

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

УДК: 616-008.9-056.7-07-08-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.1

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ІЗ СПАДКОВИМИ
ХВОРОБАМИ ОБМІНУ РЕЧОВИН

*Л. В. Мельничук, І. В. Ластівка,
О. С. Годованець*

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
(м. Чернівці, Україна)

Резюме:

Стаття присвячена одному з найбільш несприятливих показників у комплексі характеристик здоров'я населення – показнику дитячої інвалідності. Рівень дитячої інвалідності в регіоні за останні роки виріс з 20,53 до 23,8 % у 2018 році. Ефективна профілактика дитячої інвалідності та смертності повинна починатися в неонатальному періоді. Однією з причин інвалідності дітей є вроджені порушення метаболізму. Раннє виявлення та початок лікування вроджених порушень метаболізму запобігає розвитку тяжких ускладнень та інвалідизації дітей. Скринінг новонароджених – масове обстеження дітей з метою виявлення спадкових захворювань обміну (вроджених порушень метаболізму), які перешкоджають нормальному розвитку дитини, несуть ризик для життя та мають тяжкі наслідки. В Україні скринінг новонароджених здійснюється за 4 нозологічними формами – фенілкетонурія, гіпотиреоз, муковісцидоз, адреногенітальний синдром. Впровадження скринінгу новонароджених на вроджені порушення метаболізму має за мету удосконалення діагностики шляхом впровадження розширеного переліку до 29 нозологій із забезпеченням медичного супроводу та лікування виявлених хворих. Це дозволить знизити рівень показників неонатальної, малюкової та дитячої смертності, попередити зростання інвалідності, пов'язаної з вище зазначеними станами. Впровадження програми дозволить зменшити видатки місцевого бюджету на лікування інвалідів дитинства.

Ключові слова: *вроджені порушення метаболізму; скринінг; новонароджені; інвалідність.*

Одним з найбільш несприятливих показників у комплексі характеристик здоров'я населення є дитяча інвалідність. Рівень дитячої інвалідності в регіоні виріс з 20,53 до 23,8 % у 2018 році. Абсолютна кількість дітей з обмеженими можливостями у м. Чернівцях зросла з 716 до 734. Це значно збільшує фінансове навантаження на лікування та реабілітацію цих дітей. Зростання первинної інвалідності відбулось по хворобам ендокринної системи, хворобам нервової системи. Серед причин інвалідності дітей перше місце зайняли вроджені вади розвитку (ВВР), набагато випереджаючи інші захворювання. Друге місце посіли хвороби нервової системи, третє – хвороби ендокринної системи. У 1999 році з метою спостереження за інтенсивністю і характером впливу мутаційних процесів на здоров'я населення в Україні запроваджена програма генетичного моніторингу. У ході виконання цієї програми організовано мережу державної служби генетичного моніторингу, здійснено перехід до реєстрації ВВР і спадкової патології згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб і споріднених проблем охорони здоров'я 10-го перегляду, прийнятою ВООЗ [2, 3]. Медико-генетична допомога населенню включає: заходи щодо своєчасного виявлення осіб з вродженою та спадковою патологією; проведення верифікації генетичного діагнозу з використанням методів діагностики; лікування спадкової патології; медико-генетичне консультування; пропаганду знань з питань генетики серед лікарів і населення.

Серед спадкової генетичної патології актуальними є вроджені порушення метаболізму (ВПМ). Частота їх становить більше, ніж 1 на 800. Окремі ж порушення метаболізму зустрічаються доволі рідко. Частота діагностики ВПМ, згідно з різними даними (дослідження 1969–2005 років), така: амінокислотні розлади (за винятком фенілкетонурії) – 7,6-18,7 на 100 000, фенілке-

тонурія – 7,5-8,1 на 100 000, органічні ацидемії – 3,7-12,6 на 100 000, порушення циклу сечовини – 1,9-4,5 на 100 000, хвороби накопичення глікогену – 2,3-6,8 на 100 000, лізосомні хвороби – 7,6-19,3 на 100 000, пероксисомні розлади – 3,5-7,4 на 100 000, мітохондріальні захворювання – 3,2-20,3 на 100 000, комбіновані розлади обміну жирних кислот – 1 на 9300 [4]. Порівняно з вищенаведеними показниками частоти ВПМ результати ретроспективного дослідження методом тандемної мас-спектрометрії архівних проб крові дітей, які померли на першому році життя, показали інше. Зміни рівнів амінокислот і ацилкарнітину були виявлені в 4,7 % випадках (4 з 86). В одному з них (1,2 %) діагностоване специфічне для хвороби «кленового сиропу» багаторазове підвищення концентрації лейцину, ізолейцину й валіну. Метою проведеного дослідження було обґрунтування запровадження масового скринінгу новонароджених та необхідності дослідження зразків біологічних рідин для аналізу випадків смертності немовлят [6].

Вік маніфестації клінічних симптомів ВПМ може бути різним й визначається обсягом накопичення токсичних метаболітів або дефіцитом субстратів. Захворювання, пов'язані з порушеннями обміну вуглеводів або амінокислот, порушеннями виробництва енергії, як правило, маніфестують у неонатальному періоді або в перші місяці життя і швидко прогресують та мають катастрофічний характер. Менш тяжкі варіанти цих захворювань зазвичай маніфестують в дитячому віці пізніше і частіше мають епізодичний характер перебігу. Дефекти окислення жирних кислот, глікогенози, лізосомні хвороби, що проявляються в дитячому віці неврологічними або психіатричними симптомами, часто не діагностуються до дорослого життя. Початок та тяжкість перебігу захворювань можуть провокуватись супутніми захворюваннями чи стресовими станами [1, 2, 4].

У неонатальному періоді та в перші місяці життя можуть клінічно проявлятися порушення обміну окремих амінокислот (тирозинемія, гомоцистеїнурія, метилмалонова ацидурія, лейциноз, фенілкетонурія, дефіцит орнігінтранскарбамілази), порушення вуглеводного обміну (галактоземія, хвороби накопичення глікогену), порушення окислення жирних кислот і мітохондріального обміну (дефекти окислення жирних кислот, карнітинові порушення, дефекти кетогенезу, кетолітичні дефекти), лізосомні й пероксисомні розлади, інші захворювання (дефіцит біотинідази, порушення метаболізму пуринів, піримідинів, стероїдного обміну, функцій пероксисом) [5]. Проведення неонатального скринінгу ВПМ за допомогою тандемної мас-спектрометрії визнано економічно ефективним втручанням в Австралії (дослідження 1994–2002 років). Число років життя, збережених на 100 000 новонароджених із проведеним скринінгом, становило 32,378 року, очікуване зниження смертності на 100 000 новонароджених – 0,738 випадку смерті на 100 000 новонароджених. Вартість одного випадку смерті, якому вдалося запобігти, становила \$472 913, а вартість збереженого року життя – \$10 779 [1, 4].

Вроджені порушення метаболізму (ВПМ) – група тяжких генетичних захворювань, частота яких складає біля 1-го випадку на 500 народжених. Раннє виявлення та початок лікування ВПМ запобігає розвитку тяжких ускладнень та інвалідації дітей. Оскільки клінічні прояви ВПМ в перші дні і місяці життя зазвичай відсутні, затримка або помилки в діагностиці цих захворювань при звичайному огляді новонароджених призводять до незворотних пошкоджень багатьох органів і, в першу чергу, – головного мозку (неврологічні порушення, психічний регрес, слабоумство). Діагностують ВПМ двома способами: в тяжких випадках – по клінічним проявам зазвичай в формі «катастроф неонатального періоду» та синдрому раптової дитячої смерті; по результатам біохімічного обстеження крові новонароджених (скринінгу). Масовий скринінг новонароджених з метою виявлення біохімічних маркерів ВПМ у висушених плямах крові всіх без винятку новонароджених застосовується в розвинутих країнах з 1962 року. Скринінг новонароджених – масове обстеження дітей з метою виявлення спадкових захворювань обміну (вроджених порушень метаболізму), які перешкоджають нормальному розвитку дитини, несуть ризик для життя та мають тяжкі наслідки (інвалідація). Ще 10 років тому у США в рамках регіональних програм скринінгу новонароджених виявляли 42 вроджених порушення обміну амінокислот, жирних та органічних кислот, в Канаді діагностується 28 генетичних захворювань, у Польщі – 29, в Угорщині – 15. На пострадянському просторі лідером в кількості ВПМ, що виявляються при масовому скринінгу є Росія, в деяких регіонах якої скринінг новонароджених ведеться по 16 захворюванням. На сьогоднішній день перелік ВПМ, включених до програм скринінгу новонароджених у розвинутих країнах світу, перевищує 50 нозологій (29 основних + 25 додаткових). Впровадження розширеного скринінгу новонароджених в Україні є негайним питанням, яке не вирішується протягом останніх 20 років і кожний втрачений рік збільшує кількість дітей-інвалідів щонайменше на 100 людей.

Стан діагностики ВПМ в Україні на етапі сьогодні не відповідає міжнародним стандартам. Відповідно до наказів МОЗ України, скринінг новонароджених здійснюється за 4 нозологічними формами (фенілкетонурія, вроджений гіпотиреоз, адреногенітальний синдром,

муковісцидоз). Спостерігається періодична відсутність необхідних тест-наборів реагентів для визначення біохімічних маркерів цих 4 захворювань. При проведенні досліджень використовується імунофлюориметричний метод, який вважається недостатньо продуктивним та якісним. У порівнянні, в країнах ЄС та більшості розвинутих країн світу використовується більш високопродуктивний метод тандемної мас-спектрометрії (ТМС), завдяки якому значно розширюються можливості діагностики спадкових хвороб, які можуть бути виявлені при дослідженні висушених плям крові. Перелік хвороб з використанням зазначеного методу збільшується від 29 (базова панель) до 54 нозологій та постійно розширюється. Слід зазначити, що у «Переліку рідкісних (орфанних) захворювань», для яких існують визнані методи лікування, визначено саме 54 нозології.

Впровадження скринінгу новонароджених на ВПМ має за мету удосконалення діагностики ВПМ, які виявляються у новонароджених та дітей старшого віку шляхом впровадження розширеного переліку до 29 нозологій (у подальшому – до 54) із забезпеченням відповідного рекомендованого медичного супроводу та лікування виявлених хворих. Це дозволить знизити рівень показників неонатальної, малюкової та дитячої смертності, попередити зростання інвалідності, пов'язаної з вище зазначеними станами. Зокрема, впровадження програми дозволить зменшити видатки з місцевого бюджету на утримання інвалідів з дитинства. Це підтверджено даними багатьох країн світу, згідно яких витрати на проведення розширеного скринінгу новонароджених були у 5-10 разів меншими, ніж кошти, які виділялися на утримання такої ж кількості дітей, що отримали інвалідність внаслідок відсутності скринінгу.

З огляду на високе медичне та соціальне значення напрямку програма скринінгової діагностики вроджених порушень метаболізму підтримана Національною академією медичних наук України, ДУ «ІПАГ НАМН України», ВГО «Асоціація педіатрів України» та ВГО «Асоціація неонатологів України».

Для проведення селективного скринінгу на спадкові хвороби обміну речовин (СХОП) спрямовуються діти у віці до 18 років при виявленні одного з основних критеріїв або двох та більше додаткових критеріїв.

До основних критеріїв відносяться: раптове погіршення клінічного стану дитини після періоду нормального розвитку (гостра метаболічна енцефалопатія, летаргія (кома), судоми, резистентні до антиепілептичної терапії); гепато-спленомегалія; метаболічний ацидоз; множинні переломи; дитяча смертність в родині від хвороб з подібними ознаками. Додатковими критеріями є: кардіоміопатія; гіпоглікемія; тромбоцитопенія; підвищення рівнів печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ) більш, ніж в 1,5 рази від норми; підвищення рівня креатинфосфокінази більш, ніж вдвічі від норми; зниження рівня лужної фосфатази; метаболічний алкалоз; підвищення кетонових тіл в крові/сечі; аномальний запах сечі, тіла, вушної сірки; порушення росту волосся, алопеція; резистентні до терапії судоми; кістково-суглобові аномалії; кили; часті зригування/блювота; дистонії та гіперкінези. Найбільше значення для діагностики метаболічних порушень мають значення клінічні ознаки; специфічні біохімічні ознаки (виявлення речовин, характерних для певного метаболічного дефекту в крові, сечі) та визначення ступеня активності ферменту, який приймає участь у виникненні порушень (ензимодіагностика).

До клінічних особливостей СХОР в неонатальному періоді відносяться: черепно-лицеві дизморфії, кісти нирок, респіраторні порушення, кардіоміопатія, дизритмія, судоми, гіпо/гіпертонія, незвичайний запах сечі/поту, проблема з вигодовуванням, блювота, гіпербілірубінемія неясного генезу, гіпотермія, недостатність наднирників, зміни шкіри/волосся, сонливість, раптове погіршення стану, порушення динаміки маси, патологічні рухи.

Клінічними особливостями СХОР в ранньому дитячому віці є: затримка психо-моторного стану, специфічні неврологічні ознаки, гепато/спленомегалія, кардіоміопатія, анорексія, блювота, порушення динаміки ваги, диспепсія, поява неврологічної симптоматики після інфекційного захворювання, важкий перебіг інфекційного захворювання, катаракта, зміни на очному дні, зміни волосся/шкіри, залучення дихальної системи, порушення тубулярної функції нирок, порушення функції печінки, гематологічні порушення. Клінічні особливості СХОР в інфантильному віці включають: затримку мовного розвитку, втрату набутих навичок, атаксію, екстрапірамідну недостатність, полінейропатію, судоми, стереотипії, черепно-лицеві та скелетні дизморфії, вісцеромегалію, ураження шкіри, ацетонемію, рецидивуючі порушення функції шлунково-кишкового тракту. Клінічні особливості СХОР в пізньому дитячому віці: когнітивні порушення, аномалія поведінки, скелетні та черепно-лицеві дизморфії, неврологічна симптоматика, сплутаність свідомості та коми, інсультподібні епізоди, прогресуючий птоз, офтальмоплегія, прогресуюча параплегія, прогресуюча втрата зору та слуху, прогресуюча

периферична полінейропатія.

3 січня 2019 року в м. Чернівцях розпочато впровадження програми розширеного скринінгу новонароджених на ВПМ. Реалізація програми дозволить: 1) збільшити до 29 кількість тяжких ВПМ, які діагностуються у новонароджених та піддаються лікуванню; 2) знизити рівень дитячої і, відповідно, загальної інвалідності населення; 3) знизити показники дитячої смертності; 4) покращити існуючу систему документообігу, що супроводжує процес скринінгу новонароджених, реєстрації та обліку хворих на ВПМ за рахунок впровадження сучасних інформаційних технологій та логістики із контрольованим зворотнім зв'язком; 5) скоротити бюджетні витрати на утримання і лікування інвалідів.

Отже, раннє виявлення ВПМ забезпечує швидке втручання (повторне тестування, діагностичні методи, адекватне своєчасне лікування), зниження захворюваності та смертності (прогресування цих захворювань може бути зупинено або загальмовано), планування сім'ї (інформування батьків про можливі проблеми, рекомендації пренатальних досліджень), а також може надати інформацію про реальну структуру причин неонатальної та малюкової інвалідності та смертності.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Байдакова ГВ, Антоненко АВ, Голихіна ТА, Матулович СА, Амеліна СС, Куцев СИ. Ретроспективна діагностика наследственных болезней обмена методом тандемной масс-спектрометрии. Современные проблемы науки и образования [Интернет]. 2013[цитировано 2019 Мар 26];2 Доступно на: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=8953>
2. Запорожан ВМ, Руденко ІВ. Природжені вади розвитку з позицій епігенетики. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2009;71(1):92-6.
3. Журило ІП, Фоменко СА, Иващенко ТИ, Перунський ВП, Иващенко ОВ, Шкиренко АЮ, и др. Анализ структуры отдельных врожденных пороков развития у новорожденных в Донецкой области. Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. 2012;2(1):31-6.
4. Мавропуло ТК. Вроджені порушення метаболізму у новонароджених – необхідність скринінгу. Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. 2014;4(4):97-102.
5. Гречаніна ОЯ, Моїсеєнко РО, Гречаніна ЮБ, Лісняк СВ. Метаболічні хвороби. (Методичні рекомендації). Ультразвукова перинатальна діагностика. 2005;19:108-26.
6. Mak SM, 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.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Л. В. Мельничук, И. В. Ластивка, А.С. Годованец

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»
(г. Черновцы, Украина)

Резюме

Статья посвящена одному из наиболее неблагоприятных показателей в комплексе характеристик здоровья населения – показателю детской инвалидности. Уровень детской инвалидности в регионе за последние годы вырос с 20,53 до 23,8 % в 2018 году. Эффективная профилактика детской инвалидности и смертности должна

NEW DIAGNOSTIC POSSIBILITIES AND TREATMENT OF CHILDREN WITH CONGENITAL METABOLIC DISORDERS

L. V. Melnychuk, I. V. Lastivca, O.S. Godovanets

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

The article is devoted to one of the most unfavorable indicators in the complex of characteristics of public health - the indicator of childhood disability. The rate of childhood disability in the region in recent years has increased from 20.53 to 23.8 % in 2018. Effective prevention of childhood disability and mortality should begin in the neonatal period. One of the

начинаться в неонатальном периоде. Одной из причин инвалидности детей есть врождённые нарушения метаболизма. Раннее выявление и начало лечения врождённых нарушений метаболизма предупреждает развитие тяжёлых осложнений и инвалидизации детей. Скрининг новорождённых – массовое обследование детей с целью выявления наследственных заболеваний обмена (врождённых нарушений метаболизма), которые нарушают нормальное развитие ребёнка, несут риски для жизни и имеют тяжёлые последствия. В Украине скрининг новорождённых проводится за 4 нозологическими формами – фенилкетонурия, гипотиреоз, муковисцидоз, адреногенитальный синдром. Внедрение скрининга новорождённых на врождённые нарушения метаболизма имеет цель усовершенствование диагностики путём расширения списка до 29 нозологий с обеспечением медицинского сопровождения и лечения выявленных больных. Это позволит снизить уровень показателей неонатальной, младенческой и детской смертности, предупредить рост инвалидности, связанной с выше упомянутыми состояниями. Внедрение программы позволит уменьшить затраты местного бюджета на лечение инвалидов детства.

Ключевые слова: врождённые нарушения метаболизма; скрининг; новорождённый; инвалидность.

Контактна інформація:

Мельничук Лариса Василівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри сімейної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», головний педіатр Управління охорони здоров'я м. Чернівці.

Контактна адреса: Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон: +38(050) 5192814

E-mail: lora@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9954-745X>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-6949-2017>

Контактная информация:

Мельничук Лариса Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры семейной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», главный педиатр Управления охраны здоровья г. Черновцы.

Контактный адрес: Театральная площадь, 2, Черновцы, 58002, Украина.

Контактный телефон: +38(050) 5192814.

E-mail: lora@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9954-745X>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-6949-2017>

Contact Information:

Melnychuk Larisa – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Family Medicine Department of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chief Pediatrician of Health Department Chernivtsi.

Contact address: Theatre sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

Phone: +38(050) 5192814.

E-mail: lora@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9954-745X>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-6949-2017>

causes of childhood disability is congenital metabolic disorders. Early detection and initiation of congenital metabolic disorders prevents the development of severe complications and the disability in children. Newborn screening – a massive examination of children for detecting hereditary metabolic diseases (congenital metabolic disorders) that impede normal child development, are life-threatening and have hard consequences. In Ukraine, screening of newborns is carried out in 4 nosological forms – phenylketonuria, hypothyroidism, cystic fibrosis, adrenogenital syndrome. The introduction of neonatal screening for congenital metabolic disorders aims to improve diagnosis by implementing an expanded list of 29 nosologies that provide of medical care and treatment of detected patients. This will reduce the level of neonatal, infant and child mortality, prevent the growth of disability associated with the above-mentioned conditions. Implementation of the program will reduce the expends of the local budget for the treatment of children with disability.

Key words: Congenital Metabolic Disorders; Screening; Newborn; Disability.