

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

УДК: 616-056 76-008-053.31-07
DOI: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2

*Т.К. Знаменська¹, О.В. Воробйова¹,
І.Е. Кузнєцов², І.В. Ластівка³,
І.Г. Самойленко⁴, В.В. Кривошеєва⁴,
А.В. Крємезна², Т.В. Голота¹, О.С. Лисенко⁵*

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ
СПАДКОВИХ ХВОРОБ ОБМІНУ РЕЧОВИН
ПРИ ПОЗИТИВНИХ РЕЗУЛЬТАТАХ
РОЗШИРЕНОГО НЕОНАТАЛЬНОГО
СКРИНІНГУ

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)¹
Клініко-діагностичний центр «Фармбіотест»
(м. Рубіжне, Україна)²
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
(м. Чернівці, Україна)³
Донецький національний медичний університет
(м. Лиман, Україна)⁴
КНП «Лисичанська багатoproфільна лікарня»
(м. Лисичанськ, Україна)⁵

Резюме. В структурі дитячої захворюваності та смертності в Україні вагоме місце посідають спадкові хвороби обміну речовин (СХОР). Це орфанні захворювання, що виникають внаслідок генетичних дефектів ферментів, які забезпечують метаболізм амінокислот, вуглеводів, органічних та жирних кислот. Клінічні ознаки СХОР неспецифічні, вони можуть перебігати під маскою інших, більш поширених, соматичних хвороб, що затримує встановлення правильного діагнозу. З метою раннього виявлення новонароджених зі СХОР впроваджені розширений неонатальний скринінг – біохімічне дослідження висушених на фільтрувальному папері плям крові з п'яти новонароджених. В плямах вимірюється вміст маркерних речовин, що накопичуються у крові при генетично обумовлених дефектах певних ферментів. Для новонароджених зі СХОР встановлення вірного діагнозу у стислі терміни є важливим, з огляду на стрімке накопичення токсичних продуктів і незворотні пошкодження внутрішніх органів та головного мозку.

Мета роботи. Систематизувати інформацію про клінічні прояви, анамнестичні, загально клінічні і лабораторні дані та результати інструментальних обстежень для проведення уточнюючої та диференційної діагностики СХОР, а також розробити та впровадити медичну форму для збору позначених даних, яка використовується міждисциплінарною командою лікарів-метаболістів при інтерпретації результатів уточнюючих досліджень новонароджених із підозрою на СХОР.

Матеріали та методи дослідження. З урахуванням усіх важливих ланок діагностичного пошуку, авторами цієї статті було розроблено форму CHECKLIST, що представляє собою перелік послідовної інформації, необхідної для уточнюючої діагностики СХОР. Для заповнення форми необхідно провести прості рутинні лабораторні тести: вимірювання газів крові, розрахунок аніонної різниці, визначення вмісту електролітів, глюкози, лактату та аміаку в крові, загальний аналіз сечі, які є доступними та розширюють можливості діагностичного пошуку.

Висновки. Широке впровадження запропонованої форми, надасть можливість прискорити етап диференційної діагностики, звузити діагностичний пошук та спрямувати пацієнта в спеціалізовану лабораторію для діагностики спадкових хвороб обміну речовин. Рання діагностика та своєчасно розпочате специфічне лікування надасть можливість значно покращити якість життя хворого, знизити рівень інвалідності та дитячої смертності.

Ключові слова: спадкові хвороби обміну речовин; розширений неонатальний скринінг; уточнююча діагностика; CHECKLIST.

Актуальність

В структурі дитячої захворюваності та смертності в Україні вагоме місце посідають спадкові хвороби обміну речовин (СХОР), або природжені порушення метаболізму. Це – орфанні захворювання, що виникають внаслідок генетичних дефектів ферментів, які забезпечують метаболізм амінокислот, вуглеводів, органічних та жирних кислот. Клінічні ознаки СХОР неспецифічні. Вони можуть перебігати під маскою інших, більш поширених,

соматичних хвороб. Біля 70% природжених порушень метаболізму мають гостру маніфестацію, проте, в неонатальному періоді такі стани, як сепсис, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, серцева недостатність можуть маскувати наявність метаболічного порушення, що затримує встановлення правильного діагнозу. Низька настороженість лікарів стосовно першочергового виключення спадкової патології заважає вчасно запідозрити у пацієнта рідкісне захворювання [1].

У зв'язку з великою різноманітністю та подібністю до неспадкових хвороб (фенокопії), діагностика СХОР є достатньо складним і трудомістким процесом, та потребує певного часу. Звісно, що встановлення вірного діагнозу у стислі терміни є важливим при будь-якій патології і в будь-якому віці, але для новонароджених зі СХОР час початку лікування має вирішальне значення, з огляду на стрімке накопичення токсичних продуктів і незворотні пошкодження внутрішніх органів та головного мозку. З метою раннього виявлення новонароджених зі СХОР, у розвинутих країнах світу більше півстоліття тому був впроваджений неонатальний скринінг – біохімічне дослідження висушених на фільтрувальному папері плям крові з п'яти новонароджених і вимірювання вмісту маркерних речовин, що накопичуються у крові при генетично обумовлених дефектах певних ферментів.

В 60-ті роки минулого століття неонатальний скринінг включав діагностику лише декількох СХОР, що було пов'язано з недосконалістю лабораторних методів, які дозволяли вимірювати вміст лише однієї речовини у зразку крові. У 2000-ні роки з впровадженням у практику неонатального скринінгу високопродуктивного аналітичного методу – тандемної мас-спектрометрії, з'явилася можливість вимірювати вміст декількох десятків і навіть сотень речовин в одному зразку крові, що кардинально збільшило потенціал цієї медичної процедури та призвело до значного розширення переліку СХОР, які діагностуються. Розпочалася ера розширеного скринінгу новонароджених (РСН). Сьогодні до базової панелі РСН, яка була рекомендована Американською колегією медичної генетики й геноміки для впровадження у національну програму неонатального скринінгу у 2006 році, входить біля 30 нозологій. Ще понад 30 СХОР були віднесені до додаткової панелі РСН з метою поступового впровадження у повсякденну неонатологічну практику. Станом на сьогодні загальна кількість СХОР, для яких визначені біохімічні маркери, розроблені діагностичні алгоритми та ефективні підходи до лікування, сягає 60, і цей перелік постійно розширюється. При цьому незмінними лишаються фундаментальні принципи неонатального скринінгу: (i) пріоритет інтересів дитини зі СХОР і, відповідно до цього, – (ii) виявлення біохімічних ознак захворювання до клінічної маніфестації при обстеженні усіх без винятку новонароджених на 2-3 день життя [2].

У практичній діяльності іноді приходиться стикатися з хибним сприйняттям лікарями розширеного скринінгу новонароджених як складної діагностичної процедури, що має виконуватися лише дітям з певними відхиленнями. Таке бачення суперечить кінцевій меті неонатального скринінгу як такого. Популяційний скринінг (просіювання) – це перший етап профілактичного обстеження практично здорових новонароджених з метою виявлення прихованих спадкових захворювань, на відміну від селективних обстежень, коли діти з відхиленнями вже відібрані за результатами попередніх оглядів та обстежень. Мета популяційного скринінгу – виявлення спадкової хвороби до її клінічного прояву, оскільки у важких випадках перший епізод метаболічної декомпенсації у ново-

народженої дитини (метаболічний кризовий стан) може стати останнім. Кінцева мета скринінгу – скорочення дитячої смертності та інвалідності за умов ранньої діагностики та своєчасного патогенетичного лікування. Очікувана частота виявлення СХОР при проведенні розширеного скринінгу новонароджених не перевищує 1%, що цілком відповідає стандартам проведення скринінгу щодо всіх інших соціально значущих захворювань [3].

20-річний досвід виконання розширеного неонатального скринінгу у провідних країнах світу свідчить, що це обстеження є єдиним дієвим інструментом досимптомного виявлення СХОР. Своєчасна діагностика та розпочате специфічне лікування надає можливість контролювати перебіг захворювання, знизити ризик можливих ускладнень, що дозволяє не тільки покращити якість життя хворого і уникнути інвалідності, але надає хворій дитині можливість повноцінного розвитку та самореалізації [3].

Мета роботи

Систематизувати інформацію про клінічні прояви, анамнестичні, загально клінічні та лабораторні дані і результати інструментальних обстежень для проведення уточнюючої та диференційної діагностики СХОР, а також розробити та впровадити медичну форму для збору позначених даних, яка використовується міждисциплінарною командою лікарів-метаболістів при інтерпретації результатів уточнюючих досліджень новонароджених із підозрою на СХОР.

Матеріали та методи дослідження

З урахуванням усіх важливих ланок діагностичного пошуку, авторами цієї статті було розроблено форму CHECKLIST, що представляє собою перелік послідовної інформації, необхідної для уточнюючої діагностики СХОР.

Результати досліджень та їх обговорення

Для заповнення форми необхідно провести прості рутинні лабораторні тести: вимірювання газів крові, розрахунок аніонної різниці, визначення вмісту електролітів, глюкози, лактату та аміаку в крові, загальний аналіз сечі, які є доступними та розширюють можливості діагностичного пошуку.

Етапи неонатального скринінгу. СХОР виникають внаслідок комбінації дефектних генів, які дитина отримує від здорових батьків-носіїв таких генів. Це випадковий процес, який неможливо передбачити, тобто жодна родина не застрахована від народження дитини зі СХОР. З огляду на це, неонатальний скринінг передбачає 2 етапи: перший етап є масовим, оскільки його виконують усім без винятку новонародженим, другий – вибіркового (приблизно 1-2% малюків) [8]. Мета першого етапу – «відсіяти» новонароджених з позитивними результатами (відхиленнями вмісту маркерних речовин від референтних рівнів), тобто з підозрою на СХОР. Він передбачає універсальну процедуру відбору та дослідження висушених на фільтрувальному папері плям крові, що відібрані з п'яти доношених новонароджених на 48-72 годині життя та на 7-11 добу життя - у передчасно народжених. Мета другого (уточнюючого) етапу – про-

аналізувати повторно відібрані біологічні зразки і обстежити малюків з підозрою на СХОР іншими методами з метою «відсіювання» хибно позитивних результатів (зняття підозри) або підтвердження діагнозу. Другий етап вимагає індивідуального підходу та включає комплекс додаткових обстежень: загально клінічні лабораторні тести, газовий хромато-мас-спектральний аналіз зразків сечі, високоефективну рідинну хроматографію зразків крові та ліквору, визначення активності ферментів та молекулярно-генетичні дослідження [4, 5].

Розширений скринінг новонароджених в Україні. В нашій країні неонатальний скринінг з метою виявлення новонароджених з окремими хворобами обміну речовин було розпочато біля 25 років тому. Протягом майже десятиріч виявлялося лише 2 захворювання – фенілкетонурія та вроджений гіпотиреоз; в останні декілька років перелік було розширено до 4 захворювань. При цьому, «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 (Наказ МОЗ № 2664 від 24.12.2019). Слід констатувати, що в цьому суспільно значущому питанні наша країна лишилася на позиціях країн Європи 25-річної давнини. Наслідки такого становища є очевидними: рівень смертності дітей віком до 1 року складає 7,8 на 1000, що перевищує середній показник країн ЄС майже у 2,5 рази, а рівень ранньої неонатальної смертності перевищує показники країн ЄС у 6,5 разів [6].

З метою вирішення цього питання ТОВ «КДЦ «Фармбіотест», ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М.Лук'янової НАМН України» та ВГО «Асоціація неонатологів України» було ініційовано «Програму удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей старшого віку в Україні» (Baby Screen) [7]. Мета Програми – розширення до 31 нозології переліку СХОР, які виявляються у новонароджених та дітей старшого віку, забезпечення своєчасного медичного супроводу та лікування виявлених хворих. Сфери відповідальності виконавців цієї Програми чітко розподілені: ТОВ «КДЦ «Фармбіотест»

забезпечує визначення молекулярних маркерів СХОР сучасними високопродуктивними методами тандемною мас-спектрометрії, газової та рідинної хроматографії, виконує повний спектр лабораторних досліджень на першому (масовому) етапі виявлення новонароджених з підозрою на СХОР, а також на етапі уточнюючих досліджень. ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» забезпечує медичний супровід та лікування хворих, ВГО «Асоціація неонатологів України» – розповсюдження наукової інформації про важливість раннього виявлення і початку лікування СХОР. Детальна інформація про Програму розміщена на сайті <https://baby-screen.com.ua>.

Перший досвід виконання цієї Програми свідчить про недостатню інформованість і настороженість лікарів стосовно СХОР. Найбільші труднощі виникають в ситуації, коли новонароджену дитину з підозрою на СХОР неможливо швидко транспортувати до ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» для проведення додаткових обстежень і уточнюючих лабораторних досліджень, як передбачено «маршрутом пацієнта». В такому випадку на допомогу лікуючому лікарю приходять міждисциплінарна команда лікарів-метаболістів Програми Baby Screen з практичними рекомендаціями стосовно першочергових дій та процедур, які регламентовані міжнародними та національними діагностичними алгоритмами [6, 7].

Систематизація даних для диференційної діагностики СХОР. При проведенні диференційної діагностики між СХОР та важкими соматичними патологіями доцільне впровадження систематизації клінічних проявів, анамнестичних, загально клінічних лабораторних та інструментальних даних. З метою оптимізації дій лікуючого лікаря та прискорення збору необхідних даних Програмою Baby Screen передбачено відповідну форму у вигляді CHECKLIST, який представлено в таблиці 1. Зазначена форма заповнюється лікуючим лікарем та надсилається у лабораторію разом із біоматеріалом для проведення високоспецифічної уточнюючої діагностики. Нижче наведені коментарі стосовно окремих пунктів CHECKLIST та відповідні пояснення щодо можливих проявів СХОР.

Таблиця 1

Направлення на уточнюючу лабораторну діагностику

ПІБ пацієнта(дитини) _____
 Вік _____ Дата народження _____ Дата візиту _____
 ПІБ матері (дівооче прізвище матері) _____
 Місце проживання _____
 Попередній діагноз _____
 Ким скерований пацієнт _____

АНАМНЕЗ:

Родинний (стан здоров'я батьків/вік, наявність спадкових хвороб серед найближчих родичів, відомості про попередні вагітності, чим завершилися, випадки смерті дітей): _____
 Антенатальний (від якої вагітності/перебіг вагітності): _____
 Інтранатальний (перебіг пологів) _____ термін гестації _____
 Причини передчасних пологів _____
 Вага при народженні _____ Оцінка за шкалою Апгар _____
 Новонароджена дитина: без симптомів _____ симптоми з'явилися: на _____ добу життя
 Загальний стан дитини (на момент заповнення форми) _____
 Лікування (вказати наявність інфузійної терапії та гемотрансфузії) _____
 Характер вигодовування: _____

ДІАГНОСТИКА:

Результати первинних досліджень: _____

МАТЕРІАЛ, ПРИКЛАДЕНИЙ ДО КАРТИ:

- сухі краплі крові на папері
- сеча
- плазма
- сироватка
- кров, зібрана в пробірку з EDTA (для молекулярних досліджень)

Увага! При наявності інфузійної терапії у дитини, для забору біоматеріалу на обстеження рекомендовано призупинити введення внутрішньовенних інфузій протягом 3 годин до забору.

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ

Порушення м'язевого тону	так/ні	примітка	діарея	так/ні	примітка
кома	так/ні		гепатомегалія	так/ні	
тремор	так/ні		кардіомегалія	так/ні	
судоми	так/ні		кардіоміопатія	так/ні	
блювота/ зригування	так/ні		порушення серцевого ритму	так/ні	
динаміка ваги	Позитивна негативна відсутня		набряки/ пастозність(обличчя, тулуба, кінцівок)	так/ні	
Інші симптоми коментарі					

ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ

ЗАГАЛЬНИЙ АНАЛІЗ КРОВІ

Показник/дата			
Еритроцити			
Hb			
Ht			
Тромбоцити			
Лейкоцити			
Нейтрофіли	Міелоцити		
	Метаміелоцити		
	Паличкоядерні		
	Сегментоядерні		
Еозинофіли			
Базофіли			
Лімфоцити			
Моноцити			
Додаткові обстеження			

ЗАГАЛЬНИЙ АНАЛІЗ СЕЧІ

Показник/Дата			
pH			
pCO ₂			
pO ₂			
HCO ₃ ⁻			
Base Excess (BE)			
Аніонна різниця (AP): [Na ⁺] - ([Cl ⁻] + [HCO ₃ ⁻])			

ЕЛЕКТРОЛІТИ

Показник/Дата			
K ⁺			
Na ⁺			
Ca ⁺⁺			
Cl ⁻			
P ³⁺			

БІОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ КРОВІ

Показник/Дата			
Глюкоза			
Білірубін загальний			
Білірубін прямий			
АЛТ			
АСТ			
Лактатдегідрогеназа			
Креатинфосфокіназа			
Лужна фосфатаза			
ГГТП			
Білок загальний			
Креатинін			
Сечовина			
Амоній			
Додаткові обстеження			

Дата:.....
Підпис лікаря:.....
Контактний телефон:.....

Встановлення будь-якого діагнозу, у тому числі з групи СХОР, розпочинається зі збору анамнезу:

- анамнез життя: місце проживання, наявність професійних шкідливих умов, екологічна обстановка, близькосторіднений шлюб, стан здоров'я сибсів, смерть попередніх дітей з нез'ясованих причин, випадки синдрому раптової смерті, наявність раніше діагностованих спадкових хвороб (в тому числі у близьких родичів);

- акушерсько-гінекологічний анамнез: наявність спонтанних викиднів (особливо на ранніх термінах), мертвонароджень, народжень дітей із вродженими вадами розвитку та спадковими захворюваннями, тривалий попередній період безпліддя. Додатково оцінюється перинатальний анамнез, з урахуванням різних факторів ризику: перебіг даної вагітності (перенесені захворювання, періоди гіпертермії, медичні втручання, прийом лікарських препаратів, вплив тератогенних і мутагенних чинників на ембріон і плід тощо);

- ускладнення, що виникли під час вагітності: нестримне блювання, збільшення печінки, підвищення активності трансаміназ, гіпербілірубінемія, жирова дистрофія печінки, водянка плоду (можуть реєструватися при некетоцичній гіпергліцинемії, пероксисомних розладах, порушеннях обміну жирних кислот у плоду). Затримка внутрішньоутробного розвитку плоду, дизморфії, гепатолієнальний синдром, неімунна водянка плоду також можуть бути пов'язані з метаболічними захворюваннями.

Слід пам'ятати, що відсутність обтяженого сімейного анамнезу не виключає ризик народження дитини з генетично детермінованим порушенням метаболізму, оскільки тип успадкування більшості захворювань – аутосомно-рецесивний [8].

СХОР, зазвичай, не вдається встановити при рутинному лікарському огляді через відсутність специфічних клінічних симптомів. Серед метаболічних захворювань деякі хвороби з групи органічних ацидемій, дефектів циклу сечовини, порушень обміну амінокислот можуть маніфестувати гострою метаболічною енцефалопатією. Симптоми зазначених патологій є результатом токсичної дії дериватів на ЦНС та на інші внутрішні органи. Для дітей зі СХОР характерна наявність безсимптомного світлого проміжку, який може тривати від декількох годин до декількох місяців. Найбільш частими провокуючими чинниками метаболічного кризу є стани, які супроводжуються посиленням катаболічних процесів (інфекції, епізоди голодування, зневоднення, оперативні втручання, травми, вакцинація) або перенавантаженням білками чи вуглеводами [9].

Клінічна картина характеризується неспецифічними ознаками та раптовим погіршенням загального стану дитини.

Симптомокомплекс "млявої дитини" є типовим для спадкових аномалій метаболізму. Він включає генералізовану м'язову гіпотонію, зниження загальної рухової активності та сухожильних рефлексів, гіпермобільність суглобів. Пізніше відмічаються затримка моторного розвитку, м'язова гіпотонія, яка, зазвичай, змінюється на м'язову дистонію та спастичність [10].

Дихальні порушення нерідко зустрічаються при СХОР. Гіперпное та апное спостерігають-

ся при відсутності захворювань легень, серця та респіраторного дистрес-синдрому. Їх виникнення пов'язане з впливом токсичних продуктів метаболізму на дихальний центр або з вторинним метаболічним ацидозом [11].

Особливо характерні для гіперамоніємії, органічних ацидемій та порушень окислення жирних кислот порушення з боку шлунково-кишкового тракту (зригування, блювота, синдром мальабсорбції, рідше діарея), які призводять до уповільнення приросту маси тіла дитини [12].

Маркерами природжених порушень метаболізму є судомні, які рефрактерні до звичайних протисудомних препаратів, та можуть починатися ще пренатально. Найбільш часто зустрічаються міоклонії та мінімальні судомні напади (мимовільні рухи в області обличчя або кінцівок: насильницьке відкривання очей або моргання, тонічна девіація очних яблук, жувальні та ковтальні рухи, смоктання тощо) [13]. Судомний синдром відмічається при порушеннях циклу сечовини та метаболізму амінокислот, органічних ацидемій, гангліозидозах, порушеннях метаболізму пірувату, пероксисомних розладах, мітохондріальних порушеннях, дефіциті біотинідази, гліцинової енцефалопатії, дефіциті кофактора молібдена. При даних патологіях простежується прогресуюче погіршення клінічних, нейросонографічних та електроенцефалографічних (ЕЕГ) ознак. Незважаючи на переважне ураження нервової системи при СХОР, в неонатальному періоді при захворюваннях, спричинених порушенням метаболізму, також можуть відмічатися зміни з боку інших органів та систем (дивись таблицю 2) [14].

Треба зазначити, що гепатоспленомегалія в поєднанні з неврологічною симптоматикою з високою ймовірністю свідчить про можливу наявність СХОР.

Для деяких СХОР характерна поява незвичайного запаху біологічних рідин пацієнта. Специфічний запах сиру або спітнелих ніг від сечі є діагностичною ознакою ізовалеріанової ацидемії та множинного дефіциту ацил-CoA-дегідрогенази. При дефіциті біотинідази, синтетази голокарбоксілаз - запах котячої сечі, при лейцинозі характерна поява солодкуватого запаху «кленового сиропу» від сечі та вушної сірки. У пацієнтів з тирозинемією та гіперметіонінемією відмічається капустяний запах шкіри (як прояв печінкової недостатності) [10, 15].

Ознаки системної запальної відповіді (картина сепсису з негативними культурами крові) можуть відмічатися при галактоземії, органічних ацидемій, розладах циклу сечовини, вродженій гіперплазії надниркових залоз. У немовлят із галактоземією часто розвивається сепсис, викликаний кишковою паличкою. Відсутність позитивної динаміки, незважаючи на проведену симптоматичну терапію, може свідчити на користь СХОР [16, 17].

З метою виключення помилок при постановці діагнозу поряд із простими та доступними лабораторними дослідженнями крові та сечі необхідно проводити аналіз газового складу крові з визначенням аніонної різниці, вимірювати вміст електrolітів, глюкози, лактату та аміаку. Порушення лабораторних показників, які можуть відмічатися при СХОР, наведені в таблиці 3.

Таблиця 2

Екстраневрологічні прояви СХОР у неонатальному періоді

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

Таблиця 3

Зміни лабораторних показників в крові та сечі при окремих СХОР

Зміни лабораторних показників	Спадкові хвороби обміну речовин
В КРОВІ: Нейтропенія, зниження тромбоцитів	Органічні ацидурії (пропіонова, ізовалеріанова та метилмалонова ацидемії), GSD I (хвороба накопичення глікогену I типу), дефекти дихального ланцюга
Гемолітична анемія	G6PD (недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази)
Метаболічний ацидоз із підвищеною аніонною різницею	Органічні ацидурії (пропіонова, ізовалеріанова, метилмалонова ацидемії, недостатність 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА ліази), Порушення окиснення жирних кислот, зокрема, дефіцит коротко-, середньо- та довголанцюгових дегідрогеназ жирних кислот, дефіцит карнітину), дефіцит піруваткарбоксилази, мітохондріальні захворювання, вторинний лактатацидоз, дефіцит біотинідази
Метаболічний ацидоз із нормальною аніонною різницею	Галактоземія, тирозинемія
Респіраторний алкалоз	Порушення орнітинового циклу
Підвищення амінокислот в плазмі крові	Хвороба кленового сиропу - підвищення лейцину, ізoleyцину, валіну, органічні ацидемії - підвищення гліцину, тирозинемія - підвищення тирозину, метіоніну, при аргінінемії, арінінсукцинатній ацидемії – підвищення цитрулліну, при гіперамоніемії – підвищення глутаміну, при лактат-ацидозі – підвищення аланіну
Кетотична гіперглікемія	Порушення обміну пропіонатів
Кетотична гіперглікемія	Порушення обміну пропіонатів
Кетотична гіпоглікемія	Органічні ацидурії (пропіонова, ізовалеріанова, метилмалонова ацидемії), недостатність коротколанцюгових ацилКоА дегідрогеназ жирних кислот
Гіпокетотична гіпоглікемія	Дефіцит коротко-, середньо- та довголанцюгових дегідрогеназ жирних кислот, дефіцит карнітину

Амоніємія	Порушення орнітинового циклу, органічні ацидурії, порушення окиснення жирних кислот недостатність піруватдегідрогенази
Підвищення креатинфосфокінази	Порушення окиснення жирних кислот
Підвищення сечової кислоти	GSD I (хвороба накопичення глікогену тип I)
Зниження сечової кислоти	Порушення біосинтезу молібденового білкового кофактора
Профіль ацилкарнітинів в плазмі	Органічні ацидурії, порушення окиснення жирних кислот
Вільний/загальний карнітин	Органічні ацидурії, порушення окиснення жирних кислот
В СЕЧІ: Органічні кислоти	Органічні ацидурії, порушення окиснення жирних кислот, дефекти дихального ланцюга, недостатність піруватдегідрогенази
Олігосахариди, мукополісахариди	Лізосомні хвороби накопичення

Слід окремо зупинитися на порушеннях кислотно-основного стану (КОС) та рівня електролітів крові, які виникають у стадії декомпенсації таких захворювань, як асфіксія при народженні, респіраторний дистрес-синдром, ранній неонатальний сепсис, а також спадкові порушення обміну речовин (органічні ацидемії, тирозинемії, галактоземії, порушення циклу сечовини, дефекти окиснення жирних кислот та інші). Від причини основного захворювання буде залежати подальша тактика лікування. Найбільш частим порушенням КОС у новонароджених є метаболічний ацидоз (МА). Диференційований діагностичний пошук причин МА значно полегшує розрахунок та інтерпретацію відхилень аніонної різниці (АР). Величина АР лежить в основі поділу на ацидоз із нормальним показником АР (≈ 12 мЕкв/л; так званий гіперхлоремічний, який розвивається внаслідок втрати лугів) та ацидоз із збільшеним АР і нормальною хлоремією (лактатний, ацетоацетовий, кетоацидоз).

Значення АР ґрунтується на законі електронейтральності, який полягає в тому, що сума позитивних зарядів (катіонів) у будь-якому водному середовищі повинна дорівнювати сумі негативних зарядів (аніонів). У клінічній практиці, зазвичай, вимірюється обмежена група іонів крові: Na^+ , Cl^- , HCO_3^- . Решта іонів, до яких відносяться білки, PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , органічні кислоти, Ca^{2+} , Mg^{2+} і K^+ , – вимірюються не завжди і складають групу так званих невимірюваних іонів. Аніонна різниця розраховується наступним чином: $\text{AP} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$ та відображає певну перевагу вмісту невимірюваних аніонів над невимірюваними катіонами, яка в нормі дорівнює 3-11 ммоль/л. Збільшення АР в більшості випадків свідчить про накопичення органічних кислот в крові, що характерно для лакто- та/або кетоацидозу. Зазвичай, АР в межах 15–20 ммоль/л спостерігається при кетоацидозі, тоді як підвищення АР понад 30 ммоль/л вказує на розвиток лактат-ацидозу. Зменшення аніонної різниці в плазмі крові на 5–6 ммоль/л виникає при гіпоальбумінемії, гіпонатріємії. При метаболічному ацидозі та нормальній аніонній різниці важких метаболічних порушень зазвичай не відмічається. Цей стан може бути обумовлений нирковою недостатністю, надмірним введенням хлоридів, діареєю та нирковим тубулярним некрозом. Висока аніонна різниця свідчить про можливість порушень

КОС, в основі яких лежить лактатацидоз, кетоацидоз, гостра ниркова недостатність, надлишок амінокислот при парентеральному харчуванні та отруєння саліцилатами, метанолом, етиленгліколем. Метаболічний ацидоз майже завжди частково компенсується посиленням вентиляції легень, внаслідок чого знижується pCO_2 , а співвідношення HCO_3^- до pCO_2 та рН в межах нормальних значень [18].

При ураженнях центральної нервової системи та захворюваннях легень швидка компенсація неможлива, розвивається тяжкий змішаний ацидоз, концентрація бікарбонатів у плазмі майже не змінюється, проте рН крові значно знижується. Надалі включаються ниркові механізми компенсації – посилена екскреція іонів водню, однак даний механізм не ефективний в ранній неонатальний період.

При неадекватній оксигенації традиційною ознакою анаеробного гліколізу є накопичення молочної кислоти. Більша частина лактату метаболізується печінкою, частина поглинається серцевим м'язом, нормативні значення лактату у новонароджених коливаються в межах 0,7-2,1 ммоль/л. Розвиток тяжкого лактат-ацидозу – загрозна прогностична ознака.

Оскільки метаболічний ацидоз з підвищеною АР є характерною ознакою групи життєво небезпечних спадкових порушень обміну речовин, діагностичний процес слід розпочинати саме з їх виключення з переліку вірогідних причин порушення кислотно-основного стану [19].

Координація дій лікарів і прискорення діагностики СХОР. Діагностика спадкових хвороб обміну речовин – складна медична задача, оскільки прояви цих захворювань не відрізняються від більшості інших захворювань новонароджених. Лише тяжкі форми окремих хвороб обміну мають чіткі ознаки, які виявляються при огляді дитини лікарем. Друге важливе питання – це обмежений час. Встановити діагноз та розпочати лікування слід якомога раніше, поки накопичення токсичних продуктів обміну в організмі немовляти не спричинило незворотних ушкоджень внутрішніх органів та головного мозку. У важких випадках – при низькій або нульовій залишковій активності певних ферментів, накопичення токсичних продуктів порушеного обміну речовин в організмі новонародженої дитини з початком вигодовування відбувається дуже швидко, що, зазвичай, призводить до розви-

тку метаболічних декомпенсованих станів. Практика свідчить, що для таких дітей перший епізод метаболічної декомпенсації часто стає останнім. При несвоєчасному виявленні хвороб обміну, коли клінічні прояви стануть очевидними, розпочинати лікування буде вже пізно. В цьому сенсі доцільно звернутися до оцінки ефективності програми розширеного неонатального скринінгу у США, яку спочатку визначають у загальній кількості збережених балів IQ, а лише потім – у збережених коштах на утримання інвалідів [20].

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

Диференційна діагностика між СХОП у новонароджених та важкими соматичними патологіями потребує систематизації анамнестичних даних, клінічних проявів, даних загально клінічних лабораторних та інструментальних досліджень. Перший досвід виконання розширеного неонатального скринінгу в Україні в рамках Програми Baby Screen свідчить про те, що використання форми CHECKLIST дозволяє оптимізувати дії лікуючого лікаря та прискорення збору необхідних даних. Проведення більшості рутинних лабораторних аналізів позначених у CHECKLIST, таких як визначення рівня глюкози, електролітів, лактату, клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визна-

чення активності ключових ферментів у крові та ін., зазвичай, не викликає труднощів. Більш складна ситуація з аналізами газів крові, розрахунком аніонної різниці та вимірюванням вмісту амонію, які виконуються лише у частині клініко-діагностичних лабораторій, однак важливо розуміти, що до форми CHECKLIST включені лише ті дані, які необхідні для об'єктивної оцінки стану дитини фахівцями міждисциплінарної команди лікарів-метаболістів Програми Baby Screen і, відповідно, належної інтерпретації масиву біохімічних даних при дослідженні зразків сечі та крові малюка методами газової хроматографії-мас-спектрометрії та рідинної хроматографії. Від повноти та швидкості надання інформації, яка наведена у формі CHECKLIST, а також від якості відбору зразків біологічного матеріалу залежить загальний об'єм уточнюючих досліджень і терміни завершення діагностичного пошуку.

В окремих випадках, при відсутності клінічних проявів, але за наявності певних (патогномонічних) відхилень у результатах аналізу сухих плям крові, для збереження життя малюка слід негайно розпочати специфічне лікування до виконання розгорнутих загально-клінічних обстежень та отримання результатів уточнюючої діагностики, що виконується паралельно з лікуванням такої дитини.

Скорочення часу, витраченого на виявлення та уточнюючу діагностику СХОП, має важливе значення для хворої дитини в кожному випадку отримання позитивних результатів розширеного скринінгу новонароджених. Рання діагностика та своєчасно розпочате специфічне лікування надасть можливість контролювати перебіг хвороби, знизити ризик та важкість можливих ускладнень, що, в свою чергу, значно покращить якість життя хворого, знизить рівень інвалідності та дитячої смертності. Скоротити цей час можливо лише за умов взаєморозуміння та скоординованої співпраці між лікуючим лікарем та фахівцями міждисциплінарної команди лікарів-метаболістів [21].

Література

1. Agana M, Frueh J, Kamboj M, Patel DR, Kanungo S. Common metabolic disorder (Inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice. *Ann Transt Med* [Internet]. 2018[cited 2020 Feb 5]6(24):469. Available from: <http://atm.amegroups.com/article/view/23102/22204>
2. 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
3. Антипкін ЮГ, Волосовец ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО, Виговська ОВ, та ін. Стан здоров'я дитячого населення - майбутнє країни (частина 2). *Здоров'я ребенка*. 2018;13(2):142-52.
4. Про затвердження Протоколу медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною. Наказ МОЗ України від 04.04.2005р. № 152 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2005 [цитовано 2020 Бер 1]. Доступно: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ11104.html
5. Наказ МОЗ України від 24.12.2019 р. «Про затвердження Змін до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування». Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0035-20>
6. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Дубініна ТЮ. Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров'я новонароджених та дітей України. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2017;7(4):5-12. doi: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.1.
7. Антипкін ЮГ, Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Дженчако ОО. Практичні кроки по удосконаленню діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених та дітей старшого віку в Україні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019;9(1):5-15. doi: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.1
8. Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Disease. Diagnosis and treatment*. 6th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2016. 658p.
9. Yoon HJ, Kim JH, Jeon TY, Yoo SY, Eo H. Devastating metabolic brain disorders of newborns and young infants. *Radiographics*. 2014;34(5):1257-72. doi: 10.1148/rg.345130095.

10. Темин ПА, Казанцева ЛЗ, редактор. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2001. 432с. Николаева ЕА. Наследственные болезни обмена аминокислот, сопровождающиеся нарушением нервно-психического развития. С.9-52.
11. Khalaf SM, El-Tellawy MM, Refat NH, Abd El-Aal AM. Detection of some metabolic disorders in suspected neonates admitted at Assiut University Children Hospital. Egypt J Med Hum Genet [Internet]. 2019[cited 2020 Feb 20];20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s43042-019-0030-5#citeas> doi:10.1186/s43042-019-0030-5.
12. Santra S., Morris A., Chakrapani A., Murphy E., Batten W., Dixon M., Simmons S. British Inherited Metabolic Diseases Group. Emergency Guidelines. Online: <http://www.bimdg.org.uk/site/guidelines-enbs.asp?t=1>.
13. Parisi E, Nicotera A, Alagna A, Di Rosa C. Neonatal Seizures and Inborn Errors of Metabolism: An Update. Int J Pediatr Neonat Care [Internet]. 2015[cited 2020 Feb 12];1:111. Available from: <https://www.graphyonline.com/archives/IJPN/2015/IJPN-111/index.php?page=abstract>. doi: 10.15344/2455-2364/2015/111
14. Yoon HJ, Kim JH, Jeon TY, Yoo SY, Eo H. Devastating metabolic brain disorders of newborns and young infants. Radiographics. 2014;34(5):1257-72. doi: 10.1148/rg.345130095.
15. Bower A, Imbard A, Benoist JF, Pichard S, Rigal O, Baud O, et al. Diagnostic contribution of metabolic workup for neonatal inherited metabolic disorders in the absence of expanded newborn screening. Sci Rep [Internet]. 2019[cited 2020 Mar 10];9(1):14098. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-50518-0> doi: 10.1038/s41598-019-50518-0.
16. Cerone J, Rios A. Galactosemia. Pediatr Rev. 2019;40(1):24-7; doi: 10.1542/pir.2018-0150
17. Broomfield A, Brain C, Grunewald S. Galactosaemia: diagnosis, management and long-term outcome. Paediatr Child Health. 2015;25(3):113-8. doi:10.1016/j.paed.2014.12.007.
18. Guerrero RB, Salazar D, Tanpaiboon P. Laboratory diagnostic approaches in metabolic disorders. Ann Transl Med [Internet]. 2018[cited 2020 Feb 12];6(24):470. Available from: <http://atm.amegroups.com/article/view/22705/22205>. doi: 10.21037/atm.2018.11.05.
19. Berend K. Diagnostic Use of Base Excess in Acid-Base Disorders. N Engl J Med. 2018;378:1419-28. doi: 10.1056/NEJMra1711860.
20. ACMG ACT Sheets and Algorithms [Internet]. American College of Medical Genetics; 2001[cited 2018 Oct 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55832/>
21. 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.
22. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Антипкін ЮГ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Кузнецов ІЕ, та ін. Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих метаболічних декомпенсованих станів у новонароджених із спадковими хворобами обміну. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(3):64-73.

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ
НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ
ПРИ ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ РЕЗУЛЬТАТЕ РАСШИРЕННОГО
НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА**

*Т.К. Знаменская¹, О.В. Воробьева¹, И.Э. Кузнецов²,
И. В. Ластивка³, И.Г. Самойленко⁴, В.В. Кривошеева⁴,
А.В. Кремезная², Т.В. Голота¹, А.С. Лысенко⁵*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии имени академика О.М. Лукьяновой
НАМН Украины» (г. Киев, Украина)¹,
Клинико-диагностический центр «Фармбиотест»
(г. Рубежное, Украина)²,
Высшее государственное учебного учреждения
Украины «Буковинский государственный
медицинский университет» (г.Черновцы, Украина)³
Донецкий национальный медицинский
университет (г. Лиман, Украина)⁴,
КНП «Лисичанская многопрофильная больница»
(г. Лисичанск, Украина)⁵

Резюме. В структуре детской заболеваемости и смертности в Украине важное место занимают наследственные болезни обмена веществ (НБОВ). Это орфанные заболевания, которые возникают вследствие генетических дефектов ферментов, что обеспечивают метаболизм аминокислот, углеводов, органических и жирных кислот. Клинические признаки НБОВ неспецифические: они могут протекать под маской других, более распространенных, соматических болезней, что задерживает установление правильного диагноза. С целью раннего выявления новорожденных с НБОВ внедрен расширенный неонатальный скрининг - биохимическое исследование высушенных на фильтровальной бумаге пятен крови из пятки новорожденных. В пятнах изменяется содержание маркерных веществ, которые накапливаются в крови при генетически обусловленных дефектах определенных ферментов. Для новорожденных с НБОВ установление верного диагноза в сжатые сроки

**OPTIMIZATION OF THE DIAGNOSTICS
OF INHERITED METABOLIC DISORDERS
WITH A POSITIVE RESULT OF EXTENDED
NEWBORN SCREENING**

*T.K. Znamenska¹, O.V. Vorobiova¹, I.E. Kuznecov²,
I.V. Lastivka³, I.H. Samoylenko⁴, V.V. Kryvosheieva⁴,
A.V. Kremezna², T.V. Holota¹, O.S. Lysenko⁵*

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology
named after academician O.M. Lukyanova of the
NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)¹
Clinic-Diagnostic Center "Pharmbioest"
(Rubizhne, Ukraine)²
Higher State Educational Establishment of Ukraine
«Bukovinian State Medical University»
(Chernivtsi, Ukraine)³
Donetsk National Medical University
(Lyman, Ukraine)⁴
CNC "Lysychansk multi-field hospital"
(Lysychansk, Ukraine)⁵

Summary. Inherited metabolic disorders (IMDs) occupy a significant place in the structure of childhood morbidity and mortality in Ukraine. IMDs are the orphan diseases caused by genetic defects of enzymes that catalyze the chemical reactions in the metabolism of amino acids, carbohydrates, organic and fatty acids. The clinical signs of IMDs are nonspecific: they can occur under different guises of another more common somatic diseases, that makes more difficult and extending terms of a correct diagnosis establishing. Expanded neonatal screening (biochemical analysis of capillary blood samples taken from the heel of a newborn and dried on filter paper) proved to be an effective instrument of early IMDs detection. The content of marker substances accumulating in the blood in case of genetic defects of certain enzymes is measured in the dried blood spots. Prompt establishing of a correct diagnosis is key important for affected newborns in a view of rapid accumulation of toxic metabolites that lead to irreversible

является важным, учитывая стремительное накопление токсических продуктов и необратимые повреждения внутренних органов и головного мозга.

Цель работы. Систематизация информации о клинических проявлениях, анамнестических, обще клинических лабораторных данных и результатах инструментальных обследований для проведения уточняющей и дифференциальной диагностики НБОВ. Внедрение соответствующей формы для сбора обозначенных данных, которая может использоваться междисциплинарной командой врачей-метаболистов при интерпретации результатов уточняющих исследований новорожденных с подозрением на НБОВ.

Материалы. С учетом всех важных звеньев диагностического поиска, авторами этой статьи была разработана форма CHECKLIST, которая представляет собой перечень последовательной информации, необходимой для уточняющей диагностики СХОП. Для заполнения формы необходимо провести простые рутинные лабораторные тесты: измерение газов крови, расчет анионной разницы, определение содержания электролитов, глюкозы, лактата и аммиака в крови, общий анализ мочи, которые доступны и расширяют возможности диагностического поиска.

Выводы. Широкое внедрение предложенной формы, позволит ускорить этап дифференциальной диагностики, сузить диагностический поиск и направить пациента в специализированную лабораторию для диагностики наследственных болезней обмена веществ. Ранняя диагностика и своевременно начатое специфическое лечение позволит значительно улучшить качество жизни больного, снизить уровень инвалидности и детской смертности.

Ключевые слова: наследственные болезни обмена веществ; расширенный неонатальный скрининг; уточняющая диагностика; CHECKLIST.

Контактна інформація:

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

Контактна адреса: вул. Платона Майбороди, 8, м.Київ, 04050, Україна

Контактний телефон: +380674038120

e-mail: tkznamenska@gmail.com

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Контактная информация:

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

Контактный адрес: ул. Платона Майбороды, 4, г. Киев, 04050, Украина.

Контактный телефон: +380674038120

e-mail: tkznamenska@gmail.com

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

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, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kiev, Ukraine)

Contact address: P. Mayborody str., 8, Kyiv, 01011, Ukraine.

Contact phone: +380674038120

E-mail: tkznamenska@gmail.com

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>