

УДК: 616-084+543.51

ВРОДЖЕНІ ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ -
НЕОБХІДНІСТЬ СКРИНІНГУ

Т.К. Маєропуло

ДЗ «Дніпропетровська медична
академія МОЗ України»
(м. Дніпропетровськ, Україна)

Ключові слова: вроджені порушення метаболізму, новонароджені, діагноз, неонатальний скринінг.

Резюме. Вроджені порушення метаболізму (ВПМ) - фенотипично і генетично гетерогенна група захворювань. На сьогоднішній день відомі більш ніж 1000 різних ВПМ. Кумулятивна частота їх складає понад 1 на 800 народжених. ВПМ складають групу спадкових захворювань, які викликають значну неонатальну захворюваність і смертність. Клінічні прояви їх мінливі, що ускладнює діагностичний процес. Раннє виявлення та відповідне лікування допоможе запобігти розвитку ускладнень. Однак, високий індекс клінічної підозри не є достатнім для зниження показників захворюваності та смертності. В останнє десятиліття, у зв'язку з появою методики тандемної мас-спектрометрії, розширений скринінг новонароджених став обов'язковою стратегією суспільної охорони здоров'я в більшості країн. Лабораторні досягнення дають можливість проведення неонатального скринінгу при багатьох ВПМ. Раннє виявлення вроджених порушень метаболізму забезпечує можливість швидкого втручання (повторне тестування, діагностичні методи, адекватне своєчасне лікування), зниження захворюваності та смертності (прогресування ВПМ може бути зупинено або загальмовано), вирішення питань планування сім'ї (інформування батьків про можливі проблеми, рекомендації щодо пренатальних досліджень).

Вроджені порушення метаболізму (ВПМ) - фенотипично і генетично гетерогенна група захворювань. На сьогоднішній день визначені більш ніж 1000 різних ВПМ. Кумулятивна частота їх становить понад 1 на 800 [1, 2, 3]. Окремі ж порушення метаболізму зустрічаються доволі рідко. Частота діагностики ВПМ згідно різних даних (дослідження 1969-2005 рр.): амінокислотні розлади (за винятком фенілкетонурії) - 7,6-18,7 на 100000, фенілкетонурія - 7,5-8,1 на 100000, органічні ацидемії - 3,7-12,6 на 100000, захворювання циклу сечовини - 1,9-4,5 на 100000, хвороби накопичення глікогену - 2,3-6,8 на 100000, лізосомні хвороби - 7,6-19,3 на 100000, пероксисомні розлади - 3,5-7,4 на 100000, мітохондріальні захворювання - 3,2-20,3 на 100000, комбіновані розлади обміну жирних кислот 1 на 9300 [3, 4, 5].

На противагу до вище наведених показників, частота ВПМ за результатами ретроспективного дослідження архівних проб крові дітей методом тандемної мас-спектрометрії, які померли на першому році життя, показали інше. Зміни рівнів амінокислот і ацилкарнітину були виявлені у 4,7% випадках (4 з 86). В одному з них (1,2%) діагностовано специфічне для хвороби кленового сиропу багаторазове підвищення концентрації лейцину, ізoleyцину і валіну. Клінічна картина і виявлення мутації в першому екзоні гена VCKDHB (с.98delG) в гетерозиготному стані підтвердили діагноз лейцинозу. До речі, метою проведеного дослідження було обґрунтування запровадження масового скринінгу новонароджених та необхідності дослідження зразків біологічних рідин для аналізу випадків малюкової смертності [6].

Вік маніфестації клінічних симптомів ВПМ може

бути різним і визначається обсягом накопичення токсичних метаболітів або дефіцитом субстратів. Захворювання, пов'язані з порушеннями обміну вуглеводів або амінокислот, порушеннями продукування енергії, як правило, маніфестують в неонатальному періоді або в перші місяці життя і швидко прогресують та мають катастрофічний характер. Менш тяжкі варіанти цих захворювань зазвичай маніфестують пізніше в дитячому віці і частіше мають епізодичний характер перебігу. Дефекти окиснення жирних кислот, глікогенози, лізосомні хвороби, які 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 [7, 8, 9].

У неонатальному періоді та в перші місяці життя можуть клінічно проявлятися порушення обміну окремих амінокислот (тирозинемія, гомоцистинурія, метилмалонова ацидурія, лейциноз, фенілкетонурія, дефіцит орнітинтранскарбамілази), порушення вуглеводного обміну (галактоземія, хвороби накопичення глікогену), порушення окиснення жирних кислот і мітохондріального обміну (дефекти окиснення жирних кислот, карнітинові порушення, дефекти кетогенезу, кетолітичні дефекти), лізосомні і пероксисомні розлади, інші захворювання (дефіцит біотинідази, порушення метаболізму пуринів, піримідинів, стероїдного обміну, функцій пероксисом) [8, 10, 11, 12].

Взагалі, ВПМ у неонатальному періоді діагностують двома способами: при клінічній маніфестації («катастрофи неонатального періоду» чи менш тяжкий перебіг захворювання) або на підставі результа-

тів скринінгу при безсимптомному перебігу в немовлят [7, 8].

Стосовно першого діагностичного алгоритму. Клінічні прояви ВПМ неспецифічні і мінливі, що ускладнює діагностичний процес і потребує високого індексу клінічної підозри та поетапного клініко-лабораторного діагностичного підходу [1, 2]. На користь ВПМ говорять наступні анамнестичні дані: єдинокровність батьків (більшість ВПМ є аутосомно-рецесивними), стан здоров'я сибсів (метаболічні захворювання або нез'ясовані затримки розвитку), ВПМ у родині протягом двох поколінь, викидні, неочікувана смерть дітей в родині у неонатальному періоді або синдром раптової смерті братів та сестер чи родичів-чоловіків матері. При цьому негативний сімейний анамнез не виключає ВПМ [7, 11-15].

Симптоми ВПМ зазвичай маніфестують у новонароджених від нормальної вагітності після періоду «удаваного здоров'я». Світлий проміжок може тривати кілька годин, кілька днів або навіть більше і закінчується після епізоду посилення катаболічних процесів (інфекція, голодування, зневоднення) або навантаження білками чи вуглеводами. З іншого боку, відсутність світлого проміжку не виключає ВПМ. Погіршення стану може бути катастрофічним (дихальні розлади, млявість, кровотеча, судоми, коматозний стан), навіть раптова смерть неясної етіології. Найбільш поширені причини «катастроф неонатального періоду» - органічні ацидемії, гіперамоніємія, тирозинемія, галактоземія, дефекти циклу сечовини, дефекти окиснення жирних кислот [7, 12, 16, 17, 18]. Супутні захворювання можуть утруднити діагностику спадкових хвороб обміну речовин.

Розвиток критичного стану демонструють більш серйозно постраждалі діти. Асфіксія новонароджених, РДС можуть обумовити розвиток стресу, який призводить до маніфестації ВПМ. При легкій формі захворювання симптоми можуть зникнути, потім повторитись через декілька днів або тижнів. Індекс високої клінічної підозри у новонароджених відносно ВПМ включає необхідність розгляду можливості метаболічної патології при будь-якому критичному стані новонароджених, особливо при тяжкій неонатальній енцефалопатії, незрозумілій кардіоміопатії, стійкій гіпоглікемії, підвищенні активності печінкових ферментів з коагулопатією, метаболічному ацидозі зі збільшеною аніонною різницею, кетоацидозі [7, 12, 4, 16, 17]. Якщо ВПМ з якихось причин не встановлюють, дитина буде мати діагноз гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, внутрішньошлункового крововилив, сепсису, серцевої недостатності, кишкової непрохідності тощо [7, 12, 16, 17].

Ознаки системної запальної відповіді (картина сепсису з негативними культурами крові) може відмічатись при галактоземії, органічних ацидеміях, розладах циклу мочевины, вродженій гіперплазії надниркових залоз. Нейтропенія діагностується при органічній ацидемії, але й при сепсисі також наявні нейтропенія/лейкопенія. Сепсис, викликаний кишковою паличкою, часто розвивається у немовлят з галактоземією (у цих випадках й жовтяницю також відносять виключно до сепсису). Доношені діти без факторів ризику сепсису, у яких все ж діагностовані можливі симптоми сепсису, порушення обміну ре-

човин можуть бути майже з тією ж частотою, що й сепсис. Негативний результат лабораторного обстеження новонародженого не виключає діагноз хвороби обміну речовин [12, 16, 17, 19]. Інші приклади набутих станів, які можуть ускладнити діагностику ВПМ - легенева кровотеча, первинний респіраторний алкалоз при дефектах циклу сечовини [12, 16].

Більшість ВПМ з гострим перебігом можуть мати такі первинні метаболічні відхилення: метаболічний ацидоз, зазвичай з підвищеною аніонною різницею (риса органічних ацидемії), гіпоглікемія (серед дітей з гіпоглікемією 28% мали раніше не діагностовані дефекти окиснення жирних кислот або ендокринні розлади), гіперамоніємія. Гострий перебіг ВПМ буде супроводжуватись неврологічними порушеннями (затримка розвитку, особливо з регресом), судоми (міоклонічні або поліморфні), стійкі до протисудомної терапії; глухота, сліпота, інсульт або рухові розлади), ураження печінки (гепатоспленомегалія, холестаза, печінкова недостатність/ цироз), гіпоглікемія; ураження серця (кардіоміопатія дилатаційна або гіпертрофічна, аритмії), ураження нирок (збільшені нирки з мікроцистами, ниркова недостатність, тубулярна дисфункція, гіпофосфатемія), м'язів (периферійна м'язова слабкість, міоглобінурія), очей (катаракта, помутніння рогівки, дислокації кришталіка, аномалії сітківки, офтальмоплегія, косогляд), зміна розмірів і форми голови (макроцефалія, високий лоб, збільшення джерельця, грубі риси обличчя, великі щелепи, маленьке підборіддя, великі вуха) [2, 7, 12, 16, 20, 21, 22].

Первинні симптоми ВПМ, обумовлені появою значної кількості токсичних метаболітів порушеного білкового та вуглеводного обміну, які накопичуються після початку годування, включають: порушення годувань, блювоту, діарею та/або зневоднення, нестабільність температури, тахіпное, апное, брадикардію, порушення перфузії, дратівливість, зміни м'язового тону, судоми, порушення свідомості. Більшість порушень вуглеводного і білкового обміну не супроводжуються дисморфічними змінами в неонатальний період [2, 7, 12, 16, 20, 21, 22].

При ВПМ, які супроводжується енергодефіцитом, симптоми зазвичай розвиваються протягом 24 годин після народження, можуть бути вже й при народженні. Новонароджені з ВПМ, які призводять до дефектів у продукції й використанні енергії (лізосомні та пероксисомні порушення, можливо мітохондріальні розлади) часто мають риси дисморфозу: вади розвитку скелету, ураження очей (катаракта при галактоземії може бути виявлена в перший день життя), серця (кардіомегалія можлива при дефектах окиснення жирних кислот, глютаровій аміноацидурії 2 типу, хворобі Помпе, мітохондріальних розладах, системному дефіциті карнітину), органомегалія і важка гіпотонія, характерні запахи (запах кленового сиропу - при лейцинозі, вареної капусти - при тирозинемії тощо) [2, 7, 12, 16, 20, 21, 22]. Ознаки дисморфогенезу характерні для пероксисомних розладів (при синдромі Зельвегера - збільшення джерельця, високий, опуклий лоб, гіпопластичні надбрівні дуги, епікант, плоска спинка носа), дефіциту піруватдегідрогенази (епікант, аномалія носа), мітохондріальних порушень (епікант, плоска спинка носа), глютарової ацидурії, тип II (макроцефалія, високий лоб, плоска спинка

носа, вушні аномалії, гіпоспадія), мевалонової ацидурії (великі розміри тім'ячка, високий лоб, гіпертелоризм, епікант, низько посажені вуха) тощо [16, 17].

Первинна лабораторна оцінка зазвичай включає: загальний аналіз крові для виявлення нейтропенії, анемії та тромбоцитопенії, рівень електролітів сироватки, бікарбонату і КЛС, рівні азоту сечовини крові та креатиніну, білірубину, трансаміназ, протромбіновий час, активованій частковий тромбoplastиновий час, рівень аміаку, глюкози крові, рН сечі, кетони сечі, відновлювальні речовини.

Додаткові дослідження включають: рентгенографію грудної клітки, ехокардіографію, НСГ, ехографію внутрішніх органів, «септичний скринінг», у тому числі, дослідження ліквору. Може бути необхідним гістологічне дослідження уражених тканин, аналіз ферментів або аналіз ДНК лейкоцитів, еритроцитів, фібробластів шкіри, печінки.

Вторинні дослідження включають: кількісне визначення амінокислот і ацилкарнітину, органічних кислот, ацилгліцину та/або оротової кислоти сечі, рівні лактату і пірувату сироватки, лактат, піруват, органічні кислоти, нейротрансмітери ліквору та/або конкретні метаболіти (забір сечі і ліквору одночасно з заборою плазми) [7, 17, 23, 24].

Якщо дитина померла, зразки плазми, сироватки, сечі, і, можливо, ліквору, шкіри, вибрані зразки органів повинні бути зібрані і заморожені. Зберігаються фотографії та рентгенограми.

Значення лабораторних показників у межах норми можуть бути тимчасовими і не виключають ВПМ. Дослідження, можливо, буде потрібно повторити ще раз при інших епізодах хвороби [7, 12, 17].

Скринінг новонароджених на метаболічні захворювання існує вже 37 років. У 1962 році Р. Маккріді та Р. Гатрі організували збір бланків з фільтрувального паперу з сухими плямами крові від кожного новонародженого у штаті Массачусеттс і тестували їх на фенілкетонурію. Наприкінці 1960-х років рутинне тестування новонароджених на ФКУ було поширене майже на всі штати і деякі країни Європи. У рамках багатьох програм було розпочато тестування і на інші спадкові дефекти, такі як галактоземія, хвороба із запахом кленового сиропу, гомоцистинурія. У середині 1970-х років до зразків крові по Гатрі були адаптовані радіоімунологічний метод дослідження тироксину (Т4) для діагностики вродженого гіпотиреозу, а в даний час - дослідження 17-гидроксипрогестерону для діагностики вродженої гіперлазії надирників, ферментативний аналіз для визначення дефіциту біотинідази та ін. [7, 12, 17].

В останнє десятиліття, у зв'язку з появою тандемної мас-спектрометрії, розширений скринінг новонароджених став обов'язковою стратегією суспільної охорони здоров'я у більшості країн світу. У 1990 році Девід Міллінгтон запропонував використовувати аналіз із сухих плям крові для скринінгу новонароджених. Подвійна мас-спектрометрія була основним двигуном, який забезпечив значний прогрес програм скринінгу новонароджених в останні роки. Технологія забезпечує одночасне виявлення більш ніж 30 різних порушень обміну речовин в одному зразку. Чутливість і специфічність цього методу до 99% і 99,995%, відповідно, для більшості роз-

ладів амінокислот, органічних ацидемій і дефектів окислення жирних кислот [2, 25, 26].

Проведення неонатального скринінгу ВПМ за допомогою тандемної мас-спектрометрії визнано економічно ефективним втручанням в Австралії (дослідження 1994-2002 рр.). Число років життя, збережених на 100 000 новонароджених з проведеним скринінгом склало 32,378 років, очікуване зниження смертності на 100000 новонароджених - 0,738 випадків смерті на 100000 новонароджених. Вартість одного відверненого випадку смерті становила 472913 \$, а вартість збереженого року життя - 10779 \$ [27].

Загальні вимоги стосовно доцільності неонатального скринінгу ВПМ наступні: 1. Хвороба може бути пропущеною клінічно. 2. Досить висока частота патології в популяції. 3. Затримка в діагностиці буде викликати незворотні пошкодження. 4. Існує простий і досить надійний тест.

5. Лікування або втручання покращує прогноз захворювання, виявленого на ранній стадії [7, 12, 28, 29, 30].

Список розладів, що включені до програми скринінгу у світі, значно варіює залежно від юридичних вимог до програм тестування, поширеності тих чи інших захворювань в популяції, політичного тиску, наявності ресурсів для проведення тестування, а також залежить від підсумків лікування виявлених хворих (з 2011 року Сполучені Штати проводять обстеження на 54 розлади, Німеччина - на 12, Україна - на 4, Сполучене Королівство Великобританія - тільки на 2, Франція і Гонконг проводять скринінг новонароджених тільки для виявлення одного захворювання (ФКУ та вроджений гіпотиреоз, відповідно) [5].

Поява технології масспектрометрії дозволила значно прискорити визначення кількості ацилкарнітину і амінокислоти в одному зразку крові. Це збільшило число розладів, які можуть бути виявлені за допомогою скринінгу новонароджених. Недостатність середньоланцюгової ацил-КоА-дегідрогенази (MCADD), яка є причиною ряду випадків синдрому раптової смерті немовлят, була одним з перших розладів, доданих до аналізу. У скринінгу, прийнятому в США, новонароджених тестують на всі можливі види розладів обміну жирних кислот, у той час як інші країни проводять скринінг тільки для деяких з них. Впровадження раннього тестування на виявлення порушень обміну жирних кислот відбилося на зниженні рівня захворюваності та смертності, пов'язаних з такими розладами. Австралійське дослідження показало зниження на 74% випадків важких метаболічних розладів і смерті серед осіб, виявлених під час скринінгу новонароджених, тих, які мають MCADD порівняно з тими, хто такий тест не проходив. Результати досліджень, проведені в Нідерландах і Великобританії, виявили поліпшення результатів і скорочення коштів на лікування дітей, захворювання у яких були визначені перш ніж проявилися клінічно [5, 28, 32, 33, 34].

Багато країн проводять скринінг новонароджених із включенням від 29 до 50 ВПМ, більшість з яких діагностують за допомогою тандемної мас-спектрометрії. Хибнонегативні висновки можуть бути результатом занадто раннього скринінгу, прийому ліків, переливання крові, методики збору проб і дослідження. На кожен істинно позитивний

результат скринінгу можуть припадати 12-60 хибно-позитивних результатів, у залежності від виду вродженої помилки метаболізму [12, 17, 35]. Протидія цьому - використання додаткових молекулярно-генетичних досліджень, повторне тестування, використання лабораторних стандартів якості та протоколів відбору проб для скринінгу. Наприклад, відомо, що помилково-позитивні результати скринінгу частіше спостерігаються у відділеннях інтенсивної терапії. Переривання парентерального харчування на 3 години до забору матеріалів для скринінгу, згідно даних дослідження, приводить до зниження на 74% помилково-позитивних результатів. Еталон – менше 0,3% хибно позитивних результатів та позитивна прогностична цінність більше 20% [34, 35, 44].

На жаль, державне фінансування не може забезпечити включення повного спектру досліджень у державні програми неонатального скринінгу [34, 35]. Але наявність початкових діагностичних ознак клінічної підозри стосовно ВПМ вимагає проведення саме розширеного обстеження.

Дослідження вроджених порушень метаболізму BabyScreening діагностує 18 порушень амінокислотного обміну (ферментний аналіз використовується для виявлення галактоземії та недостатності біотинідази), 12 порушень обміну жирних кислот, 18 розладів метаболізму органічних кислот, гіпотиреозидизм (радіоімунологічні дослідження, муковісцидоз (молекулярно-генетичні методи), радіоімунологічні дослідження гормонів щитовидної залози для діагностики вродженого гіпотиреозу, 17-гидроксипрогестерону - для діагностики вродженої гіперплазії кори надниркових залоз. Молекулярно-генетичні методи використовуються для діагностики муковісцидозу та важких комбінованих імунодефіцитів [5, 29].

На теперішній час переваги проведення розширеного неонатального скринінгу є більш або менш очевидними. Найвагомішою з них є можливість виявлення ВПМ, при яких розроблено лікування і раннє втручання сприяє поліпшенню прогнозу. Це ВПМ, при яких відбувається поступове накопичення метаболітів, які є токсичними для новонароджених, оскільки ключовий фермент метаболічного шляху відсутній [22, 35, 34].

Але для частини ВПМ, які виявляються за допомогою скринінгу, ефективне лікування на теперішній час відсутнє (наприклад, порушення окиснення жирних кислот). Але у цьому випадку важливим є той факт, що рано поставлений діагноз позбавляє сім'ю від довгих і важких діагностичних процедур у майбутньому. Сім'я може пройти медико-генетичне обстеження з можливістю пренатальної діагностики при наступних вагітностях. Рання діагностика таких станів, можливо, з'явиться стимулом для розробки лікування подібних хвороб.

Як приклад, вище наведена інформація щодо новонароджених з недостатністю середньоланцюгової ацил-КоА-дегідрогенази. Це один із найбільш поширених дефектів мітохондріального β -окиснення, і ясно, що ретельне уникнення голоду є на диво простим методом лікування, який може бути життєво необхідним у деяких немовлят. Без ранньої діагностики та лікування дефект призводить до нападів гіпоглікемії, судом і коми, які можуть виникати у стані

натще при тривалих інтервалах між годуваннями. У перші роки життя ризик смерті у подібній ситуації становить 20%. Рання діагностика дозволяє інформувати сім'ю щодо неприпустимості виникнення гіпоглікемії, необхідності ритмічного харчування, збалансування дієти тощо. Слід зауважити, що частота даної патології у деяких популяціях складає до 1 на 10000 народжень [5, 28, 32-35, 37, 38].

У Нідерландах було проведено клінічне та епідеміологічне дослідження населення і визначені 155 пацієнтів (з 110 сімей), які народилися до 2003 року і мали дефіцит MCAD. Більшість дітей мали гострі прояви маніфестації патології (22% померли). З 27 дітей, які померли, у 9 діагноз був поставлений тільки після народження пробанда. Згідно даних досліджень дітей з дефіцитом MCAD, проведених в Австралії, померли 6 з 37 немовлят, яким не проводився скринінг (21% від тих дітей, які мали клінічні прояви). Серед дітей, які пройшли скринінг, померла тільки 1 дитина, 3 дітей мали епізоди декомпенсації [32-35].

Опрошені батьки дітей з підозрою на ВПМ вважають, що точне знання діагнозу дитини, навіть при відсутності відповідного лікування, дозволить мати можливість використання експериментальних методів лікування, попередити зайві діагностичні втручання, дозволить здійснити фінансове планування, прогнозувати потребу в догляді дитини [37, 38].

Цілком ймовірно, що з поширенням неонатального скринінгу розширяться межі рекомендацій стосовно відомих ефективних методів лікування. Прикладом є надзвичайно хороші результати дуже ранньої трансплантації кісткового мозку у немовлят з важким комбінованим імунодефіцитом (раннє лікування дітей з хворобою Краббе, визначеної на підставі сімейного анамнезу, за допомогою трансплантації пуповинної крові від неспоріднених донорів). Показана ефективність фермент-замісної терапії хвороби Помпе. На підставі цього ставиться питання щодо доцільності скринінгу лізосомних хвороб накопичення, пероксисомальних розладів [37, 39, 40].

Обговорюється можливість скринінгу для захворювань, які виходять за рамки традиційної області скринінгу новонароджених. Це захворювання, для яких не розроблені спеціальні дієти, або фермент-замісна терапія, або трансплантація стовбурових клітин, але при яких інші зусилля, такі як раннє втручання, може поліпшити кінцеві результати. Кращим прикладом є синдром ламкої X-хромосоми. Раннє введення спеціальних програм втручання цілком може виявитися надзвичайно цінним у довгостроковій перспективі [37].

Наявність результатів метаболічного скринінгу може внести зміни до програми вакцинації, незважаючи на те, що відсутні рекомендації щодо проведення вакцинації у дітей з НПМ. Але деякі ВПМ із супутніми порушеннями функції імунної системи або з тенденцією до швидкої декомпенсації вимагають обережності та ретельного спостереження після щеплення. Наприклад, при спадковій інфантильній тирозинемії (тирозинемія I типу) пацієнти можуть отримувати заплановані щеплення тільки при лікуванні NTBC (2-(2-нітро-4-трифторметил бензоїл)-1,3-циклогександіон). При вродженій гіперамоніемії співвідношення ризик/користь вирішується на

користь щеплення, але це повинно проводитись під пильним спостереженням та увагою до будь-якого підвищення температури чи анорексії. Глутарова ацидемія I типу може спричинити розвиток гострої енцефалопатії та метаболічного дизбалансу після хвороби, інфекції, можливо, після імунізації.

Жива ослаблена вакцина грипу, як і інші живі вакцини, протипоказана дітям з метаболічними розладами, які пов'язані зі значним імунодефіцитом (наприклад, дефіцит біотинідази) [41, 42, 43].

Тож, раннє виявлення вроджених порушень метаболізму забезпечує швидке втручання (повторне тестування, діагностичні методи, адекватне своєчасне лікування), зниження захворюваності та смертності (прогресування подібних хвороб може бути зупинено або загальмовано), планування сім'ї (інформування батьків стосовно ймовірних проблем, рекомендації щодо пренатальних досліджень), а також може надати інформацію про реальну структуру причин неонатальної та малюкової інвалідності та смертності [45].

Література

1. Гречанина О.Я. Метаболічні хвороби / О.Я. Гречанина, Р.О. Моїсєнко // Ультразвукова перинатальна діагностика.–2005. – №19. – С.108-126.
2. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update / С.М.Маk, Н.С.Лее, А.У.Схан [et al.] // Crit.Rev. Clin. Lab. Sci.– 2013.–Vol.50(6).–P.142-62.
3. Inborn errors of metabolism: review and data from a tertiary care center / А.Н.Рао, J.Кавіта, М.Коч // Indian Journal of Clinical Biochemistry.– 2009.–Vol.24 (3).– P. 215-222.
4. Applegarth DA. Incidence of Inborn errors of metabolism in British Columbia / DA. Applegarth, JR. Toone, RB. Lowry // Pedia.–2000.– Vol.105(1).– P.10.
5. The incidence of inherited metabolic disorders in the west midlands UK / S. Sanderson, A. Green, MA. Preece [et al.] // Arch. Dis. Child.– 2006.– Vol.1(11). –P.869-99.
6. Ретроспективная диагностика наследственных болезней обмена методом тандемной масс-спектрометрии [Электронный ресурс] / Г.В. Байдакова, А.В. Антоненко, Т.А. Голихина [и др.] // Современные проблемы науки и образования.–Режим доступа: <http://www.science-education.ru/pdf/2013/2/380.pdf>
7. Mohamed S. Recognition and diagnostic approach to acute metabolic disorders in the neonatal period / S.Mohamed // Sudan J. Paediatr.– 2011.– Vol.11(1).– P. 20-28.
8. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: An overview / JM. Saudubray, MC. Nassogne, P. Lonlay [et al.] // Semin. Neonatol.– 2002.– Vol.7.– P. 3-5.
9. Al-Hassnan Z N. Genetic Disorders among Arab Populations / Z N. Al-Hassnan, N.Sakati.– [2nd ed.].– Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2010.– P.531-574.
10. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease / CR. Scriver, AL. Beaudet, WS. Sly [et al.].– [8th ed.].– New York: McGraw-Hill, 2001.
11. Clarke J.T.R. A clinical guide to inherited metabolic diseases / Clarke J.T.R.– [2nd ed.].– Cambridge; Cambridge; University Press, 2002.
12. Електронний ресурс.–Режим доступу: <http://babyscreening.com.ua/how/>
13. Burton BK. Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A Guide to Diagnosis / BK.Burton // Pediatrics.– 1998.–Vol.102.–P. 69.
14. Levy P. Inborn Errors of Metabolism, part 1 / P. Levy // Pediatr.Rev.– 2009.–Vol.30.–P.131-138.
15. Levy P. Inborn Errors of Metabolism, part 2 / P.Levy // Pediatr. Rev.– 2009.– Vol.30.– P. 22-28.
16. Enns G. M. Diagnosing Inborn Errors of Metabolism in the Newborn: Clinical Features / G. M.Enns, S. Packman // Neoreviews.– 2001.–Vol.2, №8.– P.183-191.
17. Weiner D. L. Inborn Errors of Metabolism [Електронний ресурс] / D. L. Weiner // Workup, 2012. – Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/804757-workup#showall>.
18. Kim U. O. Evaluation and Management of the Critically Ill Neonate in the Emergency Department / U.O. Kim, D.C. Brousseau, G.G. Konduri // Clin. Ped. Emerg. Med.– Vol.9.– P.140-148.
19. Culture Negative Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome in Neonates / J. H. Piantino, M. D. Schreiber, K. Alexander [et al.] // Neoreviews.–2013.–Vol.14, №6.–P.294 -305.
20. Raghuvver Inborn Errors of Metabolism in Infancy and Early Childhood: An Update [Електронний ресурс] / Raghuvver // American Family Physician.–2006.–Vol.73, № 11. – Режим доступу: <http://www.aafp.org/afp/20060601/1981.html>
21. Dagli A. Testing Strategy for Inborn Errors of Metabolism in the Neonate / A. Dagli, T. Zori, B. Heese // NeoReviews.– 2008.–Vol.9.–P. 291-298.
22. Turecek F. Tandem mass spectrometry in the detection of inborn errors of metabolism for newborn screening / F. Turecek, CR. Scott, MH.Gelb // Methods Mol. Biol.– 2007.–Vol.359.– P.143–157.
23. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease / CR. Scriver, AL. Beaudet, WS. Sly [et al.].– [8th ed.].– New York: McGraw-Hill, 2001.
24. Clarke J.T.R. A clinical guide to inherited metabolic diseases / Clarke J.T.R.– [2nd ed.].– Cambridge; Cambridge; University Press, 2002.
25. Bennett MJ. Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screenings using tandem mass spectrometry / Bennett MJ.– Washington (DC): National Academy of Clinical Biochemistry, 2009. – 58p.
26. Millington D.S. Tandem Mass Spectrometry: A New Method for Acylcarnitine Profiling with Potential for Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism / D.S. Millington // Journal of Inherited Metabolic Disease.– 1990.– Vol.13, №3.– P.321–324.
27. Carlson M.D. Recent advances in newborn screening for neurometabolic disorders / M.D. Carlson // Curr. Opin. Neurol.–2004.– №17.– P.133–138.
28. Economic Evaluation of Tandem Mass Spectrometry Newborn Screening in Australia / R. Norman, M. Haas, M. Chaplin [et al.] // Pediatrics.– 2009.– Vol.123, №2.– P. 451-457.
29. Leonard J.V. The impact of screening for propionic and methylmalonic acidemia / J.V.Leonard, S.Vijayaraghavan, J.H. Walter // Eur. J. Pediatr.– 2003.– Vol.162(1).– P. 21–24.
30. Bachmann C. Long-term outcome of patients with urea cycle disorders and the question of neonatal screening / C.Bachmann // Eur. J. Pediatr.– 2003.– Vol.162(1).– P. 29–S33.
31. Hardelid P. Neonatal screening for inborn errors of metabolism / P. Hardelid, C. Dezateux // Lancet.– 2005.–Vol.365.– P.2176.

32. Derks T. MCAD deficiency: a population-wide clinical and epidemiological Study / T. Derks, DJ. Reijngoud, P. Smit // J. Inherit. Metab. Dis.- 2005.- Vol.28(suppl.1).- P.11.
33. Wilcken B. Medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (MCAD): outcome following detection by newborn screening-preliminary report / B. Wilcken, C. Pleffer, A. Rocca // J. Inherit. Metab. Dis.-2005.-Vol.28 (suppl.1).- P.100.
34. Arn P. H. Newborn Screening: Current Status Health Aff March / P.H.Arn.- 2007.-Vol.26, №2.- P.559-566.
35. An objective score card for reporting performance metrics of newborn screening by MS/MS [abstract] / P. Rinaldo, S. Tortorelli, SH. Hahn [et al.] // Presented at: Association of Public Health Laboratories meeting.- Portland, OR.-2005.-P. 24-27.
36. Financing state newborn screening programs: sources and uses of funds / K. Johnson, MA. Lloyd-Puryear, MY. Mann // Pediatrics.-2006.-Vol.117.- P.270-9.
37. Parents' Decision-Making in Newborn Screening: Opinions, Choices, and Information Needs / E.A. Lipstein, E. Nabi, J.M.Perrin.- Pediatrics.- 2010.- Vol.126, №4.-P.696 -704.
38. Howell R. R. We Need Expanded Newborn Screening / R.R.Howell // Pediatrics. - 2006.- Vol.117, №5.- P.1800-1805.
39. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease / ML. Escolar, MD. Poe, JM. Provenzale [et al.] // N. Engl. J. Med.- 2005.-Vol.352.- P.2069- 2081.
40. Enzyme replacement therapy (ERT) with recombinant human acid alpha glucosidase (RHGAA) in infantile onset Pompe disease / P. Kishnani, B. Byrne, M. Nicolino [et al.] // J. Inherit. Metab. Dis. - 2005.- Vol.28 (suppl. 1).- P.195.
41. Immunizations for Patients With Metabolic Disorders / J.D. Kingsley, M. Varman, A. Chatterjee // Pediatrics.-2006.-Vol.118, №2.- P.460-470.
42. Should children with inherited metabolic disorders receive varicella vaccination? / M.Varghese, M.Cafferkey, M.O'Regan [et al.] // Arch. Dis. Child.-2011.-Vol.96.- P.99-100.
43. Vaccines Are Not Associated With Metabolic Events in Children With Urea Cycle Disorders Consortium / T. M. Morgan, C. Schlegel, K.M. Edwards [et al.] // Pediatrics.-2011.-Vol.127, №5.- P. 1147 -1153.
44. Reduction in newborn screening metabolic false-positive results following a new collection protocol / M. Morris, K. Fischer, K. Leydiker [et al.] // Genetics in Medicine.-2014.-№16.-P.477-483.
45. Розширене обстеження новонароджених: шанс для здоров'я кожної дитини (переклад) // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. - 2013.- Т.ІІІ, №4 (10).- С.127-134.

**ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ
МЕТАБОЛИЗМА У НОВОРОЖДЕННЫХ –
НЕОБХОДИМОСТЬ СКРИНИНГА**

Т.К. Мавропуло

ГУ «Днепропетровская медицинская
академия МЗ Украины»
(г. Днепропетровск, Украина)

Резюме. Врожденные нарушения метаболизма (ВНМ) - фенотипически и генетически гетерогенная группа заболеваний. На сегодняшний день известны более чем 1000 различных ВНМ. Кумулятивная частота их составляет свыше 1 на 800 рожденных. ВНМ составляют группу наследственных заболеваний, которые вызывают значительную неонатальную заболеваемость и смертность. Клинические проявления их изменчивы, что затрудняет диагностический процесс. Раннее выявление и соответствующее лечение способно предотвратить развитие осложнений. Однако высокий индекс клинического подозрения не является достаточным для снижения показателей заболеваемости и смертности. В последнее десятилетие, в связи с появлением методики тандемной масс-спектрометрии, расширенный скрининг новорожденных стал обязательной стратегией общественного здравоохранения в большинстве стран. Лабораторные достижения дают возможность проведения неонатального скрининга при многих ВНМ. Раннее выявление врожденных нарушений метаболизма обеспечивает возможность быстрого вмешательства (повторное тестирование, диагностические методы, адекватное своевременное лечение), снижения заболеваемости и смертности (прогрессирование ВНМ может быть остановлено или замедлено), решение вопросов планирования семьи (информирование родителей о возможных проблемах, рекомендации пренатальных исследований).

Ключевые слова: врожденные нарушения метаболизма, новорожденные, диагноз, неонатальный скрининг.

**INBORN ERRORS
OF METABOLISM IN INFANTS - THE NEED FOR
SCREENING**

T.K. Mavropulo

SI «Dnipropetrovs'k Medical Academy
HM of Ukraine»
(Dnipropetrovs'k, Ukraine)

Summary. Inborn errors of metabolism (IEM) are phenotypically and genetically heterogeneous group of disorders. To date, more than 1000 different IEM have been identified. The cumulative incidence has been shown to be upwards of 1 in 800. Inborn errors of metabolism constitute a group of inherited disorders that cause significant neonatal morbidity and mortality. Clinical presentations are protean, complicating diagnostic pathways. Early detection and appropriate investigations prevent complications. However, high clinical suspicion alone is not sufficient to reduce morbidity and mortality. In the last decade, due to the advent of tandem mass spectrometry, expanded newborn screening has become a mandatory public health strategy in most developed and developing countries. Laboratory advances make it possible to screen newborns for many rare inborn errors of metabolism. Early detection of inborn errors of metabolism - rapid intervention (retest, diagnostic methods, adequate treatment in due time), reduced morbidity and mortality (the evolution of most of these diseases could be stopped or at least slowed down), familial planning (the parents are informed about the possible genetic issues and counseled to perform prenatal investigations).

Keywords: Inborn errors; Metabolism; Neonate; Newborn Screening.