

УДК 616-008.9-056.7-053.31-07

Т.В. Голота

Ефективна інтегрована програма неонатального скринінгу як сучасний напрям діагностики спадкових хвороб обміну речовин у дітей (огляд літератури)

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. 1(97): 91-96; doi: 10.15574/PP.2024.97.91

For citation: TV. Holota (2024). An effective integrated program of neonatal screening — as a modern direction of diagnosis of hereditary metabolic diseases in children (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(97): 91-96; doi: 10.15574/PP.2024.97.91.

Виклики сьогодення сприяють технологічному прогресу в різних галузях медицини. Впровадження розширеного неонатального скринінгу (РНС) на спадкові хвороби обміну речовин (СХОП) стало підґрунтям для революції сучасних діагностичних технологій. Справжнім проривом у лабораторній діагностиці ряду СХОП стала технологія тандемної мас-спектрометрії (ТМС), за допомогою якої можливе швидке визначення концентрацій десятків різних метаболітів у мінімальній кількості біологічного матеріалу одночасно.

Мета — узагальнити літературні дані щодо поточного стану, прогресу та перспектив у галузі РНС на СХОП.

Ретроспективно проаналізовано дані сучасної медичної літератури щодо програм РНС та досліджено питання геноміки й метаболоміки в практиці скринінгу на СХОП за наукометричними базами: GoogleScholar, NCBI Pubmed, Cochranlibrary. Окремо розглянуто історичні аспекти становлення та застосування такого методу сучасної лабораторної діагностики СХОП, як тандемна мас-спектрометрія. Також наведено дані щодо ролі геноміки та метаболоміки в практиці неонатального скринінгу на природжені метаболічні порушення.

Ідентифікація пацієнтів шляхом проведення РНС дає змогу розширювати знання про генез, частоту, кореляцію генотип/фенотип; таким чином, попереднє діагностування й лікування приносять користь як системі охорони здоров'я, так і суспільству. Завдяки технологіям секвенування екзомів і геномів виявлення більш широкого спектра захворювань стало доступним.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: розширений неонатальний скринінг, спадкові хвороби обміну речовин, діагностика, тандемна мас-спектрометрія.

An effective integrated program of neonatal screening — as a modern direction of diagnosis of hereditary metabolic diseases in children (literature review)

T.V. Holota

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Today's challenges contribute to technological progress in various fields of medicine.

The introduction of extended neonatal screening (ENS) for hereditary metabolic diseases (HMDs) became the basis for the revolution of modern diagnostic technologies. Tandem mass spectrometry (TMS) technology has become a real breakthrough in the laboratory diagnosis of a number of HMDs, with the help of which it is possible to quickly determine the concentrations of dozens of different metabolites in a minimum amount of biological material at the same time.

Purpose — to summarize the literature data on the current state, progress, and prospects of extended neonatal screening for hereditary metabolic diseases.

We retrospectively analyzed the data of modern medical literature on ENS programs and investigated the issues of genomics and metabolomics in the practice of screening for HMDs according to scientometric databases: GoogleScholar, NCBI Pubmed, Cochranlibrary. The historical aspects of the formation and application of such a method of modern laboratory diagnosis of HMDs as tandem mass spectrometry are considered separately. Data on the role of genomics and metabolomics in the practice of neonatal screening for inborn errors of metabolism are also presented.

Since the identification of patients by performing ENS provides an opportunity to expand knowledge about the genesis, frequency, genotype/phenotype correlation, and thus preliminary diagnosis and treatment benefit both the health care system and society. Thanks to exome and genome sequencing technologies, detection of a wider range of diseases has become available.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: an extended neonatal screening, hereditary metabolic diseases, diagnosis, tandem mass spectrometry.

Вступ

На сьогодні ефективна програма розширеного неонатального скринінгу (РНС) розглядається як інтегрована система, а не як ізольований лабораторний тест. Це важливий керівний принцип хорошої практики та розвитку програм РНС у країнах Європи. Завдяки налагодженій співпраці між Європейськими референтними мережами (European Reference Networks, ERNs) та Міжнародним товариством неонатального скринінгу (International Society for Neonatal Screening, ISNS), Міжнародною

організацією пацієнтів із первинними імунodefіцитами (International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies, IPOPI), Європейським товариством імунodefіцитів (European Society for Immunodeficiencies, ESID-ISNS) погоджено десять принципів для налагодження ефективних оперативних програм РНС в Європі [1]. Серед яких:

1. Вибір (нових) патологій спадкових хвороб обміну речовин (СХОП) та внесення до панелі РНС мають ґрунтуватися на опублікованих критеріях, процедури мають бути стандартизо-

ваними і відкритими для громадського контролю, також мають бути опубліковані результати обговорень.

2. Інформація (рекомендовано надавати під час вагітності), що описує захворювання, на які потрібно пройти тестування, і результати мають бути доступними для батьків, щоб вони мали змогу зробити усвідомлений вибір щодо участі в проведенні РНС.

3. Під час планування скринінгу слід визначити чіткі критерії щодо випадків розладів, які входять до скринінгової панелі.

4. РНС слід проводити в лабораторіях, акредитація яких відповідає міжнародним стандартам лабораторної роботи (наприклад, ISO15189).

5. Лабораторії та програми мають відповідати ключовим показникам ефективності, що стосуються всього процесу РНС, у тому числі забору крові, умов транспортування, якості плям крові, часу для отримання лабораторного результату та направлення в разі позитивних результатів скринінгу.

6. Інформація має бути доступною батькам під час звернення до лікаря, здатним запропонувати підтримку, і, якщо це доцільно, їм слід надавати генетичне консультування.

7. У разі отримання позитивних результатів скринінгу повторне та підтверджувальне тестування має бути встановлене та постійно застосовуватися з коротким і чітко визначеним часом, щоб зменшити тривогу та стрес із боку батьків.

8. Потрібно розробляти і повідомляти плани оцінювання даних про довгострокові результати.

9. Про негативні результати скринінгу слід повідомляти батьків і вносити ці результати в медичну картку дитини.

10. Слід визначити правила зберігання та доступу до залишкових зразків крові та контролювати цей процес.

Ідентифікація пацієнтів шляхом проведення РНС розширює знання про генез, частоту, кореляцію «генотип/фенотип»; таким чином, попереднє діагностування й лікування приносять користь як системі охорони здоров'я, так і суспільству. Програми РНС слід централізувати, а результати аналізувати на національному рівні, щоб оцінити їхні економічні, соціальні та політичні аспекти [5,17].

Мета дослідження — узагальнити літературні дані щодо поточного стану, прогресу та перспектив у галузі РНС на СХОР.

Ретроспективно проаналізовано дані сучасної медичної літератури щодо програм РНС та досліджено питання геноміки й метаболоміки в практиці скринінгу на СХОР за наукометричними базами: GoogleScholar, NCBI Pubmed, Cochranlibrary. Окремо розглянуто історичні аспекти становлення та застосування такого методу сучасної лабораторної діагностики СХОР, як тандемна мас-спектрометрія (ТМС). Також наведено дані щодо ролі геноміки та метаболоміки в практиці неонатального скринінгу на природжені метаболічні порушення.

Ключовим питанням, що дає змогу виконувати РНС, є наявність сучасного аналітичного обладнання та допоміжної інфраструктури в державних медико-генетичних лабораторіях. Розширений скринінг СХОР потребує застосування більш продуктивного і точного методу ТМС, який допомагає протягом 1–2 хвилин в одній пробі визначати понад 40–45 молекулярних маркерів порушень обміну амінокислот, жирних та органічних кислот із чутливістю та специфічністю 99% та 99,995%, відповідно. ТМС є технічно складним методом, що пов'язано з використанням коштовного вакуумного та хроматографічного обладнання, спеціального програмного забезпечення, реагентів з ізотопними мітками, високочистих газів, сервісного обслуговування [6].

Широкий спектр неспецифічних клінічних проявів СХОР залежно від нозології ускладнює їхню адекватну клінічну діагностику. Без застосування спеціальних методів лабораторної діагностики часто залишаються недіагностованими СХОР, тоді як своєчасно встановлений діагноз і вжиті лікувальні заходи можуть запобігти тяжким системним ураженням, що призводять до інвалідизації дітей і летального наслідку.

З розвитком методів лабораторної діагностики істотно розширено перелік захворювань, на які проводиться масове обстеження; описано значну частку відомих СХОР. Справжнім проривом у лабораторній діагностиці ряду СХОР є технологія мас-спектрометрії (МС), за допомогою якої можна швидко визначити концентрації десятків різних метаболітів у мінімальній кількості біологічного матеріалу одночасно. Застосування цього методу для неонатального скринінгу вперше описано в 1990 р. D.S. Millington та співавт. [8].

З огляду на те, що виявлення СХОР на доклінічному етапі незрівнянно важливіше за

констатацію діагнозу пацієнта, основне медико-соціальне значення МС як методу діагностики полягає саме в масовому обстеженні новонароджених. Однією з ключових проблем діагностики СХОР методом МС є визначення регіональних референтних значень фізіологічних концентрацій досліджуваних метаболітів. Незважаючи на ефективний світовий досвід застосування методу МС у проведенні неонатального скринінгу на СХОР, в Україні масове обстеження новонароджених на СХОР за допомогою цієї технології в повному обсязі знаходиться на етапі впровадження, що обумовлено рядом причин. Передусім потрібно визначити референтні значення аналітів для популяції, у якій організується скринінг. Слід зазначити, що без знання можливих факторів, які впливають на результати тестів, концепція діагностики методом МС залишається неповною. Отже, масове обстеження новонароджених дітей на СХОР методом МС є актуальним [14].

Мас-спектрометрія — аналітичний метод кількісного визначення речовин у складних сумішах шляхом іонізації цільових речовин у досліджуваному зразку, селекції іонів, що утворилися, за співвідношенням маси до заряду у високочастотному електричному полі та детектування кількості окремих іонів у зразку. Селекція іонів забезпечується варіюванням параметрів електричного поля, при якому нерезонансні іони нейтралізуються на електродах. Вакуумний прилад, за допомогою якого реалізується вказаний метод, називається відповідно мас-спектрометром. Мас-спектрометр дає змогу детектувати іони всіх речовин, що містяться в досліджуваному зразку в певному діапазоні мас, тобто дозволяє вимірювати десятки та сотні різних речовин в одному зразку (мультиплексність). ТМС складається з двох послідовних мас-аналізаторів і допомагає значно точніше і надійніше вимірювати концентрації цільових речовин за рахунок детектування «дочірніх» (більш дрібних) іонів, що утворюються за дисоціації «батьківських» іонів [7].

Застосування ТМС у біохімічних лабораторіях розпочалося у 80-ті роки ХХ ст.; а у 90-ті ХХ ст. з'явилися перші результати впровадження ТМС у практику неонатального скринінгу. Окрім мультиплексності, селективності на рівні 99,99% та чутливості на рівні нг/мл, перевагою ТМС був дуже маленький об'єм досліджуваних зразків, який цілком відповідав сухим плямам крові. Мультиплексність була ключовою

відмінністю від імунохімічних лабораторних методів, які застосовувалися в той час і допомагали вимірювати вміст лише однієї речовини в зразку зі значно нижчою селективністю. Протягом наступного десятиріччя ТМС кардинально змінила можливості неонатального скринінгу і дала змогу в десятки разів розширити перелік СХОР, які виявляються за результатами аналізу сухих плям крові — трансформувати неонатальний скринінг у РНС. Так, у 1995 р. у різних штатах США кількість СХОР, внесених до панелі неонатального скринінгу, становила від 0 до 8 розладів, а у 2005 р. — 52 СХОР [18]. Впровадження РНС СХОР виявилось настільки успішним у США, що Центр контролю та профілактики захворювань (CDC) назвав це одним із 10 найбільших досягнень у сфері охорони здоров'я в першому десятиріччі ХХІ ст. Швидкий прогрес скринінгу новонароджених був забезпечений впровадженням ТМС. Саме цей метод дав змогу сформулювати порівняно простий, швидкий і невисокоартісний спосіб виявлення десятків природжених вад метаболізму під час дослідження одного сухого зразка крові. РНС допомагає виявити порушення обміну білків, жирів і вуглеводів, що надходять із материнським молоком, зокрема, органічні ацидурії, аміноацидопатії, дефекти окислення жирних кислот та інші порушення [3].

Ретроспективний аналіз результатів РНС із застосуванням методу ТМС свідчить, що кількість немовлят зі спадковим порушенням метаболізму, які він допомагає виявити, становить приблизно 1:2000–1:5000 новонароджених (Therrell та співавт.) [1]. Враховуючи статистику народжуваності, розрахунок ва кількість дітей зі СХОР в Україні становить 70–180 щороку. Реальна частота виникнення СХОР в Україні відома лише за чотирма захворюваннями, які виявлялися в рамках Державної програми скринінгу новонароджених. Наприклад, у Польщі, з близькою до України кількістю населення та рівнем народжуваності, завдяки програмі РНС (на 29 захворювань) щороку виявляється близько 200 немовлят зі СХОР [23].

Висока ефективність раннього досимптоматичного терапевтичного і метаболічного втручання в дітей зі спадковими метаболічними порушеннями доведена численними науковими і клінічними дослідженнями. Показано, що залежно від захворювання, імовірність ранньої малюкової смерті знижується у 2–100 разів,

а розвитку декомпенсації (метаболічного кризу) — у 2–10 разів. Також у більшості випадків суттєво зменшується ймовірність затримки фізичного та інтелектуального розвитку [22].

Ідея відбору крові шляхом просочення картки з целюлози належить норвезькому досліднику Ivar Christian Bang, якого вважають засновником клінічного мікроаналізу з огляду на першу спробу застосування сухих плям крові для вимірювання вмісту глюкози у 1913 р. Півстоліття потому у 1963 р. вийшла з друку стаття американських дослідників Robert Guthrie та Ada Susi стосовно виявлення підвищеного рівня амінокислоти фенілаланіну в розумово відсталих дітей за допомогою аналізу сухих плям крові мікробіологічним методом (bacterial inhibition assay). Запропонований метод діагностики фенілкетонурії (ФКУ) виявився більш чутливим порівняно із сечовим тестом із хлоридом заліза: з 3000 обстежених розумово відсталих дітей, які перебували в спеціалізованій медичній установі міста Рочестер (штат Нью Йорк), методом Гатрі виявлено 23 хворих на ФКУ, сечовим тестом — 19 [9]. Публікація цієї статті стала не тільки відправною точкою впровадження неонатального скринінгу в США та інших країнах, але й активізувала розвиток нового напрямку лабораторних досліджень із застосуванням мікрокількостей біологічного матеріалу (Clinical Microchemistry).

У 1957 р. американський лікар, мікробіолог Robert Guthrie зацікавився визначенням фенілаланіну в крові, намагаючись з'ясувати причину олігофренії в одного зі своїх синів. Приводом було прохання директора Дитячого реабілітаційного центру університету м. Буффало допомогти в розробленні простого та невисоковартісного методу визначення фенілаланіну в крові. Зразки крові відбиралися з п'яти малюка на фільтрувальний папір. Після клінічної валідації методу Robert Guthrie розпочав активну діяльність із впровадження скринінгу новонароджених на ФКУ в США та європейських країнах. Завдяки його зусиллям у 1961 р. вдалося зібрати кошти та розпочати загальнонаціональне клінічне дослідження з тестування його методу. Протягом двох наступних років у 29 штатах, які погодилися на участь у проєкті, обстежено 400 000 новонароджених і виявлено 37 хворих на ФКУ. У 1963 р. Массачусетс став першим штатом у США, де неонатальний скринінг на ФКУ став обов'язковим, у 1966 р. цю процедуру впровадили

в більшості штатів. Протягом наступних 50 років змінювалися аналітичні методи та інструменти; у десятки разів зросла кількість маркерних речовин, що визначаються в сухих плямах крові, та кількість СХОР, що можуть бути виявлені — відповідно, неонатальний скринінг трансформувалася в РНС, але матеріалом для дослідження лишається кров із п'яти, зібрана на картці з фільтрувального паперу, яку за традицією називають «картка Гатрі» («Guthrie card»). На сьогодні сухі плями крові широко застосовуються не лише в неонатальному скринінгу, але й в інших сферах охорони здоров'я, у клінічній фармакології, терапевтичному лікарському моніторингу, доклінічних і клінічних випробуваннях ліків, токсикокінетичних і фармакокінетичних дослідженнях, а також у судовій, допінг і екологічній експертизах [10].

Технологічний прогрес і зниження вартості геномного секвенування прокладають шлях для ширшого введення геноміки в практику скринінгу новонароджених. Геномне секвенування одночасно може як доповнювати поточні лабораторні аналізи РНС, так і використовуватися як скринінговий інструмент першого рівня для виявлення розладів, які неможливо виявляти за допомогою поточних тестів. Оскільки значна частка дитячих смертей припадає саме на дітей із генетичними розладами, рання діагностика цих розладів може впливати на рівень неонатальної та дитячої смертності [20,21].

Спадкові хвороби обміну речовин у ХХ ст. розглядалися більше з позиції біохімії, але кінець століття ознаменувався початком ери «омічної революції», зокрема, геноміки та метаболоміки. Метаболоміка є кульмінацією століття біохімії в масштабі, який, напевно, не могли б собі уявити Гаррод чи Фоллінг. Вона дає змогу лабораторіям аналізувати показники кількох метаболітів у тканинах і рідинах організму, як правило, з невеликими розмірами зразків і високою швидкістю.

На додаток до ідентифікації окремих метаболітів можна оцінювати функціонування метаболічних шляхів та їхню взаємодію. У 2012 р. Національні інститути охорони здоров'я розробили програму Metabolomics для створення шести метаболомічних ресурсних ядер у США, підтримання розроблення нових інструментів і технологій, а також національного сховища даних, а також сприяли залученню громад до технології. Хоча технологія метаболомії

ще не готова замінити традиційні біохімічні методи діагностики природжених порушень метаболізму, її вплив стане більш визначальним у цьому столітті [19].

Клінічне секвенування екзомів у XXI ст. стає стандартом лікування пацієнтів із нез'ясованими генетичними або метаболічними розладами, за ним слідує клінічне секвенування геному в міру розвитку біоінформатики. Історично, оскільки окремі гени клонували, секвенування було особливо корисним для виявлення окремих метаболічних розладів, за яких ферменти не експресуються в легкодоступних тканинах — наприклад, розлади з активністю ферментів, як правило, вираженою в гепатоцитах, але не в лейкоцитах (наприклад, активність орнітинтранскарбамілази). У перші роки генетичного тестування слід було мати клінічну підозру на конкретний діагноз, щоб вибрати цей ген для аналізу. «Панельне» тестування стало більш популярним і може секвенувати ряд генів, специфічних для метаболічного симптому (наприклад, гіпоглікемії або неонатальних судом) [16].

Технологія секвенування екзомів або геномів має величезний потенціал для виявлення ширшого спектра захворювань. У деяких випадках секвенування визначає конкретні метаболічні діагнози, про які раніше навіть не підозрювали. Це було особливо корисно для подолання розриву між дизморфологією та метаболізмом. Виявлено численні СХОР, які також можуть призводити до структурних вроджених дефектів або дизморфічних особливостей. Класичний приклад метаболічного розладу, що спричиняє вроджені дефекти, синдром Сміта–Лемлі–Опіца (дефект синтезу холестерину, пов'язаний зі структурними аномаліями, у тому числі полідактилією та іншими вродженими вадами), приєдналася низка інших розладів, таких як D-2-гідроксиглутарикацидурия або вроджені порушення глікозилювання. За відсутності типових метаболічних ознак, таких як ацидоз або гіпоглікемія, ці та подібні метаболічні розлади можуть бути пропущені за традиційного генетичного тестування, але все частіше виявляються за геномного секвенування [15].

Секвенування також розширило діапазон кореляції «генотип/фенотип». У деяких випадках індивіди можуть мати два патогенні варіанти гена метаболічного захворювання, але можуть перебігати безсимптомно, або мати фенотип, раніше не пов'язаний із захворюванням, про яке йдеться. Наприклад, багато немовлят,

у яких діагностовано дефіцит ацил-КоА-дегідрогенази з дуже довгим ланцюгом, здаються абсолютно безсимптомними при народженні, а деякі, хоча, звісно, не всі, залишаються такими протягом багатьох років. Деякі порушення циклу сечовини мали початкові симптоми в дорослому віці пацієнтів, яким проводили баріатричну хірургію (через глибокий катаболізм, пов'язаний з операцією) [11].

Поліморфізм або статус носія для певних ферментів циклу сечовини пов'язані з підвищеним ризиком розвитку легеневої гіпертензії [12]. Інші розлади зараз виявляються потенційно біохімічними аномаліями, очевидними за генотипом, але без певного фенотипу. Отже, одного тільки генотипування не завжди достатньо для прогнозування фенотипу або вибору ефективної схеми лікування.

Нові метаболічні розлади революціонізують наш погляд на СХОР. Один із класів нещодавно визнаних розладів включає понад 40 різних дефектів у синтезі та ремодельованні складних ліпідів, у тому числі фосфоліпідів, сфінголіпідів і складних жирних кислот [13]. Аміноацил-тРНК-синтетази є життєво важливими для заряджання транспортних РНК своїми амінокислотами, і їхні дефекти пов'язані з низкою метаболічних і неврологічних розладів [4]. Епігенетичні механізми є недостатньо вивченою областю метаболічних захворювань, яка, імовірно, зацікавить у найближчому майбутньому [2].

Висновки

Сучасний стан широти та масштабу діагностування й лікування СХОР, можливо, було складно уявити ще століття тому. Але ці досягнення також створюють виклики для медицини та суспільства. Доступні методи лікування, як правило, високовартісні та можуть коштувати сотні тисяч доларів на рік. У разі обмеженого фінансування ці витрати можна було б застосувати до більш широких ініціатив у сфері охорони здоров'я, таких як програми імунізації. Не всі програми страхування покривають медичне харчування, а багато з них не покривають високовартісних безрецептурних добавок, які застосовуються для метаболічного лікування. Скринінг на розлади без зобов'язання забезпечити доступне лікування для постраждалих осіб сам по собі є етичним викликом.

У XXI ст. чекаємо того часу, коли поліпшення діагностування й лікування зроблять захво-

рюваність і смертність від СХОР пережитком минулого. Цілком імовірно, що природа СХОР продовжуватиме розвиватися в міру розуміння більш складних метаболічних механізмів ліпідів та інших клітинних процесів і вивчення ролі епігенетики. Очікується, що майбутнє при-

несе прогрес у виявленні та виправленні вторинних метаболічних порушень, спричинених раком, імунною дисфункцією, старінням та іншими розладами.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abhyankar S, Goodwin RM, Sontag M, Yusuf C, Ojodu J, McDonald CJ. (2015). An update on the use of health information technology in newborn screening. *Seminars in Perinatology*. 39(3): 188–193. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.03.003>.
2. Arnold GL. (2018, Dec). Inborn errors of metabolism in the 21st century: past to present. *Ann Transl Med*. 6(24): 467. doi: 10.21037/atm.2018.11.36. PMID: 30740398; PMCID: PMC6331363.
3. Beth A. Tarini. (2007). The Current Revolution in Newborn Screening. *New Technology, Old Controversies*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 161(8): 767–772.
4. Boczonadi V, Jennings MJ, Horvath R. (2018). The role of tRNA synthetases in neurological and neuromuscular disorders. *FEBS Lett*. 592: 703–717.
5. Burlina AB, Polo G, Salviati L, Duro G, Zizzo C, Dardis A et al. (2018). Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders by Tandem Mass Spectrometry in North East Italy. *J. Inherit. Metab. Dis*. 41: 209–219.
6. Chepyala D, Kuo H-C, Su K-Y, Liao H-W, Wang S-Y, Chepyala SR et al. (2019). Improved Dried Blood Spot-Based Metabolomics Analysis by a Postcolumn Infused-Internal Standard Assisted Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Mass Spectrometry Method. *Analytical Chemistry*. 91(16): 10702–10712. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b02050>.
7. Gaugler S, Rykl J, Wegner I, Däniken T, Fingerhut R, Schlotterbeck G. (2018). Extended and Fully Automated Newborn Screening Method for Mass Spectrometry Detection Int. *J. Neonatal Screen*. 4(2). URL: www.mdpi.com/journal/neonatalscreening. doi: 10.3390/ijns4010002.
8. George RS, Moat SJ. (2016, Mar). Effect of Dried Blood Spot Quality on Newborn Screening Analyte Concentrations and Recommendations for Minimum Acceptance Criteria for Sample Analysis. *Clin Chem*. 62(3): 466–475. Epub 2015 Dec 8. doi: 10.1373/clinchem.2015.247668. PMID: 26647314.
9. Guthrie R, Susi A. (1963). A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 32: 338–43.
10. Hannon WH, Therrell BL. (2014). Overview of the History and Applications of Dried Blood Samples. *Dried Blood Spots: Applications and Techniques*. John Wiley & Sons, Inc., NJ, USA: 1–5.
11. Hu WT, Kantarci, OH, Merritt JL 2nd et al. (2007). Ornithine transcarbamylase deficiency presenting as encephalopathy during adulthood following bariatric surgery. *Arch Neurol*. 64: 126–128.
12. Kaluarachchi DC, Smith CJ, Klein JM et al. (2018). Polymorphisms in urea cycle enzyme genes are associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res*. 83: 142–147.
13. Lamari F, Mochel F, Saudubray JM. (2015). An overview of inborn errors of complex lipid biosynthesis and remodelling. *J Inherit Metab Dis*. 38: 3–18.
14. McHung DM. (2011). Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Anal. Chem*. 83(3): 1152–1156.
15. Miller DT, Lee K, Gordon AS, Amendola LM, Adelman K, Bale S et al. (2021). Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2020 update: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet. Med*. 23: 1381–1390.
16. Remec ZI, Trebusak Podkrajsek K et al. (2021). Next-generation sequencing in newborn screening: a review of current state. *Front Genet*. 12: 1–11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.662254>.
17. Scarpa M, Bonham JR, Dionisi-Vici C, Prevot J, Pergent M, Meyts I et al. (2022). Schieleng. Newborn screening as a fully integrated system to stimulate equity in neonatal screening in Europe *The Lancet Regional Health Europe*. 13: 100311. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100311>.
18. Tarini BA. (2007). The Current Revolution in Newborn Screening: New Technology, Old Controversies. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 161(8): 767–772. doi: 10.1001/archpedi.161.8.767.
19. Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Howell RR. (2022). The Progress and Future of US Newborn Screening. *Int. J. Neonatal Screen*. 8(41): 1–25. <https://doi.org/10.3390/ijns8030041>.
20. Wojcik MH, Gold NB. (2023). Implications of Genomic Newborn Screening for Infant Mortality. *Int. J. Neonatal Screen*. 9(1): 12. <https://doi.org/10.3390/ijns9010012>.
21. Wojcik MH, Schwartz TS, Thiele KE, Paterson H, Stadelmaier R, Mullen TE et al. (2019). Infant mortality: The contribution of genetic disorders. *J. Perinatol*. 39: 1611–1619.
22. Yoon HJ, Kim JH, Jeon TY, Yoo SY, Eo H. (2014, Sep-Oct). Devastating metabolic brain disorders of newborns and young infants. *Radiographics*. 34(5): 1257–1272. doi: 10.1148/rg.345130095. PMID: 25208279.
23. Znamenska TK, Vorobiova OV, Kuznetsov IE, Holota TV, Kryvosheieva VV, Kremezna AV ta insh. (2020). Yakist sukhykh pliam krovi – nevid'iemna skladova shvydkoho vyavlennia spadkovykh khvorob obminu rechovyv. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna*. 10(4,38): 77–86. [Знаменська ТК, Воробійова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ та інш. (2020). Якість сухих плям крові – невід'ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 10(4,38): 77–86].

Відомості про авторів:

Голота Тетяна Вікторівна — н.с. відділення неонатології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», лікар-педіатр-неонатолог, в.о. зав. відділення Центру катанестичного спостереження. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-6816-7438>.
Стаття надійшла до редакції 17.12.2023 р.; прийнята до друку 12.03.2024 р.