



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 3-4 / 2024 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Масов неонатален скрининг в Югоизточна Европа: тенденции и предизвикателства в регионалните програми

Лилия Ценкова-Тончева¹, Георги Искров^{1,2}, Румен Стефанов^{1,2}

¹Катедра по Социална медицина и обществено здраве,
Факултет по обществено здраве,
Медицински университет – Пловдив
²Институт по редки болести, Пловдив

Резюме

Въведение: Неонаталният скрининг (НС) представлява метод за вторична профилактика, който идентифицира новородени с висок риск от редки вродени заболявания. Това позволява ранно лечение и предотвратяване на сериозни здравословни последици, като програмите за масов НС са разширени значително от 60-те години насам, включвайки нови технологии и заболявания. В Югоизточна Европа обхватът на тези програми варира значително в зависимост от здравните системи и ресурсите в отделните страни.

Цел: Този обзор има за цел да анализира развитието в последните десет години, текущото състояние и регионалните различия в програмите за масов НС в страните от Югоизточна Европа, като акцентира върху особеностите и напредъка на българската програма.

Материал и методи: Проведен е литературен преглед в базите данни PubMed, Google Scholar и Scopus.

Резултати: През последното десетилетие гържави като Словения, Хърватия, Унгария и Гърция разшириха своите програми чрез внедряване на тандемна масспектрометрия. В България са добавени три нови заболявания към скрининговия панел през 2024 г. Някои страни като Черна гора и Северна Македония все още нямат масов НС за фенилкетонурия. Междувременно задължителният скрининг за вроден хипотиреоидизъм е успешно въведен в Босна и Херцеговина, Северна Македония, Черна гора и Румъния в рамките на разглеждания период. Косово все още не прилага масов НС, но се планира да започне до 2025 г.

Заклучение: Този обзор разкрива значителни различия в програмите за масов НС в Югоизточна Европа, като по-развитите програми в някои страни контрастират със силно ограничените или липсващи програми в други. Това подчертава необходимостта от унифициране и подобрен достъп до по-обхватен НС, за да се осигурят равни възможности за ранна диагностика и лечение на вродените заболявания в региона.

Ключови думи: масов неонатален скрининг, скрининг на новородени, Югоизточна Европа, скринингова програма, обществено здраве

Кореспонденция:

Д-р Лилия Ценкова-Тончева
е-mail: lilia.tsenkova@mu-plovdiv.bg

Mass newborn screening in Southeastern Europe: trends and challenges in the regional programs

Lilia Tsenkova-Toncheva¹, Georgi Iskrov^{1,2}, Rumen Stefanov^{1,2}

¹Department of Social Medicine and Public Health,
Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv
²Institute for Rare Diseases, Plovdiv

Abstract

Introduction: Newborn screening (NBS) is a secondary prevention method that identifies newborns at high risk of rare congenital diseases. This allows for early treatment and prevention of serious health consequences. Mass NBS programs have been expanded significantly since the 1960s, including new technologies and diseases. In Southeastern Europe, the scope of these programs varies significantly depending on the health systems and resources in individual countries.

Objective: This review aims to analyze the development in the last ten years, current status and regional differences in the mass NBS programs in the countries of Southeastern Europe, focusing on the specifics and progress of the Bulgarian NBS program.

Material and methods: A literature review was conducted in the PubMed, Google Scholar and Scopus databases.

Results: Over the past decade, countries such as Slovenia, Croatia, Hungary and Greece have expanded their programs by implementing tandem mass spectrometry. In Bulgaria, three new diseases were added to the screening panel in 2024. Some countries such as Montenegro and North Macedonia do not yet have a mass NBS for phenylketonuria. Meanwhile, mandatory NBS for congenital hypothyroidism has been successfully introduced in Bosnia and Herzegovina, North Macedonia, Montenegro and Romania within the period under review. Kosovo does not yet implement mass NBS, but plans to start by 2025.

Conclusion: This review reveals significant differences in the mass NBS programs in Southeastern Europe, with more developed programs in some countries contrasting with severely limited or absent programs in others. This highlights the need for unification and improved access to more comprehensive screening to ensure equal opportunities for early diagnosis and treatment of congenital diseases in the region.

Keywords: mass neonatal screening, newborn screening, Southeastern Europe, screening program, public health

Correspondence:

Dr. Lilia Tsenkova-Toncheva, MD
е-mail: lilia.tsenkova@mu-plovdiv.bg

Въведение

Неонаталният скрининг (НС) представлява метод за вторична специфична профилактика, който се състои в изследване на новородени деца непосредствено след раждането с цел установяване на специфични заболявания, за които липсват видими клинични прояви, но при отсъствие на своевременно лечение могат да доведат до сериозни последици за здравето [1]. Това изследване не е предназначено за поставяне на диагноза, а за да разграничи привидно здрави новородени с по-висок риск от определени заболявания от такива с по-нисък риск, като при тези с по-висок риск са необходими допълнителни изследвания, за да се потвърди или изключи диагнозата [2]. Основната цел на НС е ранното идентифициране на тези състояния, за да се осигури ефективна медицинска намеса, която да предотврати или сведе до минимум възможните усложнения [3]. НС е признат за едно от най-значимите постижения в областта на общественото здраве, особено в контекста на редките заболявания [4].

Програмите за масов НС започват през 60-те години на миналия век, когато американският микробиолог Robert Guthrie разработва първия сравнително лесен и икономичен метод за идентифициране на новородени с фенилкетонурия (ФКУ) чрез измерване на нивата на фенилаланин в кръвни проби от петата на новороденото на втория ден след раждане [5-6]. Около десетилетие след въвеждането на метода на Guthrie за скрининг на ФКУ, през 70-те години се въвежда метод за изследване на концентрацията на тиреоидни хормони в същата кръвна проба, който предостига възможност за ранно установяване на вроден хипотиреоидизъм (ВХ). Това е второто заболяване, добавено към панела за масов НС [7]. С течение на времето броят на обхванатите от скринингови програми заболявания постепенно се разширява, като значителен напредък е постигнат в края на 90-те години с внедряването на тандемната маспектрометрия, позволяваща скрининг на до 40-50 заболявания чрез една-единствена кръвна проба. Едни от последните заболявания, добавени към панела за масов НС, са кистичната фиброза (КФ), тежкият комбиниран имунодефицит (ТКИД) и спиналната мускулна атрофия (СМА), за което значителен принос има внедряването на молекулярните технологии [6]. Скоростта и обхватът на въвеждането на нови заболявания в скрининговите панели варира между отделните държави в зависимост от различията в здравните системи, политиките и достъпа до финансови, материални и човешки ресурси [6-7].

Югоизточна Европа (ЮИЕ) е географски подрегион на Европа, който основно обхваща Балканите, както и съседни области и архипелази. Държави, които могат да бъдат включени в региона, са Албания, Босна и Херцеговина,

България, Хърватия, Гърция, Косово, Черна гора, Северна Македония, Румъния, Сърбия и европейската част на Турция. Поради културни или исторически фактори и връзки в този регион могат да се включат още Кипър, Унгария, Молдова и Словения. Седем от тях са членки на ЕС [8-9].

В контекста на масовия НС и общественото здраве, държавите от ЮИЕ се характеризират с разнообразие в нивата на развитие на здравните им системи и съответните програми за масов скрининг на новородени. Разликите в здравеопазните системи, икономическите ресурси и политическите приоритети водят до значителни вариации в обхвата и ефективността на масовия НС [7].

Целта на този обзор е да оцени развитието през последните десет години, настоящото състояние и регионалните различия в програмите за масов НС в държавите от ЮИЕ. Програмата за масов НС в България, като част от този регион, е разгледана по-подробно и отделно от останалите държави, с акцент върху специфичните характеристики и постигнатия напредък в страната.

Материал и методи

Извършен е литературен преглед в базите данни PubMed, Google Scholar и Scopus, с използване на следните ключови думи и комбинации от тях: „неонатален скрининг“, „масов неонатален скрининг“, „скрининг на новородени“, „Югоизточна Европа“, „скринингова програма“ и „обществено здраве“. Включени и анализирани са пълнотекстови статии на английски и български език, публикувани след 2014 г., както и нормативни документи, свързани с програмите за масов НС. Подбраните източници обхващат официални писмени материали, актуални препоръки от изпълнителни органи и публикации в рецензирани научни списания. Оценка на литературата включва анализ както на качествени, така и на количествени изследвания, за да се гарантира пълнота и обективност.

Резултати и обсъждане

Масов неонатален скрининг в Югоизточна Европа

В много от държавите в ЮИЕ програмите за масов НС се различават значително от тези в по-развитите европейски страни, което създава неравенства в ранната диагностика и лечение на вродените заболявания. До 2013 г. скрининговите програми в региона изостават съществено спрямо тези в Западна Европа [4]. Проучване от 2014 г. показва, че скрининг за ФКУ е липсвал в 4 страни от региона, а скрининг за ВХ – в 3. По това време в Албания и Косово са липсвали изцяло програми за масов НС. Нито една от страните не е използвала тандемна маспектрометрия, но три страни са планирали да въведат метода при бъдещо разширяване на скрининговите си програми [9].

Анкетно проучване от 2020 г. анализира промените в неонаталните скринингови програми в държавите от ЮИЕ в периода 2014–2020 г., в което са включени Босна и Херцеговина, България, Хърватия, Гърция, Унгария, Косово, Северна Македония, Черна гора, Румъния, Сърбия и Словения. Резултатите показват, че към момента сред страните в региона Словения има най-широкообхватна програма за масов НС, обхващаща 18 заболявания. Следват я Унгария с 16 и Хърватия с 8. В останалите държави броят на обхванатите заболявания варира между 0 и 6. Центровете за обработка на проби са обикновено 1 или 2 в държава, като единствено в Румъния (поради значително по-голямата национална площ) те са 5 [10].

Хърватия, Словения, Унгария и Гърция са сред страните, които разширяват обхвата на програмите си с тандемна масспектрометрия, като Унгария я въвежда първа през 2007 г. Масспектрометрията позволява тестване за множество заболявания от една кръвна проба, което разширява панела със състояния като органични ацидемии и нарушения в окислението на мастни киселини [9,11].

Сърбия, Северна Македония, Гърция и Румъния планират разширяване на програмите си за масов НС, като някои от тях ще проведат пилотни проучвания преди това. Планира се добавянето на заболявания като КФ, вродена надбъбречна хиперплазия (ВНХ), СМА, галактоземия и други. Необходимостта от разширяване варира от 1 до 5 (като 5 е най-високата степен на неотложност), със средна стойност 4. Най-висок приоритет е установен в Косово, Румъния и Гърция, а като основни пречки за осъществяването му се посочват липсата на финансови ресурси, организационни проблеми и политическа воля. Във всички държави, с изключение на Северна Македония, Черна гора и Косово, се провежда масов НС за ФКУ. Скринингът за ВХ се провежда във всички държави с изключение на Косово. Установено е, че единствените европейски страни без скрининг за ФКУ и ВХ са в ЮИЕ [10].

България е една от страните в региона, които провеждат масов НС за заболяването ВНХ, въведено през 2010 г. [10,12]. Заболяването КФ е част от програмата за масов НС единствено в Северна Македония, където е въведено през 2018 г., и в България от 2024 г. [13]. В Косово въвеждането на масов НС е планирано в рамките на „План за действие за здравето на майките и децата 2023-2025 г.“, който е завършен и очаква одобрение след финансова оценка [14].

Въпреки близките географски разстояния, в региона съществуват значителни разлики в развитието на програмите за масов НС във всяка страна. Докато някои държави, като Албания и Косово, все още срещат трудности при установяването на устойчива скринингова програма

за заболявания като ФКУ и ВХ, други вече са достигнали нивото на Западна Европа и планират да разширят обхвата на масов НС, включвайки повече заболявания с помощта на тандемна масспектрометрия и въвеждане на секвениране от следващо поколение като второ ниво на тестване [6].

Масов неонатален скрининг в България

В България към момента се извършва масов НС за шест вродени заболявания – ФКУ, ВХ, ВНХ, КФ, СМА и ТКИД [13]. Условието и реда за извършването на НС в България са регламентирани в Наредба № 26 от 14 юни 2007 г. за предоставяне на акушерска помощ на здравно неосигурени жени и за извършване на изследвания извън обхвата на задължителното здравно осигуряване на деца и бременни жени, издадена от Министъра на здравеопазването.

Всички необходими консумативи и реактиви се осигуряват за сметка на държавния бюджет на акредитираните лечебни заведения, в които се извършва масов НС съгласно приложение № 4 на наредбата. Вземането на кръвна проба се извършва в рогилното или неонатологично отделение на лечебното заведение, в което е родено детето между втория и шестия ден от раждането за доносени деца, а за недоносени деца – двукратно на втория ден от раждането и в края на втората седмица. Кръвната проба се взема от петичката на детето след дълбоко убождане, след което се напява върху предназначенията за това места на филтърна бланка. След попълване на необходимите данни на детето и контакти на родителите, филтърната бланка се изпраща до съответната лаборатория най-късно на следващия ден [13]. В България две лаборатории са акредитирани за обработване на пробите – Лаборатория „Скрининг и функционална ендокринна диагностика“ на Специализирана болница за активно лечение по детски болести (СБАЛДБ) „Проф. г-р Иван Митев“ – София (за ВНХ, ВХ и КФ) и Национална генетична лаборатория към Специализирана болница за активно лечение по акушерство и гинекология (СБАЛАГ) „Майчин дом“ – София (за ФКУ, СМА и ТКИД) [13].

Резултатите от изследванията се съобщават незабавно на лечебното заведение, където е взета пробата, след което се предприемат действия по издирване на детето, информиране на родителите и извършване на потвърдително изследване, за да се потвърди или отхвърли заболяването. Децата с висок риск е се насочват за диагностика и лечение към СБАЛДБ – София. Всички филтърни бланки се съхраняват за срок от поне 5 години в лечебното заведение [13]. Не се откриват официални препоръки за това кога е оптимално родителите да бъдат информирани за предстоящото изследване, неговите потенциални ползи и рискове, както и кой носи отговорността за това в България.

Заклучение

Разнообразието в програмите за масов НС в ЮИЕ подчертава необходимостта от по-добра координация и обмен на добри практики между страните в региона. Въпреки че някои държави, като Словения и Унгария, постигат значителен напредък с въвеждането на нови технологии и разширяването на скрининговите панели, други все още се сблъскват с предизвикателства, свързани с липсата на ресурси и по-ограничен обхват на програмите. Международното сътрудничество, включително подкрепата на Европейския съюз, би могло да играе ключова роля в хармонизирането на стандартите и осигуряването на равен достъп до НС и лечение.

Дългосрочната устойчивост на програмите ще зависи от адекватното обучение на здравните професионалисти и повишената обществена информираност за ползите от ранната диагностика. Въвеждането на нови технологии като тандемна масспектрометрия и секвениране от следващо поколение ще позволи по-ефективно откриване на редки заболявания и ще подобри здравните резултати за новородените в региона. По този начин ще се намали тежестта върху здравните системи, осигурявайки по-равностоен достъп до ранна диагностика и лечение на вродените заболявания в целия регион.

Библиография

1. Iskrov G, Angelova V, Bochev B et al. Prospects for Expansion of Universal Newborn Screening in Bulgaria: A Survey among Medical Professionals. *Int J Neonatal Screen*. 2023 Oct 11;9(4):57.
2. World Health Organization. Screening programmes: a short guide. 2020. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/330829/9789289054782-eng.pdf>
3. El-Hattab AW, Almannai M, Sutton VR. Newborn Screening: History, Current Status, and Future Directions. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Apr;65(2):389-405.
4. Sikonja J, Groselj U, Scarpa M, et al. Towards Achieving Equity and Innovation in Newborn Screening across Europe. *Int J Neonatal Screen*. 2022 May 6;8(2):31.
5. Hoffmann GF, Lindner M, Loeber JG. 50 years of newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Mar;37(2):163-4.
6. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonatal Screen*. 2021 Mar 5;7(1):15.
7. Loeber JG. European Union Should Actively Stimulate and Harmonise Neonatal Screening Initiatives. *Int J Neonatal Screen*. 2018 Nov 14;4(4):32.
8. International Society for Neonatal Screening. Region Europe. 2020. Available from: <https://www.isns-neoscreening.org/isns-regions/region-europe/>
9. Groselj U, Zerjav Tansek M, Smon A, et al. Newborn screening in Southeastern Europe. *Mol Genet Metabol*. 2014 Aug 1;113(1-2):42-5.
10. Koracin V, Mlinaric M, Baric I, et al. Current Status of Newborn Screening in Southeastern Europe. *Front Pediatr*. 2021 May 7;9:648939.
11. Lampret BR, Remec ŽI, Torkar AD, et al. Expanded Newborn Screening Program in Slovenia using Tandem Mass Spectrometry and Confirmatory Next Generation Sequencing Genetic Testing. *Zdr Varst*. 2020 Oct 18;59(4):256-263.

12. Stoeva I, Kostova A, Moskova M, et al. The role of the newborn screening programme (NSP) for the diagnosis of a 17-year-old boy with congenital Adrenal Hyperplasia (cah) due to 21 OH deficiency. *Scr Sci Med*. 2014 Dec 20;46(4):54.
13. Министерство на здравеопазването. Наредба № 26 от 2007 г. за предоставяне на акушерска помощ на здравно неосигурени жени и за извършване на изследвания извън обхвата на задължителното здравно осигуряване на деца и бременни жени. 2007. Available from: <https://lex.bg/laws/ldoc/2135556407>
14. Komfkosova. Infant mortality, immunization and breastfeeding. 2024. Available from: <https://komfkosova.org/infant-mortality-immunization-and-breastfeeding/>