знань про СХОР та важливість їх своєчасної ранньої діагностики і лікування.

- Аналіз частоти випадків виявлення СХОР та ефективності виконання Програми.

- Активна співпраця з національними та закордонними медичними та науковими установами, які спеціалізуються на діагностиці та лікуванні орфанних захворювань.

Аналітична лабораторія:

- Організація та забезпечення лабораторної діагностики СХОР на першому (масовому) етапі розширеного неонатального скринінгу методом ТМС, а також виконання лабораторних досліджень при проведенні уточнюючої діагностики з використанням сучасних методів газової хроматографії/мас-спектрометрії, високоефективної рідинної хроматографії, визначення активності ферментів та молекулярно-генетичних досліджень.

- Логістичне та матеріальне забезпечення відбору та транспортування біоматеріалу в центральну лабораторію.

- Впровадження надійної системи внутрішнього та зовнішнього контролю якості лабораторних тестів.

- Організація належного електронного документообігу та зворотного документованого зв'язку з відповідальними лікарями-генетиками, неонатологами, педіатрами та лікарями інших спеціальностей у медичних установах-співвиконавцях Програми, а також батьками дітей.

Участь партнерів з Євросоюзу. В ході попередньої

роботи над Програмою були налагоджені контакти з Інститутом матері та дитини (IMiD, Варшава, Польща). Досягнута домовленість з IMiD стосовно стажування лікарів (фахівців-аналітиків та фахівців-генетиків) в діючих лабораторіях на робочих місцях, надання методичної, консультативної та практичної допомоги в реалізації запропонованої Програми в Україні. Погоджена можливість залучення лабораторій Відділу скринінгу новонароджених IMiD щодо підтверджуючої діагностики СХОР у складних випадках, а також до проведення зовнішнього контролю якості визначення біохімічних маркерів СХОР.

Укладено угоду з Центром трансферу медичних технологій Познанського медичного університету (м. Познань, Польща) стосовно стажування фахівців, співпраці у постановці та валідації біоаналітичних методів визначення біохімічних маркерів СХОР, впровадження сучасного обладнання та медичних протоколів, аудиту та підтвердження якості досліджень.

Терміни виконання Програми. Виконання підготовчого етапу Програми було розпочато на весні 2018 року. Станом на грудень 2018 р. виконано та завершується виконання наступних дій:

- Навчальний тренінг міжрегіональної групи лікарів-неонатологів на робочих місцях у Відділенні скринінгу новонароджених Інституту матері та дитини (Варшава, Польща, з 12.10.2018 по 25.10.2018).

- Закупівля і монтаж аналітичного та допоміжного обладнання для проведення першого (масового) етапу скринінгу та подальшої уточнюючої діагностики.

- Закупівля реагентів та розхідних матеріалів. Відпрацювання аналітичних методів. Утворення логістичної структури доставки біоматеріалу.

- Закупівля, налагодження та тестування спеціального програмного забезпечення, об'єднання лікувально-профілактичних установ, залучених до Програми, в комп'ютерну мережу.

- Організоване Відділення метаболічних захворювань в ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Заплановані дії на 2019 рік:

- Підвищення кваліфікацій лікарів за напрямком «біохімічна діагностика порушень метаболізму».

- Затвердження АМНУ науково-дослідницької роботи по Програмі удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин.

- Затвердження методичних та клініко-лабораторних документів, які регламентують виконання розширеного скринінгу на 29 спадкових хвороб обміну речовин, що розроблялися Виконавцями Програми протягом 2018 р.

- Запуск пілоотної частини Програми у 5 регіонах: м. Київ, Київська область, Луганська та Донецька області та м. Чернівці – запланований у квітні 2019 р.

Розширення Програми по всій території України планується завершити наприкінці 2020 року.

Законодавча база та підтримка Уряду. Згідно з Законом України № 2461 від 15.04.2014, та Наказами МОЗУ № 778 від 27.10.2014, № 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 СХОР.

Необхідність впровадження в нашій країні розширеного неонатального скринінгу активно обговорю-

ється в спеціальних медичних виданнях і добре відома в Уряді та Міністерстві охорони здоров'я України, на офіційному сайті якого 21 грудня 2018 р. були запропоновані для публічного обговорення зміни до постанови Кабінету Міністрів України від 30 травня 2018 р. № 427, які стосуються виявлення новонароджених з спадковими захворюваннями та своєчасного попередження розвитку інвалідизації дитячого населення країни та забезпечення, починаючи з 1 січня 2020 р., безоплатного проведення розширеного неонатального скринінгу. Існуючий перелік СХОР з чотирьох захворювань, які виявляються на теперішній час, планується розширити до 22 [22].

З огляду на необхідність вирішення комплексу фінансових, технічних, біоаналітичних, логістичних та IT-питань у масштабі цілої країни, короткі терміни впровадження розширеного скринінгу новонародже-

них є певним викликом.

Від лица ініціаторів та співвиконавців запропонованої Програми удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей старшого віку в Україні ми заявляємо про підтримку запропонованих змін до зазначеної постанови Кабінету Міністрів України та виражаємо готовність співпрацювати з закладами в тій формі, яку запропонує Міністерство охорони здоров'я України. Сподіваємося, що наш досвід станеться у нагоді.

Очікувана допомога з боку Уряду стосовно підтримки запропонованої нами Програми стосується розпорядження Кабінету Міністрів та Міністерства охорони здоров'я України до органів місцевого самоврядування про всебічну підтримку Програми та практичну допомогу в її реалізації у регіональних закладах охорони здоров'я та родопомічних установах.

Література

1. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2017 році / Статистичний збірник Державної служби статистики України. Київ, 2018. 109 с. (http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2018/zb/06/zb_zoz_17.pdf).
2. Антипкін ЮГ., Волосовець ОП., Майданник ВГ., Березенко ВС., Моїсеєнко РО., Виговська ОВ. та ін. Стан здоров'я дитячого населення - майбутнє країни (частина 2). Здоров'яє ребенка. 2018; 13, № 2: 142-52. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2018_13_2_3
3. Пасієшвілі НМ. Аналіз перинатальної захворюваності та смертності в умовах перинатального центру та шляхи її зниження. Science Rise. 2016;1(3):37-43. doi: 10.15587/2313-8416.2016.59267.
4. Знаменская ТК. Приоритетные направления развития перинатальной службы в Украине. Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. 2011;1(2):6-11.
5. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Поліграф плюс; 2012. Могилевкіна ІА. Аудит перинатальних потерь в усовершенствовании перинатальной помощи в Украине; с. 298-302.
6. Горовенко НГ, Россоха ЗІ, Подольська СВ. Роль спадкових факторів у розвитку перинатальної патології новонароджених. Сучасна педіатрія. 2007:162-7.
7. 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):142-62. doi: 10.3109/10408363.2013.847896.
8. Cornel M, Rigter T, Weinreich S, et al. Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union. EU Network of experts on newborn screening 06.01.2012.
9. Olpin SE. The metabolic investigation of sudden infant death. Ann Clin Biochem. 2004;41(4):282-93. doi: 10.1258/0004563041201473.
10. Мавропуло ТК. Вроджені порушення метаболізму у новонароджених – необхідність скринінгу. Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. 2014;4(4):97-102.
11. Mohamed S. Recognition and diagnostic approach to acute metabolic disorders in the neonatal period. Sudan J Paediatr. 2011;11(1):20-8.
12. 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>
13. Weiner DL. Inborn Errors of Metabolism. Drugs and Diseases [Internet]. 2017 [updated 2017 Sep 20; cited 2018 Oct 29]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/804757-overview>
14. 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. Доступно: <http://www.uiph.kiev.ua/download/Vidavnicтво/Shchorichna%20dopovid/%D0%A9%D0%BE%D1%80%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B0%20%D0%B4%D0%BE%D0%BF%D0%BE%D0%B2%D1%96%D0%B4%D1%8C.2017.pdf>
15. Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Rinaldo P, Howell RR, et al. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system – executive summary. Pediatrics [Internet]. 2006[cited 2018 Dec 25]; 117(3): S296-307. Available from: http://pediatrics.aappublications.org/content/117/Supplement_3/S296
16. Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. Inborn Metabolic Diseases. - 5th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. Wilcken B, Rinaldo P, Matern D. Newborn screening for inborn errors of metabolism. p.76-86.
17. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. Health Technol Assess[Internet]. 2004[cited 2018 Dec 25]; 8(12):1-121. Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta8120#/full-report> doi: doi.org/10.3310/hta8120
18. Adaway JE, Keevil BG, Owen LJ. Liquid chromatography tandem mass spectrometry in the clinical laboratory. Ann Clin Biochem. 2015;52(1):18-38. doi: 10.1177/0004563214557678.
19. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization. 1968. 163p.
20. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. J Inherit Metab Dis. 2012;35(4):603-11. doi: 10.1007/s10545-012-9483-0.
21. Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haege G, Rigter T, Weinreich SS et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2 - From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. J Inherit Metab Dis. 2012;35(4):613-25. doi: 10.1007/s10545-012-9484-z.
22. Громадське обговорення на сайті МОЗУ Проекту постанови Кабінету Міністрів України «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 30 травня 2018 р. № 427» (<http://moz.gov.ua/article/public-discussions/proekt->

postanovi-kabinetu-ministriv-ukraini-pro-vnesennja-zmin-do-postanovi-kabinetu-ministriv-ukraini-vid-30-travnja-2018-r--427).

23. Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015-2018 [Internet]. Ministerstwo Zdrowia: Serwis polskiego rządu; 2018[updated 2018 Oct 18; cited 2019 Jan 25]. Available from: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce>

24. Martinez-Morillo E., Garcia B.P., Alvarez Menendez F.V. Challenges for worldwide harmonization of newborn screening programs // *Clinical Chemistry*. 2016; 62(5): 689-98.

25. Newborn Screening Information [Internet]. National Newborn Screening and Global Resource Center; 2016[updated 2014 Nov 03; cited 2019 Jan 25]. Available from: <http://genes-r-us.uthscsa.edu/>

26. Hinton C., Feuchtbaum L., Kus C. et al. What questions should newborn screening long-term follow-up be able to answer? A statement of the US Secretary for Health and Human Services Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children // *Genetics in Medicine*. 2011;13(10):861–65.

27. Hinton CF, Feuchtbaum L, Kus CA, Kemper AR, Berry SA, Levy-Fisch J, et al. What questions should newborn screening long-term follow-up be able to answer? A statement of the US Secretary for Health and Human Services Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. *Genet Med*. 2011;13(10):861-5. doi: 10.1097/GIM.0b013e3182209f09.

28. ACMG ACT Sheets and Confirmatory Algorithms [Internet]. Bethesda (MD): American College of Medical Genetics; 2001[cited 2018 Oct 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55832/> Economic Costs Associated with Mental Retardation, Cerebral Palsy, Hearing Loss, and Vision Impairment – United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(3):57-9.

29. Матулевич СА. Массовый скрининг новорожденных на наследственные болезни обмена как часть системы медико-генетической помощи населению [автореферат]. Москва; 2009. 45с.

30. Гречанина ЕЯ, Хоффманн Г, Богатырева РВ, Волосовец АП. Медицинская генетика: учебник. Київ: Медицина. 2010. 552 с.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ ШАГИ
ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ДИАГНОСТИКИ
НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ОБМЕНА
ВЕЩЕСТВ У НОВОРОЖДЕННЫХ
И ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА В УКРАИНЕ**

*Ю.Г. Антипкин, Т.К. Знаменская,
А.В. Воробьева, И.Э. Кузнецов*,
А.А. Дженчако**

**ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии имени академика
О.М. Лукьяновой НАМН Украины»
(г. Киев, Украина)**

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

Резюме. Уровень детской смертности в Украине прогрессивно снижается в течение последнего десятилетия, но остается очень высоким по сравнению со странами Европейского Союза. Показатель смертности младенцев первого года жизни в Украине в 2,5-3 раза выше, чем в странах ЕС, при этом уровень смертности новорожденных в течение первого месяца жизни превышает средневропейский в 6,6 раз. Это свидетельствует о существенном отставании нашей страны во внедрении современных стандартов оказания медицинской помощи, как беременным женщинам, так и новорожденным с использованием современных методологий диагностики и лечения.

Одним из наиболее эффективных направлений деятельности, которая обеспечила существенное снижение уровня детской смертности и инвалидности в развитых странах мира, стало внедрение расширенного массового скрининга новорожденных с целью выявления наследственных болезней обмена веществ (НБО) – орфанных заболеваний, которые возникают вследствие генетических дефектов ферментов. Наличие НБО, как правило, не удается установить при врачебном осмотре новорожденных из-за отсутствия клинических симптомов. Диагностируют НБО двумя способами: (i) по клиническим проявлениям в форме «катастроф неонатального периода» и синдрома внезапной смерти младенцев, (ii) по

**PRACTICAL STEPS TO IMPROVE
THE DIAGNOSTICS OF INHERITED
METABOLIC DISEASES
IN NEWBORNS AND OLDER
CHILDREN IN UKRAINE**

*Yu.G. Antipkin, T. K. Znamenskaya,
O.V. Vorobyova, I.E. Kuznetsov*,
A.A. Dzhenchako**

**SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and
Gynecology named after academician
O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine"
(Kiev, Ukraine)**

**Clinical-Diagnostic Center «Pharmbiotest»*
(Rhubizhne, Ukraine)**

Summary. The infant mortality rate in Ukraine has been progressively decreasing over the past decade, but remains very high compared with the countries of the European Union. The mortality rate of infants in the first year of life in Ukraine is 2.5–3 times higher than in the EU countries, while the mortality rate of newborns during the first month of life exceeds the average European level by 6.6 times. This indicates a significant backlog of our country in the implementation of modern standards of medical care for both pregnant women and newborns using modern diagnostic and treatment methodologies.

One of the most effective way that allowed to reduce significantly infant mortality and disability rates in the developed countries of the world proved to be introduction of expanded newborn screening as a tool of early detection of wide spectrum of inherited metabolic disorders (IMD) – orphan diseases caused by genetic defects of particular enzymes leading to alterations in specific metabolic pathways. As a rule, IMDs occurrence cannot be established during medical examination of newborns due to the absence of clinical symptoms. Therefore, IMDs are diagnosed in two ways: (i) with clinical manifestation in the form of “neonatal catastrophes” and/or sudden infant death syndrome, (ii) according to the results of a biochemical examination of the blood of all (asymptomatic) newborns (i.e. screening). Delays or errors in the diagnosis of these diseases often

результатам биохимического обследования крови новорожденных (скрининга). Задержка или ошибки в диагностике этих заболеваний часто приводят к необратимым повреждениям многих органов и, в первую очередь, головного мозга (неврологические нарушения, психическое регресс, слабоумие).

Неонатальный скрининг – измерение в крови новорожденных концентраций определенного набора веществ, характеризующих ключевые процессы белкового, углеводного и липидного обмена с целью раннего выявления и начала лечения детей с НБО и предотвращения их инвалидизации было начато в 60-х годах прошлого века в США с одной болезни – фенилкетонурии. Сегодня программы неонатального скрининга внедрены более, чем в 50 странах мира и обеспечивают диагностику более 45 НБО. Значительное (в 8-10 раз) расширение количества НБО, которые могут быть обнаружены при исследовании высушенных на фильтровальной бумаге пятен крови, стало возможным благодаря внедрению высокопроизводительного метода тандемной масс-спектрометрии (ТМС) в конце 90-х годов прошлого века. В отличие от иммунофлуориметрического метода, который позволяет определять один показатель в одной пробе крови, ТМС позволяет измерять концентрации нескольких десятков веществ в одной пробе крови.

В настоящее время в Украине скрининг новорожденных ведется по 4-м заболеваниям: фенилкетонурии, врожденному гипотиреозу, адреногенитальному синдрому и муковисцидозу с использованием низкопродуктивного иммунофлуориметрического метода. В отдельных случаях расширенный скрининг новорожденных с использованием метода ТМС выполняется на коммерческой основе в зарубежных лабораториях. При этом, согласно Закону Украины № 2461 «Об обеспечении профилактики и лечения редких заболеваний» от 15.04.2014, и Приказов МОЗ Украины № 778 от 27.10.2014, № 919 от 30.12.2015 и № 731 от 29.06.2017, «Перечень редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни больных или их инвалидизации и для которых существуют признанные методы лечения» включает более 60 наследственных болезней обмена веществ. Это свидетельствует о значительном отставании нашей страны в вопросе, который, кроме этического и медицинского, имеет важное социальное и экономическое значение.

Ключевым вопросом внедрения расширенного скрининга новорожденных с использованием высокопроизводительного и точного метода ТМС в Украине является отсутствие в государственных медико-генетических лабораториях современного аналитического оборудования и вспомогательной инфраструктуры, а также специалистов-аналитиков с достаточным уровнем подготовки. ТМС – технически сложный метод, требующий использования дорогостоящего вакуумного и хроматографического оборудования, специального программного обеспечения, реагентов с изотопными метками, высокочистых газов, сервисного обслуживания с привлечением иностранных специалистов, а также квалифицированного персонала.

Учитывая наличие частной клиничко-диаг-

lead to irreversible damage of many organs, first of all, the brain (neurological deficits, mental retardation, oligophrenia). Newborn screening – measurement in dried blood spots, sampled in asymptomatic newborns, concentrations of a specific set of substances which characterize key processes of protein, carbohydrate and lipid metabolism as a tool of early IMDs identification and prompt treatment initiation of affected children to prevent metabolic decompensation episodes and disability development was started in the 1960s in the United States with just one disease – phenylketonuria.

By now, newborn screening programs have been implemented in more than 50 countries of the world and provide diagnostics of more than 45 IMDs. A significant (8–10 times) expanding the spectrum of IMDs that can be detected upon examination of dried blood spots on filter paper has been achieved by application of a high-throughput quantitative bioanalysis method – tandem mass spectrometry (TMS) in the late 1990s. Unlike routinely applied immunofluorimetric method allowing to measure just one biochemical agent in one blood sample, TMS allowed to analyze concentrations of several dozen substances in one dried blood spot.

Currently, in Ukraine newborn screening is carried out for 4 diseases: phenylketonuria, congenital hypothyroidism, congenital adrenal hyperplasia, and cystic fibrosis using the low-throughput immunofluorimetric method. In some cases, expanded newborn screening using TMS method is performed on a commercial basis in foreign laboratories. At the same time, according to the Law of Ukraine No. 2461 “On ensuring the prevention and treatment of rare diseases” dated April 15, 2014, and the Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 778 dated 10.27.2014, No. 919 dated December 30, 2015, and No. 731 dated June 29, 2017, “The list of rare (orphan) diseases, that lead to a reduction of patient’s lifespan or their disability, and for these diseases there are well-established methods of treatment” comprises more than 60 inherited metabolic disorders.

This indicates a significant backlog of our country in the issue of not only ethical and medical significance, but great social and economic importance.

The key issue of the expanded newborn screening implementation using high-throughput and accurate TMS method in Ukraine is the absence of modern analytical instruments and supplementary equipment in the state medico-genetic laboratories, as well as analysts with sufficient level of training. TMS is a technically complex method based on application of expensive vacuum and chromatographic equipment, special software, isotopic labeling reagents, high-purity gases, instruments maintenance with the aid of foreign experts, as well as qualified lab staff.

Such private clinical diagnostic laboratory, where TMS-measurements are performed routinely at site and biomaterials are not transferred abroad exists in Ukraine. This laboratory is capable to perform the full range of measurements at the initial stage of newborn screening (TMS-analysis) and the secondary confirmatory testing using gas-chromatography/mass-spectrometry (GC/MS) and high performance liquid chromatography (HPLC) methods, as well as enzymes activity assessment and molecular-

ностической лаборатории, выполняющей ТМС-анализы в Украине, а не транспортирующей биоматериал в зарубежные лаборатории, способной выполнять весь комплекс исследований первого (массового) этапа скрининга, а также уточняющую диагностику НБО с использованием методов газовой хроматографии/масс-спектрометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, определение активности ферментов и молекулярно-генетические исследования, в сентябре 2017 была начата разработка Программы усовершенствования диагностики наследственных болезней обмена веществ у новорожденных и детей старшего возраста в Украине. Инициаторами этой Программы являются Национальная академия медицинских наук Украины, ВОО «Ассоциация педиатров Украины», ВОО «Ассоциация неонатологов Украины», ГУ «ИПАГ имени академика О.М. Лукьяновой НАМН Украины», медицинские университеты и региональные лечебно-профилактические учреждения.

Цель Программы – расширение до 29 нозологий перечня наследственных болезней обмена веществ, диагностируемых у новорожденных и детей старшего возраста, обеспечение своевременного медицинского сопровождения и лечения выявленных больных, что позволит снизить уровень неонатальной, младенческой и детской смертности и инвалидности. Программа базируется на следующих принципах: (i) четкое распределение сфер ответственности исполнителей, регламентированных рабочими процессами и процедурами скрининга; (ii) электронный документооборот с фиксацией движения биоматериала от момента отбора до выдачи результатов лабораторных измерений, документирование результатов их экспертной оценки и принятого решения относительно дальнейших действий; (iii) документированная обратная связь с заказчиком исследований с целью сообщения результатов и их экспертной оценки; (iv) создание информационной базы данных для расчета предельных уровней концентраций маркерных соединений (cut-off) для украинской популяции с целью снижения количества ложноотрицательных и ложноположительных результатов.

Финансирование Программы планируется осуществлять за счет средств региональных бюджетов, внебюджетных фондов, собственных средств родителей.

Выполнение подготовительного этапа Программы было начато весной 2018 года. Запуск пилотной части Программы в 5 регионах: Киев, Киевская область, Луганская и Донецкая области и г. Черновцы, - запланирован в апреле 2019. Расширение Программы по всей территории Украины планируется завершить в конце 2020 года.

Ключевые слова: наследственные болезни обмена веществ; расширенный скрининг новорожденных; тандемная масс-спектрометрия; биохимические маркеры врожденных нарушений обмена; снижение уровня детской смертности и инвалидности; практические шаги.

genetic studies. On the basis of reached agreement in September 2017 it was started the development of the Program of improving the diagnostics of inherited metabolic diseases in newborns and older children in Ukraine. This Program has been initiated by the National Academy of Medical Sciences of Ukraine with the participation of “Association of Pediatricians of Ukraine” and “Association of Neonatologists of Ukraine”, as well as membership of the “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine”, medical universities and regional health-care providers.

The purpose of the Program is to expand up to 29 the list of inherited metabolic disorders to be diagnosed in newborns and older children that allows early start of treatment and follow-up of affected patients. Wide implementation of the Program allows reducing the levels of neonatal, infant and child mortality and disability.

The Program is based on the following principles: (i) a clear distribution of the responsibilities between participants considering newborn screening procedures and processes;

(ii) implementation of electronic document management system to register transferring of biomaterial from the moment of sampling to presentation of laboratory measurement results, it's expert evaluation and medical recommendations for further actions; (iii) documented customer feedback to report the results and it's expert evaluation; (iv) creation of the database for calculating the threshold concentrations of biochemical markers and its' ratios (cut-off) for the Ukrainian population in order to reduce the number of false-negative and false-positive results.

Financing of the Program have relied on funding of regional budgets, extra-budgetary funds and own funds of parents.

The implementation of the preparatory phase of the Program was launched in Spring, 2018. The launch of the pilot part of the Program in 5 regions: Kiev, Kiev Region, Lugansk and Donetsk Regions, and the city Chernivtsi is scheduled for April 2019. The program is planned to be expanded throughout Ukraine at the end of 2020.

Keywords: Inherited Metabolic disorders; Expanded Newborn Screening; Tandem Mass spectrometry; Biochemical Markers of Inherited Metabolic Disorders; Reduction of Infant Mortality and Disability, Practical Steps.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – Д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", головний позаштатний неонатолог МОЗ України, Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)

Спеціальність: Неонатологія. Педіатрія.
Науковий напрямок: Фізіологія та патологія дітей неонатального періоду та перших років життя.

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Контактна адреса: вул. Рибальська, буд.11, кв. 44, м.Київ, 01011, Україна

Контактний телефон: +380674038120

e-mail: tkznamenska@gmail.com

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна - Д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", главный внештатный неонатолог МЗ Украины, Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)

Специальность: Неонатология. Педиатрия.
Научное направление: Физиология и патология детей неонатального периода и первых лет жизни.

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Контактный адрес: ул. Рибальская, д.11, кв. 44, г. Киев, 01011, Украина.

Контактный телефон: +380674038120.

e-mail: tkznamenska@gmail.com

Contact Information:

Tetiana Znamenska - DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, main non-autistic neonatologist of the Ministry of Health of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kiev, Ukraine)

Specialty: Neonatology. Pediatrics.
Scientific direction: Physiology and Pathology of Children of the Neonatal Period and the First Years of Life.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Contact address: Rybalskaya st., 11/ 44, Kiev, 01011, Ukraine.

Contact phone: +380674038120

E-mail: tkznamenska@gmail.com

© Ю.Г. Антіпкін, Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова,
І.Е. Кузнецов, О.О. Дженчако, 2019

© Yu.G. Antipkin, T.K. Znamenska, O.V. Vorobyova,
I.E. Kuznetsov, A.A. Dzhenchako, 2019

Надійшло до редакції 01.01.2019
Підписано до друку 27.02.2019
