

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-28

УДК: 616-039.42:616-053.34

СКРИНІНГ НОВОНАРОДЖЕНИХ: КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ДІАГНОСТИКИ СПАДКОВИХ І ВРОДЖЕНИХ ХВОРОБ

Гаджула Н. Г., Рубіна О. С., Квірікашвілі А. М.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: gadzhula@vnmu.edu.ua

Статтю отримано 27 грудня 2023 р.; прийнято до друку 30 січня 2024 р.

Анотація. Неонатальний скринінг проводиться для раннього виявлення генетично зумовлених рідкісних захворювань, які піддаються лікуванню та потребують негайного втручання. Метою роботи є обмін даними для ознайомлення клініцистів із необхідністю обов'язкового скринінгу новонароджених, проблематикою та викликами ранньої діагностики спадкових і вроджених хвороб. Проведено огляд літератури бази даних PubMed, MEDLINE, Web of Science, Scopus; вивчено матеріали оглядових статей, описаних клінічних випадків, пов'язаних зі скринінгом новонароджених. Використано оглядово-аналітичний та бібліосемантичний методи дослідження. Основними скринінговими тестами, які використовуються для ідентифікації немовлят із критичними вродженими вадами серця є пренатальна УЗД, післяпологовий клінічний огляд, пульсоксиметрія. Генетичний скринінг новонароджених спрямований на виявлення генетичних і метаболічних розладів, проводиться на державному рівні та об'єднує політику скринінгу, подальше спостереження, діагностику, лікування виявленого захворювання та відстеження результатів. Частота хибнопозитивних результатів є вищою у відділенні інтенсивної терапії через метаболічну нестабільність хворих новонароджених і функціональну незрілість ферментних систем. Генетичні тести ДНК 2-го рівня значно покращують як специфічність, так і чутливість тестування, зменшують кількість хибнопозитивних результатів. Ефективним підходом до скринінгу втрати слуху є дворівневе тестування, у якому аудіометрія супроводжується тестуванням ДНК на мутації GJB2 гена коннексину-26. Традиційний офтальмологічний скринінг новонароджених проводиться з використанням тесту червоного рефлексу. Сучасні діагностичні алгоритми включають непряму бінокулярну офтальмоскопію зі склеральним вдавленням, цифрові системи візуалізації, штучний інтелект, ОКТ. Стоматологічний скринінг спрямований на виявлення аномалій прикріплення вуздечки язика/губ, розщипин губи/піднебіння, оральних проявів порушень щелепно-лицевої ділянки при генетичних патологіях. Впровадження неонатального скринінгу дає можливість пресимптоматичної діагностики спадкових та вроджених захворювань, своєчасне виявлення яких та призначення відповідного лікування попереджує розвиток ускладнень та покращує якість життя дитини. У перспективі будуть висвітлені питання міждисциплінарного підходу до лікування рідкісних захворювань новонароджених.

Ключові слова: неонатальний скринінг, рідкісне захворювання, діагностика, вроджена вада серця, втрата слуху, анкілогlossія, розщипина губи та піднебіння.

Вступ

Неонатальний скринінг - комплексне обстеження новонароджених з метою виявлення клінічно прихованих, але потенційно серйозних спадкових і вроджених захворювань, які вимагають швидкого втручання [13, 24, 30, 36]. Розлади, на які спрямований скринінг новонароджених, це ті, які без своєчасного лікування спричиняють значну захворюваність, смертність або інтелектуальну недостатність [4, 6, 35, 55]. Серед них - вроджені порушення обміну речовин, ендокринні розлади, гемоглобінопатії, тяжкий комбінований імунodefіцит, вроджена втрата слуху та критичні вроджені вади серця [22, 25, 42, 56, 64].

Натепер Міністерством охорони здоров'я України імплементовано програму ранньої діагностики рідкісних захворювань, яка забезпечує сучасне тестування 21 орфанного захворювання [40]. Орфанні захворювання - рідкісні вроджені або набуті хвороби, які мають важкий прогресувальний перебіг, супроводжуються дегенеративними змінами в організмі, зниженням якості та скороченням тривалості життя хворих або їх інвалідизації [41]. Саме тому рання діагностика дозволяє завчасно виявити ознаки захворювання, запобігти

розвитку хвороби, забезпечити тривале та повноцінне життя дитини, що й визначає актуальність роботи.

Мета дослідження - провести систематичний огляд фахової літератури, узагальнити результати, підсумувати розвиток і останні досягнення щодо скринінгу новонароджених, ознайомити клініцистів з проблематикою та викликами ранньої діагностики спадкових захворювань і вроджених вад розвитку з певними пропозиціями щодо їх вирішення.

Матеріали та методи

Проведено огляд літератури бази даних PubMed, MEDLINE, Web of Science, Scopus; вивчено матеріали оглядових статей, описаних клінічних випадків, пов'язаних зі скринінгом новонароджених. Використано оглядово-аналітичний та бібліосемантичний методи дослідження для з'ясування стану вивчення проблеми. Під час інформаційного пошуку застосовано різні комбінації таких ключових слів як "неонатальний скринінг", "рідкісне (орфанне) захворювання", "діагностика рідкісних захворювань", "порушення метаболізму", "біохімічний аналіз", "тестування 2-го рівня", "скринінг ново-

народжених на втрату слуху", "скринінг новонароджених на критичні вроджені вади серця", "пульсоксиметрія", "офтальмологічний скринінг", "ретинопатія недоношених", "анкілоглосія", "розщілина губи", "розщілина піднебіння", "щелепно-лицеві аномалії".

У результаті пошуку в наукометричних базах даних за останні десять років було знайдено 2157 літературних джерел українською та англійською мовами з визначеної тематики. Після виключення повторюваних статей за назвами та анотаціями відібрано 526 публікацій, які висвітлювали різні види неонатального скринінгу. Після проведеного огляду результатів досліджень провідних вітчизняних та іноземних науковців, ознайомлення з повним змістом робіт, відібрано 65 публікацій, які відповідали меті та умовам запиту. Серед них 27,7% досліджень стосувались кардіологічного скринінгу; 23,1% - генетичного; 21,5% - офтальмологічного; 16,9% - аудіологічного, 15,4% - стоматологічного.

Робота відповідає вимогам Гельсінкської декларації та є фрагментом планових НДР кафедри Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: кафедри педіатрії №1 "Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей" (№ держреєстрації 0115U007075); кафедри терапевтичної стоматології "Клініко-лабораторне обґрунтування удосконалення методів діагностики, лікування, прогнозування та профілактики стоматологічних захворювань" (№ держреєстрації 0124U000174).

Результати. Обговорення

Розрізняють такі види неонатального скринінгу: кардіологічний, генетичний, аудіологічний, офтальмологічний, стоматологічний.

Кардіологічний скринінг використовують з метою виявлення критичних вроджених вад серця (KBBC). Вроджені вади серця (BBC) - це група захворювань, які виникають ізольовано або належать до складу множинних вроджених вад розвитку, моногенних синдромів чи хромосомних аномалій, що загрожують життю дитини, особливо якщо вони за своїми показниками належать до критичних вад серця [28, 54]. KBBC - це структурна патологія розвитку серця, за якої не забезпечується необхідний серцевий викид з достатнім для підтримки життя тиском та насиченням киснем, що призводить до смерті за відсутності кардіохірургічного лікування чи катетеризації серця в перші 28 днів життя дитини [39, 45, 48].

За даними ВООЗ, частота BBC складає близько 30% серед усіх вроджених вад [54]. Серед захворювань, які призводять до перинатальної смертності чи ранньої інвалідизації населення, BBC займають перше місце [58, 65]. Частота BBC у світі становить 6-8 на 1000 новонароджених [28]. В Україні щорічно серед 5 тисяч народжених дітей із вадами серця 25% мають KBBC та потребують негайного втручання з перших днів життя [42, 48]. У дослідженнях Є.Б. Шаргородської (2019) на-

ведені відомості про те, що від 6 до 36% випадків причиною BBC є хромосомна патологія та викликані нею синдроми, а в 90% випадків - несприятливе поєднання генетичної схильності та дії зовнішніх факторів [54]. Саме тому рання діагностика BBC сприяє суттєвому зниженню дитячої захворюваності, інвалідності та смертності [29, 65, 55].

Основні скринінгові тести, які використовують для ідентифікації немовлят із KBBC, охоплюють пренатальну УЗД, післяпологовий клінічний огляд, пульсоксиметрію [48]. Водночас доведено, що антенатальний ультразвуковий скринінг може виявити дві третини BBC [33, 43]. При застосуванні післяпологового клінічного огляду близько 30% немовлят із KBBC виглядають здоровими, а симптоми KBBC можуть не проявлятися в перші дні життя, оскільки у новонароджених з анемією чи легкою десатурацією ($SpO_2 > 80\%$) ціаноз клінічно може не виявлятися [42]. Поєднання пульсоксиметрії з УЗД та клінічним оглядом підвищує чутливість скринінгу до 92-96% для виявлення KBBC [59, 62].

Пульсоксиметрія - неінвазивний метод об'єктивної кількісної оцінки процентного вмісту гемоглобіну, насиченого киснем шляхом визначення частоти пульсу для виявлення клінічно невизначеної гіпоксемії, що виникає у переважній більшості новонароджених із KBBC [29]. Дослідження проводиться за допомогою приладу пульсоксиметра, принцип роботи якого полягає у трансмісійній спектрофотометрії, заснованій на використанні різних оптичних властивостей окисненого і відновленого гемоглобіну [43, 48].

Існують дві основні передумови для пульсоксиметрії як скринінгу BBC: 1 - гіпоксемія, найпоширеніша рання ознака ціанотичної BBC, яка з'являється до появи ціанозу; 2 - відкрита артеріальна протока може забезпечувати підтримку життя змішуванням оксигенованої та дезоксигенованої крові, залежно від дефекту, що призводить до різниці між предуктальною (права верхня кінцівка) і постдуктальною (будь-яка нижня кінцівка) насиченістю киснем [13, 33, 47]. Науковці у своїх дослідженнях зазначають, що з використанням другої методики додатково можна підвищити чутливість скринінгу [62].

До критичних BBC, які є об'єктом скринінгу пульсоксиметрії належать: критична коарктація аорти / перервана дуга аорти, D-транспозиція магістральних судин, аортальний стеноз, критичний стеноз легеневої артерії, атрезія легеневої артерії з інтактною міжшлуночковою перегородкою, трикуспідальна атрезія, тотальний аномальний дренаж легеневих вен з обструкцією відтоку, синдром гіпоплазії лівих відділів серця, тетрада Фалло, подвоєння вихідного отвору шлуночка, аномалія Ебштейна [13, 28, 42].

Відповідно до даних К.К. Wong et al. (2017) пульсоксиметрія є високоспецифічним (99,9%) і помірно чутливим тестом (76,5%) для виявлення BBC з дуже низькою частотою хибнопозитивних результатів [62]. За повідом-

леннями клініцистів, скринінговий тест пульсоксиметрії має чутливість близько 75% для KBBC, проте рівень хибнопозитивних результатів (0,14%) пульсоксиметричного скринінгу можна звести до мінімуму шляхом проведення його через 24 години після народження дитини [59]. Найчастіше не діагностують коарктацію аорти, для якої екран пульсоксиметрії має чутливість лише 36% [46]. K.S. Dubay & T.L. Zach (2023) у своїх дослідженнях зазначають, що через можливість високої частоти хибнонегативних і хибнопозитивних результатів ранньої діагностики коарктації аорти слід провести повторний пульсоксиметричний скринінг [13]. Якщо пульсоксиметрія викликає занепокоєння щодо BBC, необхідно здійснити діагностичну ехокардіограму. У дослідженнях E. Cubells et al. (2018) проведено скринінг у 8856 новонароджених за визначеним протоколом пульсоксиметрії, серед яких у трьох немовлят виявлено KBBC, у двох - ранній сепсис. Чутливість тесту становила 100%, специфічність - 99,97%, з позитивною прогностичною цінністю 60% і негативною прогностичною цінністю 100% [11]. M.E. Oster & L. Kochilas (2016) у своїх роботах зазначають, що хоча скринінг пульсоксиметрії має високу специфічність (99,9%), клініцистам слід обов'язково враховувати інші причини гіпоксемії у новонародженого, такі як сепсис або вроджені порушення метаболізму [46].

Отже, у дослідженнях більшості авторів доведено, що поєднання пульсоксиметрії з антенатальною УЗД та клінічним оглядом новонароджених підвищує діагностику BBC до 92-96%. Пульсоксиметричний скринінг в ранньому неонатальному періоді є цінним інструментом уникнення випадкової виписки новонародженого з лікарні із серйозними серцевими вадами та наступними небезпечними для життя ускладненнями [11]. Водночас пульсоксиметрія призначена для виявлення гіпоксемії, проте не є діагностичною для BBC; вона визначає категорію дітей для подальшого спостереження та визначення причини гіпоксії. Остаточний діагноз BBC визначається дитячим кардіологом та за потреби проведенням доплерокардіографії [48].

Генетичний скринінг метаболічних, гематологічних, ендокринних і генетичних розладів проводиться через 48-72 години від народження шляхом забору кількох крапель крові після проколу розігрітої п'яті новонародженого та відправлення зразків до регіонального лабораторного центру на дослідження [27]. Для недоношених або хворих немовлят можливі зміни у графіку скринінгу, оскільки вони можуть мати незрілі ферменти та метаболічну нестабільність, що призводить до більшої кількості хибнопозитивних результатів, тому потребує повторної перевірки через сім днів після госпіталізації [14, 27, 36]. Новонароджені, які отримують повне парентеральне харчування, часто помилково ідентифікують як таких, що мають дефіцит карнітину. Цей хибнопозитивний результат пов'язаний з відсутністю L-карнітину в загальному субстраті для парентерального харчування, а його рівні нормалізуються з початком грудного

вигодовування [27]. Немовлят із симптомами, що викликають підозру на вроджені порушення метаболізму, слід обстежити на ацидемію, гіпоглікемію та гіперамоніємію [13].

Технологічні досягнення в галузі імунологічних методів дозволяють застосовувати тандемну мас-спектрометрію (ТМС), полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), секвенування ДНК для аналізу генних мутацій, рідинну хроматографію надвисокої ефективності, ізоелектричне фокусування та цифрову мікрофлюїдику [14, 22, 30].

ТМС та інші методи значно розширили можливості масового скринінгу множинних захворювань [2]. ТМС краще використовувати під час скринінгу вроджених порушень метаболізму органічних кислот, жирних кислот і амінокислот [44]. Тандемний мас-спектрометр вважають одним із кращих аналітичних детекторів у різноманітних біохімічних і клінічних методах через його високу точність, селективність, універсальність і надійність [2, 19]. Метод виявляє понад 20 захворювань, серед яких є ідентифікація новонароджених з дефіцитом середньоланцюгової ацил-КоА-дегідрогенази. Без раннього виявлення та втручання такий дефіцит призводить до епізодичної гіпоглікемії, судом, коми, пов'язаної із супутніми захворюваннями та голодуванням, а також ризику смерті приблизно на 20% після першого епізоду на першому та другому роках життя [25]. Доступність та економічна ефективність ТМС дозволили розширити скринінг новонароджених і на сьогодні це метод, який використовується для виявлення більшості захворювань, включених у скринінг [30, 37].

Пацієнти з вродженим гіпотиреозом мають підвищений рівень тиреотропіну та низький рівень тироксину, тому є потреба в дворівневому тестуванні [25, 30]. Усі зразки, у яких при первинному однократному дослідженні виявлено підвищення рівня ТТГ вище 20 мМО/л, повинні бути досліджені повторно в тій самій краплі крові в дублікаті. Результат скринінгу трактується як позитивний, якщо при двократному тестуванні зразка рівень ТТГ ≥ 20 мМО/л. Якщо пацієнт із негативним результатом скринінгового тесту новонародженого має симптоми вродженого гіпотиреозу, клінічна настороженість має превалювати над результатами тесту, тому необхідно провести специфічне діагностичне тестування [25].

Вторинні та третинні дообстеження новонароджених із рідкісними захворюваннями проводяться відповідно до Порядку проведення розширеного неонатального скринінгу, затвердженого наказом МОЗ України №2142 від 01.10.2021 р. [<http://surf.li/qzcbc>]. Повторне взяття крові в умовах медико-генетичного закладу, який є відповідальним координатором неонатального скринінгу в регіоні здійснюється у випадках: передчасно народжених дітей при досягненні 36 тижнів гестаційного віку та хворих дітей, які перебувають на стаціонарному лікуванні більше 1 місяця. Усі зразки, у яких при первинному однократному дослідженні виявлено підвищення рівня гормонів (тиреотропного, 17-ОНП тощо), фер-

ментів (IPT, фенілаланіну тощо) чи метаболітів (амінокислот та ацилкарнітинів) повинні бути досліджені повторно в тій самій краплі крові в дублікаті. Якщо рівень будь-яких зазначених метаболітів після повторного дослідження виходить за межі референсного значення, вимірюють рівень цього показника у повторно взятому зразку крові, отриманому якомога раніше. Якщо у другому зразку крові рівень метаболітів залишається за межами референсного значення, результат скринінгу вважається позитивним. За наявності клінічних симптомів захворювання й аномальних показників при первинному дослідженні, комплексне клініко-лабораторне обстеження дитини проводиться негайно відповідно до клінічного протоколу без очікування результатів дослідження в другій краплі крові. Результати підтверджувальної діагностики необхідно отримати до 15-21 дня життя дитини [40].

В останні роки все частіше зустрічаються повідомлення про використання секвенування цілого екзома та секвенування генома для аналізу генетичних мутацій [1, 22, 30, 64]. Проте наявні суперечливі відомості про економічну доцільність застосування цього методу. У дослідженнях A.N. Adhikari et al. (2020) встановлено, що метод має загальну чутливість 88% і специфічність 98,4% порівняно з 99,0% і 99,8% відповідно для TMC, хоча ефективність була варіабельною для окремих орфанних захворювань [2]. За твердженнями авторів метод секвенування ДНК є недостатньо чутливим чи специфічним, щоб бути основним скринінговим тестом для більшості рідкісних вроджених метаболічних розладів, проте є незамінним вторинним тестом для новонароджених з аномальним скринінгом TMC, оскільки зменшує хибнопозитивні результати, сприяє своєчасній діагностиці, а в деяких випадках навіть пропонує більш відповідний або специфічний діагноз, ніж той, який був отриманий спочатку [2]. Багато країн уже прийняли використання генетичних тестів ДНК другого рівня як частину програм скринінгу новонароджених, за певних умов це відіграло велику користь, виключаючи здорових носіїв або псевдонегативних осіб [30].

Широкого застосування набули методи ПЛР для аналізу Т-рецепторних ексцизійних кілець TREC/KREC з метою діагностики тяжких комбінованих імунodefіцитів (TKI) та інших форм лімфопенії Т-клітин [22, 30]. Новітні зарубіжні дослідження засвідчують високу чутливість методу ще до клінічної маніфестації імунodefіцитів. У систематичному огляді вітчизняних науковців Н.М. Ярема та ін. (2020) зазначено, що аналіз кількості TREC/KREC методом ПЛР під час скринінгу новонароджених покращує перспективу виживання дітей з TKI, тому потребує впровадження в Україні [64].

Рекомендації A.R. Kemper et al. (2023) такі: скринінговий тест має бути доступним з низьким рівнем хибно-негативних результатів; адаптованим для отримання високого результату для загальної популяції новонароджених, вартість тесту має бути прийнятною щодо потен-

ційної користі; результати тесту мають бути доступні, своєчасно передані відповідальному клініцисту та в пологовий будинок чи неонатальний центр для проведення своєчасного втручання; після діагностики мають бути доступні моніторинг і лікування; остаточний контрольний тест має бути доступним, щоб можна було ідентифікувати справжні позитивні результати та усунути хибнопозитивні [24].

За результатами більшості досліджень вроджена втрата слуху зустрічається у 1-3% новонароджених. Багато аспектів недоношеності та перебування немовлят у відділенні інтенсивної реанімації, включаючи гіпоксію, гіпербілірубінемію, антибіотики, навколишній шум і тривалу кисневу подачу кисню можуть спричиняти втрату слуху [13, 27, 63].

Аудіометрія - метод дослідження гостроти слуху і визначення слухової чутливості новонародженого до звукових хвиль різної частоти. Для виявлення втрати слуху (аудіологічний скринінг) застосовують два різні неінвазивні методи, такі як отоакустична емісія (ОАЕ) та реакція стовбура головного мозку на слухові подразники (СРМ) [16, 50]. Під час скринінгу методом ОАЕ новонародженому встановлюють зонд у зовнішньому слуховому проході, у якому звук реєструється, але генерується структурами внутрішнього вуха у відповідь на звукові хвилі, що створюються [56, 63]. Метод виявляє порушення слуху як нейросенсорного, так і кондуктивного характеру. ОАЕ поділяється на методи реєстрації коротколатентних слухових викликаних потенціалів (КСВП) та на частоті продуктів спотворення. Комп'ютерна об'єктивна аудіометрія за КСВП проводиться як більш глибоке та детальне обстеження за чіткими показами, виявляє порушення функції слухового аналізатора на рівні середнього та внутрішнього вуха, слухового нерва, центрів слуху головного мозку [23, 50]. Дослідження необхідно проводити в перші 4 дні народження дитини [13]. Усім немовлятам, які знаходяться у відділенні інтенсивної терапії більше п'яти днів, аудіоскринінг здійснюють за допомогою тестування СРМ для скринінгу нервової втрати слуху [14, 56, 63]. Метод реєстрації СРМ на слухові подразники поділяється на стандартну та автоматичну слухову реакцію стовбура мозку (АСРМ), з яких АСРМ частіше застосовується під час скринінгу [23]. При АСРМ електрод, встановлений на голові новонародженого, записує електроенцефалографічні хвилі в результаті зовнішньої слухової стимуляції [56].

Мутації гена GJB2, який кодує коннексин-26, спричиняють 40% випадків втрати слуху в дитинстві з частотою носійства 3% у популяції [20]. Дворівневе тестування, у якому аудіометрія супроводжується тестуванням ДНК на мутації GJB2 гена коннексину-26 може бути корисним та ефективним підходом до скринінгу втрати слуху [20, 25]. Раннє виявлення цієї патології дає можливість своєчасного втручання з метою покращення мовних навичок дитини чи встановлення кохлеарних імплантатів.

Отже, аудіоскринінг необхідно проводити всім ново-

народженим без винятку; діагностичне обстеження здійснюється до 3 місяців для тих немовлят, хто не пройшов скринінг; послуги раннього втручання надаються до 6 місяців для тих дітей, хто має стійку втрату слуху [57].

Неонатальний офтальмологічний скринінг застосовується з метою ранньої діагностики вроджених аномалій розвитку органа зору та своєчасного лікування виявленої патології, що сприятиме створенню умов для подальшого відновлення зорових функцій [21]. До рідкісних хвороб склери, рогівки, райдужної оболонки і циліарного тіла належать інтерстиціальний (стромальний) та глибокий кератит (синдром Когана), іридоцикліт (увеїт), паралітична косоокість (синдром Кернса-Сейра) [41].

Неонатальний офтальмологічний скринінг проводиться в першу добу після народження дитини, хоча може відтермінуватись на 1-3 дні за умови ускладнених пологів, у результаті яких у новонародженого можуть бути пошкоджені судини ока. Традиційний офтальмологічний скринінг новонароджених проводиться з використанням тесту червоного рефлексу [32]. Непряма (зворотна) офтальмоскопія дозволяє діагностувати вроджену катаракту, косоокість, тяжку далекозорість, анізоаметропію, аномалії сітківки (включаючи ретинобластому).

У недоношених дітей серед патологій органа зору найперше діагностують ретинопатію - проліферативне судинне ураження сітківки, яке може призвести до стійкої втрати зору [7, 9, 52]. Дослідники пропонують різні алгоритми прогнозування ризику розвитку ретинопатії недоношених (РН): непряму бінокулярну офтальмоскопію, поєднану зі склеральним вдавненням [60]; ультразвукове дослідження очей; цифрові системи діагностики [7, 52], оптичну когерентну томографію (ОКТ) [9, 53]. Скринінг ранньої діагностики РН з використанням ультразвукового дослідження очей дозволяє оцінити її ступінь та своєчасно розпочати лікування. При ехоофтальмографії оцінюють стан кришталика, склоподібного тіла та сітківки.

Останнім часом методів дослідження сітківки стало більше, а розроблені цифрові методи візуалізації надали нові перспективи діагностики та моніторингу РН. У систематичних оглядах науковців [8, 38, 49] опубліковано діагностичні алгоритми РН на основі штучного інтелекту (ШІ), у яких зазначено, що крім виявлення РН методи ШІ здатні оцінювати тяжкість захворювання за допомогою нової автоматизованої, кількісно визначеної та об'єктивної експертної системи [52]. Дослідниками розроблені та впроваджені комп'ютеризовані системи візуалізації сітківки: RetCam, DIAROP [5, 61]. Поєднання комп'ютерного аналізу зображень із телемедициною, за ствердженнями науковців [31, 49, 60], дозволяє виявляти, контролювати та вчасно лікувати ретинопатію у недоношеній дитині.

Новітнім трендом візуалізації сітківки новонароджених є метод оптичної когерентної томографії (ОКТ) з використанням портативного варіанту ОКТ в спектраль-

ному домені [21]. До недавнього часу дослідження ОКТ були зосереджені на змінах в задній частині сітківки, оскільки периферичний огляд був обмежений кутом ОКТ [9]. Щоб підвищити переваги ОКТ для РН, розробляються системи ОКТ з навігаційним 3D і поперечним скануванням [10]. В.А. Scruggs et al. [53] у своїх дослідженнях використали портативну широкопольну ОКТ під час рутинного скринінгу РН.

Стоматологічний скринінг передбачає виявлення аномалій розвитку щелепно-лицевої ділянки, серед яких найбільш поширеними є вроджені розщілини губи / піднебіння, вкорочення вуздечки язика / губ, мілкий присінок порожнини рота, орофациальні дисплазії м'яких тканин і кісток обличчя, оральні прояви порушень щелепно-лицевої системи при генетичних патологіях.

Анкілоглосія характеризується аномально короткою вуздечкою язика, зміною її товщини чи нетиповим місцем прикріплення, що обмежує рухи язика [3]; становить 5% серед вроджених вад розвитку порожнини рота. Така патологія перешкоджає грудному вигодовуванню, яке безпосередньо пов'язане з функціями смоктання й ковтання, що може призвести до функціональних порушень, раннього відлучення немовляти від годування грудьми та/або недостатнього набору ваги. Також можуть виникати зміни у розвитку нижньої щелепи з аномальним положенням зубів і оголенням шийок зубів; формується патологічний прикус, з'являються проблеми звуковимови.

R.L. Martinelli et al. (2016) впровадили протокол клінічного обстеження новонародженого з анкілоглосією, який включає анатомо-функціональну, нехарчову та харчову оцінки акту смоктання [34]. При анатомо-функціональній оцінці спостерігають за положенням губ у спокої та положенням язика під час плачу дитини. Лікар-стоматолог звертає увагу на форму, фіксацію та товщину вуздечки язика, піднімаючи бічні краї язика вказівними пальцями правої та лівої сторін. Нехарчове смоктання оцінюється за допомогою введення мізинця в рукавичці в рот новонародженого для смоктання. Спостерігають за рухом язика й оцінюють його як адекватне чи неадекватне. Харчову оцінку акту смоктання здійснюють під час годування грудьми - оцінюють ритм і координацію смоктання, ковтання та дихання. Хірургічна корекція (френулотомія) виконується до 10 днів від народження дитини, хоча терміни є індивідуальними [3].

Розщілина губи ("заяча губа") та піднебіння ("вовча паща") - одні з найпоширеніших вроджених аномалій, що вражають дітей в усьому світі. У структурі всіх вад новонароджених ця патологія на третьому місці. Поширеність розщілини губи та піднебіння в Україні становить 1:1000 новонароджених. Незрощення губи або піднебіння складає 70%, поєднана патологія - 30%. Електронний реєстр стоматології КДП (2023 р.) налічує 1045 дітей з усіх регіонів України, які проходять догоспітальне обстеження та післяопераційну реабілітацію на етапах хірургічного лікування. У більшості випадків па-

тологія має мультифакторне походження, тому вилучення чинників з середовища, що оточує вагітну (лікування хронічних захворювань, корекція харчування та способу життя тощо) знижує ймовірність патології [17, 18].

Розщілина верхньої губи може варіювати від невеликої виїмки на червоній каймі губ до повного відокремлення шкіри, м'язів, слизової оболонки, зубів і кісток. Розщілини можуть бути односторонніми та двосторонніми, а також можуть охоплювати альвеолярний гребінь. Ізолювана розщілина піднебіння виникає по середній лінії і може охоплювати лише язичок або поширюватися на м'яке та тверде піднебіння до різцевого отвору (наскрізна). У дітей із вродженим незрощенням губи/піднебіння, окрім деформації обличчя, порушується функція смоктання, є розлади акту ковтання і жування, в подальшому порушується мова та міміка. У дослідженнях J.Y. Ryu et al. (2021) встановлено, що діти з розщілиною губи та з або без розщілини піднебіння відрізняються від звичайних дітей нижчим зростом, меншою масою тіла, вужчою окружністю голови, а також станом порожнини рота та зубів [51]. У таких дітей обмежений ріст середньої частини обличчя, формується патологічний прикус [15]. Усі молочні зуби у дітей з розщілинами, крім других молярів, прорізуються пізніше. Навпаки, постійні зуби прорізуються швидше, що свідчить про швидку втрату молочних зубів. Крім того, діти з розщілинами мають вищий ризик розвитку карієсу та неправильного прикусу.

Реабілітація дитини з розщілиною губи та/або піднебіння вимагає багаторічного спеціалізованого лікування [15]. Хірургічне закриття розщілини губи (хейлопластика) виконується від 3 до 6 місяців; закриття піднебіння (уранопластика) - від 6 до 12 місяців [12]. Оперативні втручання до 3 місяців після народження не рекомендовано проводити, оскільки у дітей цього віку несформована верхня щелепа, наявні малі анатомічні розміри верхньої губи, недосконалі деякі фізіологічні функції, є ризик пошкодження зон росту, хрящів носа, що погіршує умови для загоєння [12].

У новонароджених під час огляду можуть виявляти вузлики Бона - невеликі білі утворення (кісти), розташовані вздовж щічної та язикової поверхонь нижньощелепних і верхньощелепних гребенів альвеолярних відростків та на твердому піднебінні. Ці ураження виникають через залишки тканини слизових залоз. Кісти зубної пластинки у новонароджених можуть виявляти вздовж гребеня нижньої та верхньої щелеп внаслідок епітеліальних залишків зубної пластинки. Перлини Епштейна - зроговілі кісти, розташовані в середньому піднебінному шві на межі твердого та м'якого піднебіння. Ці три анормальні утворення зазвичай зникають і лікування не потребують [12].

Під час огляду новонародженого необхідно звертати увагу на ті аномалії розвитку щелепно-лицевої ділянки, які можуть бути ознаками вроджених вад розвитку. Серед них: змінена форма черепа (макроцефалія, доліхцефалія, брахіцефалія); змінена форма щелеп (про-

гнатія, мікрогнатія, прогенія, мікрогенія); високе піднебіння; макрогლოსія; збільшення чи випуклість губ тощо [26]. При виражених подібних аномаліях, особливо при поєднанні кількох із них, можна припускати спадкову патологію, тому необхідна консультація генетика [3, 26]. До прикладу, макрогнатія наявна при синдромах Блума, ахондрогенезу, орально-фаціально-дигітальному, фаціо-артiculo-вертебральному, трисомії 8 хромосоми, трисомії 18; мікросомія - при ото-палато-дигітальному синдромі, трисомії 18; розщілина верхньої губи та піднебіння - при орально-фаціально-дигітальному синдромі, трисомії 18; макрогლოსія - при орально-фаціально-дигітальному синдромі, атиротичному гіпотиреоїдизмі, синдромі Дауна; розщеплений язик, розсічена вуздечка язика - при орально-фаціально-дигітальному синдромі [26]. Різні симптоми та синдроми, за яких уражається щелепно-лицева ділянка, асоціюються зі змінами інших органів та систем організму. Для своєчасної діагностики, лікування та профілактики необхідна міждисциплінарна співпраця клініцистів різного профілю та генетиків. Знання стоматологічних проявів спадкових та вроджених хвороб і синдромів сприятиме ранній діагностиці, необхідній для визначення прогнозу та вибору методу лікування.

Отже, основною метою стоматологічного скринінгу новонароджених є діагностика вроджених вад розвитку щелепно-лицевої ділянки для надання своєчасної, послідовної, безперервної та скоординованої допомоги дітям міждисциплінарною командою спеціалістів (педіатр, дитячий стоматолог, стоматолог-ортодонт, хірург-стоматолог, щелепно-лицевий хірург, генетик, отоларинголог, логопед, психолог). Комплексний міждисциплінарний підхід у діагностиці та лікуванні рідкісних захворювань є запорукою найбільш повної і швидкої медичної та соціальної реабілітації дітей.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Уніфікований скринінг новонароджених - це комплексна інтегрована система, яка починається зі своєчасного тестування, ретельного спостереження за пацієнтами, відстеження результатів і постійного оцінювання.

2. Високоспецифічні тести другого рівня можуть потенційно покращити стратегії скринінгу, зменшити кількість хибних результатів, тому повинні стати частиною програми охорони здоров'я.

3. Впровадження неонатального скринінгу дає можливість пресимптоматичної діагностики спадкових і вроджених захворювань, своєчасне виявлення яких і призначення специфічного патогенетичного лікування покращує прогнозування розвитку ускладнень та якість життя дитини.

У перспективі плануємо висвітлити питання міждисциплінарного підходу до лікування рідкісних захворювань новонароджених.

Список посилань - References

- [1] Adams, D. R., & Eng, C. M. (2018). Next-Generation Sequencing to Diagnose Suspected Genetic Disorders. *The New England journal of medicine*, 379(14), 1353-1362. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1711801>
- [2] Adhikari, A. N., Gallagher, R. C., Wang, Y., Currier, R. J., Amatuni, G., Bassaganyas, L., ... & Brenner, S. E. (2020). The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. *Nature medicine*, 26(9), 1392-1397. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0966-5>
- [3] American Academy of Pediatric Dentistry. (2023). *Perinatal and infant oral health care. The Reference Manual of Pediatric Dentistry*. Chicago, Ill.: American Academy of Pediatric Dentistry, 312-316. <http://surl.li/norro>
- [4] Andrews, S. M., Porter, K. A., Donald B. Bailey Jr, D. B., & Peay, H. L. (2022). Preparing newborn screening for the future: a collaborative stakeholder engagement exploring challenges and opportunities to modernizing the newborn screening system. *BMC Pediatrics*, 22, 90. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-03035-x>
- [5] Attallah, O. (2021). DIAROP: Automated Deep Learning-Based Diagnostic Tool for Retinopathy of Prematurity. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 11(11), 2034. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112034>
- [6] Bailey, D. B., & Zimmerman, S. J. (2019). The future of newborn screening: Why and how partnerships will be needed for success. *North Carolina Medical Journal*, 80(1), 28-31. <https://doi.org/10.18043/ncm.80.1.28>
- [7] Bao, Y., Ming, W. K., Mou, Z. W., Kong, Q. H., Li, A., Yuan, T. F., & Mi, X. S. (2021). Current Application of Digital Diagnosing Systems for Retinopathy of Prematurity. *Computer methods and programs in biomedicine*, 200, 105871. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105871>
- [8] Benet, D., & Pellicer-Valero, O. J. (2022). Artificial intelligence: the unstoppable revolution in ophthalmology. *Survey of ophthalmology*, 67(1), 252-270. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.03.003>
- [9] Bujoreanu, B. L., Tiutiua, C., Totolici, G., Carneciu, N., Bujoreanu, F. C., Ciorte, D. A., ... & Nechita, A. (2023). Latest Trends in Retinopathy of Prematurity: Research on Risk Factors, Diagnostic Methods and Therapies. *International Journal of General Medicine*, 16, 937-949. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S401122>
- [10] Chen, X., Mangalesh, S., Dandridge, A., Tran-Viet, D., Wallace, D. K., Freedman, S. F., & Toth, C. A. (2018). Spectral-Domain OCT Findings of Retinal Vascular-Avascular Junction in Infants with Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*, 125(9), 963-971. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.02.001>
- [11] Cubells, E., Torres, B., Nuñez-Ramiro, A., Sánchez-Luna, M., Izquierdo, I., & Vento, M. (2018). Congenital Critical Heart Defect Screening in a Health Area of the Community of Valencia (Spain): A Prospective Observational Study. *International journal of neonatal screening*, 4(1), 3. <https://doi.org/10.3390/ijns4010003>
- [12] Dhar, V. (2020). Common lesions of the oral soft tissue. In: Kliegman, R. M., St Geme, J. W., Blum, N. J., Tasker, R. C., Shaw, S. S., Wilson, K. M. (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. (21st ed.). Philadelphia, Pa.: Elsevier, 1924-1925.
- [13] Dubay, K. S., & Zach, T. L. (2023). *Newborn Screening*. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Cited 2023 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558983/>
- [14] Fabie, N. A. V., Pappas, K. B., & Feldman, G. L. (2019). The Current State of Newborn Screening in the United States. *Pediatric clinics of North America*, 66(2), 369-386. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.007>
- [15] Farber, S. J., Maliha, S. G., Gonchar, M. N., Kantar, R. S., Shetye, P. R., & Flores, R. L. (2019). Effect on facial growth of the management of cleft lip and palate. *Annals of plastic surgery*, 83(6), e72-76. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001800>
- [16] Fort, M. (2017). Newborn Hearing Screening: Making a Difference. *North Carolina medical journal*, 78(2), 96-100. <https://doi.org/10.18043/ncm.78.2.96>
- [17] Gadzhula, N. G., Cherepakha, O. L., & Lezhnova, O. V. (2021). Efficiency of treatment of inflammatory periodontal diseases in pregnant women. *Wiadomosci Lekarskie*, 74(5), 1065-1068. <https://doi.org/10.36740/WLek202105103>
- [18] Gadzhula, N. G., & Cherepakha, O. L. (2022). Optimization of prevention of dental diseases in pregnant women. *Medicni perspektivi*, 27(2), 152-158. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.2.260293>
- [19] Garnotel, R. (2015). Spectrometrie de masse et dépistage neonatal [Mass spectrometry and neonatal screening]. *Annales de biologie clinique*, 73(1), 107-111. <https://doi.org/10.1684/abc.2014.1021>
- [20] Heathcote, K., Syrris, P., Carter, N. D., & Patton, M. A. (2000). A connexin 26 mutation causes a syndrome of sensorineural hearing loss and palmoplantar hyperkeratosis (MIM 148350). *Journal of Medical Genetics*, 37(1), 50-51. <https://jmg.bmj.com/content/37/1/50.info>
- [21] Hlozanek, M., Stranak, Z., Tereskova, Z., Mares, J., Krejcirova, I., & Ceska Burdova, M. (2022). Trends in Neonatal Ophthalmic Screening Methods. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 12(5), 1251. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051251>
- [22] Hoffmann, G. F., Zschocke, J., & Nyhan, W. L. (2017). *Inherited Metabolic Diseases: A Clinical Approach*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 620. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-74723-9>
- [23] Kanji, A., Khoza-Shangase, K., & Moroe, N. (2018). Newborn hearing screening protocols and their outcomes: A systematic review. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 115, 104-109. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.09.026>
- [24] Kemper, A. R., Abrams, S. A., & Armsby, C. (2023). *Newborn screening*. URL: <https://medilab.ir/uptodate/show/4980>
- [25] Khoury, M. J., McCabe, L. L., & McCabe, E. R. (2003). Population screening in the age of genomic medicine. *The New England journal of medicine*, 348(1), 50-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMra013182>
- [26] Kitsera, N. I., Kovalchuk, L. Ye., & Rozhko, M. M. (2021). *Генетична патологія і її стоматологічні прояви [Genetic pathology and its dental manifestations]*. Івано-Франківськ-Львів: "Афіша" - Ivano-Frankivsk-Lviv: "Poster". URL: <http://surl.li/nornp>
- [27] Kronn, D. (2019). Navigating Newborn Screening in the NICU: A User's Guide. *NeoReviews*, 20(5), e280-e291. <https://doi.org/10.1542/neo.20-5-e280>
- [28] Kryvetskyi, V. V., Rotar, H. P., Protsak, T. V., & Shafraniuk, V. P. (2018). Вроджені вади серця: сучасний стан та проблема сьогодення [Congenital heart defects: current state and present issues]. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія - Clinical anatomy and operative surgery*, 17(1), 108-113. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.17.1.2018.18>
- [29] Kumar, P. (2016). Universal Pulse Oximetry Screening for Early Detection of Critical Congenital Heart Disease. *Clinical medicine insights*. *Pediatrics*, 10, 35-41. <https://doi.org/10.4137/CMPed.S33086>
- [30] la Marca, G., Carling, R. S., Moat, S.J., Yahyaoui, R., Ranieri, E., Bonham, J. R., & Schielen, P. C. J. I. (2023). Current State and Innovations in Newborn Screening: Continuing to Do Good and Avoid Harm. *International Journal of Neonatal Screening*,

- 9(1), 15. <https://doi.org/10.3390/ijns9010015>
- [31] Li, J. O., Liu, H., Ting, D. S. J., Jeon, S., Chan, R. V. P., Kim, J. E., ... & Ting, D. S. W. (2021). Digital technology, tele-medicine and artificial intelligence in ophthalmology: A global perspective. *Progress in retinal and eye research*, 82, 100900. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100900>
- [32] Malik, A. N., Evans, J. R., Gupta, S., Mariotti, S., Gordon, I., Bowman, R., & Gilbert, C. (2022). Universal newborn eye screening: a systematic review of the literature and review of international guidelines. *Journal of global health*, 12, 12003. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.12003>
- [33] Manzoni, P., Martin, G. R., Sanchez Luna, M., Mestrovic, J., Simeoni, U., Zimmermann, L., & Ewer, A. K. (2017). Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects: a European consensus statement. *The Lancet. Child & adolescent health*, 1(2), 88-90. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30066-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30066-4)
- [34] Martinelli, R. L., Marchesan, I. Q., Lauris, J. R., Honorio, H. M., Gusmao, R. J., & Berretin-Felix, G. (2016). Validation of the lingual frenulum protocol for infants. *International Journal of Orofacial Myology*, 42(1), 6-14. <https://doi.org/10.52010/ijom.2016.42.1.1>
- [35] Mazur, O. H., Rubina, O. S., Bertsun, K. T., Homon, R. O., & Slipchuk, K. I. (2023). Особливості муковісцидозу у новонароджених на прикладі клінічного випадку [Peculiarities of cystic fibrosis in newborn on the example of a clinical case]. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина - Neonatology, surgery and perinatal medicine*, 12(3(45)), 89-93. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.14>
- [36] McCandless, S. E., & Wright, E. J. (2020). Mandatory newborn screening in the United States: History, current status, and existential challenges. *Birth defects research*, 112(4), 350-366. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1653>
- [37] Meikle, P. J., Ranieri, E., Simonsen, H., Rozaklis, T., Ramsay, S. L., Whitfield, P. D., ... & Hopwood, J. J. (2004). Newborn screening for lysosomal storage disorders: clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics*, 114(4), 909-916. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0583>
- [38] Moraru, A. D., Costin, D., Moraru, R. L., & Branisteanu, D. C. (2020). Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology - present and future (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 20(4), 3469-3473. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9118>
- [39] Nadas, A. S., Fyler, D. C., & Castaneda, A. R. (1973). The critically ill infant with congenital heart disease. *Modern concepts of cardiovascular disease*, 42(11), 53-58.
- [40] Ministry of Health of Ukraine. (2022). Наказ МОЗ України "Про перелік захворювань, що включені до програми розширеного масового скринінгу новонароджених" від 01.10.2021 р. №2142 зі змінами від 13.10.2022 №1867 [Order of the Ministry of Health of Ukraine "On the list of diseases included in the program of extended mass screening of newborns" dated October 1, 2021 №2142 with changes from October 13, 2022 №1867]. URL: <http://surl.li/norsu>
- [41] Ministry of Health of Ukraine. (2019). Наказ МОЗ України "Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань" від 27.10.2014 р. №778 зі змінами від 24.12.2019 №2664 [Order of the Ministry of Health of Ukraine "On approval of the list of rare (orphan) diseases" dated 10/27/2014 №778 with changes from 12/24/2019 № 2664]. URL: <http://surl.li/norsh>
- [42] Ministry of Health of Ukraine. (2023). Наказ МОЗ України "Про затвердження Стандартів медичної допомоги "Ппульсоксиметричний скринінг критичних вроджених вад серця у новонароджених" від 06.02.2023 р. №227 [Order of the Ministry of Health of Ukraine "On the approval of the Standards of medical care "Pulse-symmetric screening of critical congenital heart defects in newborns" dated 02/06/2023 №227]. URL: <http://surl.li/norwx>
- [43] Narayan, I. C., Blom, N. A., Ewer, A. K., Vento, M., Manzoni, P., & te Pas, A. B. (2016). Aspects of pulse oximetry screening for critical congenital heart defects: when, how and why? *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 101(2), F162-F167. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309205>
- [44] Naylor, E. W., & Chace, D. H. (1999). Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid, and amino acid metabolism. *Journal of child neurology*, 14(1), 4-8. <https://doi.org/10.1177/0883073899014001021>
- [45] Olney, R. S., Ailes, E. C., & Sontag, M. K. (2015). Detection of critical congenital heart defects: Review of contributions from prenatal and newborn screening. *Seminars in perinatology*, 39(3), 230-237. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.03.007>
- [46] Oster, M. E., & Kochilas, L. (2016). Screening for Critical Congenital Heart Disease. *Clinics in perinatology*, 43(1), 73-80. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.11.005>
- [47] Plana, M. N., Zamora, J., Suresh, G., Fernandez-Pineda, L., Thangaratinam, S., & Ewer, A. K. (2018). Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD011912. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011912.pub2>
- [48] Ministry of Health of Ukraine. State enterprise "State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine". Association of neonatologists of Ukraine. (2022). Пульсоксиметричний скринінг критичних вроджених вад серця у новонароджених. Клінічна настанова, заснована на доказах 2022 [Pulse oximetry screening for critical congenital heart disease in newborns 2022]. URL: <http://surl.li/nortj>
- [49] Ramanathan, A., Athikarissamy, S. E., & Lam, G. C. (2023). Artificial intelligence for the diagnosis of retinopathy of prematurity: A systematic review of current algorithms. *Eye (London, England)*, 37(12), 2518-2526. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02366-y>
- [50] Rubina, O. S., Izyumec, O. I., Homon, R. A., Burdeynyy, S. A., & Shcherbich, J. V. (2016). Досвід використання аудіологічного скринінгу в умовах Вінницького неонатального центру [Experience in the use of audiological screening in terms of Vinnytsia neonatal center]. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина - Neonatology, surgery and perinatal medicine*, 6(1(19)), 18-20. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VI.1.19.2016.3>
- [51] Ryu, J. Y., Park, T. H., Lee, J. S., Yang, J. D., Chung, H. Y., Cho, B. C., & Choi, K. Y. (2021). A nationwide cohort study on growth impairment by cleft lip with or without palate. *Scientific reports*, 11(1), 23609. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03052-x>
- [52] Scruggs, B. A., Chan, R. V. P., Kalpathy-Cramer, J., Chiang, M. F., & Campbell, J. P. (2020). Artificial Intelligence in Retinopathy of Prematurity Diagnosis. *Translational vision science & technology*, 9(2), 5. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.2.5>
- [53] Scruggs, B. A., Ni, S., Nguyen, T. P., Ostmo, S., Chiang, M. F., Jia, Y., ... & Campbell, J. P. (2022). Peripheral OCT Assisted by Scleral Depression in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology science*, 2(1), 100094. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2021.100094>
- [54] Shargorodska, Y. B. (2019). Vrodzheni vady sertsia sered novonarodzhennykh ditei: henetychni aspekty (ohliad literatury) [Congenital diseases of the heart among newborns: genetic aspects (literature review)]. *Journal of V. N. Karazin` KhNU*, 38, 79-95. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-10>
- [55] Sontag, M. K., Yusuf, C., Grosse, S. D., Edelman, S., Miller, J. I., McKasson, S., ... & Shapira, S. K. (2020). Infants with Congenital Disorders Identified Through Newborn Screening

- United States, 2015-2017. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(36), 1265-1268. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6936a6>
- [56] Stewart, J. E., & Bentley, J. E. (2019). Hearing Loss in Pediatrics: What the Medical Home Needs to Know. *Pediatric clinics of North America*, 66(2), 425-436. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.010>
- [57] Subbiah, K., Mason, C. A., Gaffney, M., & Grosse, S. D. (2018). Progress in Documented Early Identification and Intervention for Deaf and Hard of Hearing Infants: CDC's Hearing Screening and Follow-up Survey, United States, 2006-2016. *Journal of early hearing detection and intervention*, 3(2), 1-7. <https://doi.org/10.26077/6sj1-mw42>
- [58] Su, W., Zhu, P., Wang, R., Wu, Q., Wang, M., Zhang, X., ... & Dong, N. (2017). Congenital heart diseases and their association with the variant distribution features on susceptibility genes. *Clinical genetics*, 91(3), 349-354. <https://doi.org/10.1111/cge.12835>
- [59] Thangaratinam, S., Brown, K., Zamora, J., Khan, K. S., & Ewer, A. K. (2012). Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England), 379(9835), 2459-2464. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60107-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60107-X)
- [60] Thanos, A., Yonekawa, Y., Todorich, B., Moshfeghi, D. M., & Trese, M. T. (2016). Screening and treatments using telemedicine in retinopathy of prematurity. *Eye and brain*, 8, 147-151. <https://doi.org/10.2147/EB.S94440>
- [61] Wang, J., Liu, C., Wu, H., Ng, T. K., & Zhang, M. (2022). Diagnostic Accuracy of Wide-Field Digital Retinal Images in Retinopathy of Prematurity Detection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Current eye research*, 47(7), 1024-1033. <https://doi.org/10.1080/02713683.2022.2050262>
- [62] Wong, K. K., Fournier, A., Fruitman, D. S., Graves, L., Human, D. G., Narvey, M., & Russell, J. L. (2017). Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pediatric Cardiology Association Position Statement on Pulse Oximetry Screening in Newborns to Enhance Detection of Critical Congenital Heart Disease. *The Canadian journal of cardiology*, 33(2), 199-208. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.10.006>
- [63] Wroblewska-Seniuk, K. E., Dabrowski, P., Szyfter, W., & Mazela, J. (2017). Universal newborn hearing screening: methods and results, obstacles, and benefits. *Pediatric research*, 81(3), 415-422. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.250>
- [64] Yarema, N. M., Boiarchuk, O. R., & Mochulska, O. M. (2020). Neonatalnyi skrynnih na tiazhki kombinovani imunodefitsy: retrospektyva i suchasnist (ohliad literatury) [Neonatal screening for severe combined immunodeficiencies: retrospective and modernity (literature review)]. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології - Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology*, 2, 30-36. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.2.11833>
- [65] Zheleva, B., Nair, S. M., Dobrzycka, A., & Saarinen, A. (2020). Considerations for Newborn Screening for Critical Congenital Heart Disease in Low- and Middle-Income Countries. *International journal of neonatal screening*, 6(2), 49. <https://doi.org/10.3390/ijns6020049>

NEWBORN SCREENING: A COMPREHENSIVE APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF HEREDITARY AND CONGENITAL DISEASES

Gadzhula N. G., Rubina O. S., Kvirikashvili A. M.

Annotation. Neonatal screening is performed for the early identification of genetically determined rare diseases that are subject to treatment and require immediate intervention. The aim of the work is data exchange to acquaint clinicians with the need for mandatory newborn screening, problems and challenges of early diagnosis of hereditary and congenital diseases. A literature review of PubMed, MEDLINE, Web of Science, Scopus databases was conducted; materials of review articles describing clinical cases related to newborn screening were studied. Review and analytical and bibliosemantic research methods were used. The main screening tests used to identify infants with critical congenital heart diseases are prenatal ultrasound, postnatal clinical examination, and pulse oximetry. Newborn genetic screening is aimed at identifying genetic and metabolic disorders, is carried out at the state level and integrates screening policy, follow-up, diagnosis, treatment of revealed disease, and tracking the results. The false-positive results are higher for sick infants in the intensive care unit due to their metabolic instability and functional immature enzymes. DNA tests of 2-tiered significantly improve both the specificity and sensitivity of testing, and reduce the number of false-positive results. An effective approach to screening for hearing loss is two-tiered testing, in which audiometry is followed with DNA testing for GJB2 mutations in the connexin-26 gene. Traditional ophthalmic screening of newborns is performed using the red reflex test. Modern diagnostic algorithms include indirect binocular ophthalmoscopy with scleral indentation, digital imaging systems, artificial intelligence, OCT. Dental screening is aimed at detecting congenital oral anomaly such as lip and tongue tie, cleft lip and palate, and oral manifestations of maxillofacial disorders in genetic pathologies. Implementation of neonatal screening provides an opportunity for pre-symptomatic diagnosis of hereditary and congenital diseases, the timely detection of which and the appointment of appropriate treatment prevent the development of complications and improve the child's quality of life. In the future, issues of an interdisciplinary approach to the management of rare diseases in infants will be covered.

Keywords: neonatal screening, rare disease, diagnostics, congenital heart disease, hearing loss, tongue-tie, cleft lip and palate.