

## VISUOTINIAM NAUJAGIMIŲ PATIKROS PLĖTRAJ SIŪLOMŲ LIGŲ ATITIKIMAS NACIONALINIAM VEIKLOS, SUSIJUSIOS SU RETOMIS LIGOMIS, PLANE PATVIRTINTIEMS KRITERIJAMS

Nacionalinis veiklos, susijusios su retomis ligomis, planas, patvirtintas Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2012 m. spalio 18 d. įsakymu Nr. V-938 „Dėl Nacionalinio veiklos, susijusios su retomis ligomis, plano patvirtinimo“ (toliau – Planas), nustato naujagimių patikros plėtrą ir Plano 34 punkte nustatyti ligos, įtraukiamos į visuotinės naujagimių patikros sąrašą, kriterijai:

„34. Liga įtraukiama į visuotinės naujagimių patikros sąrašą, jei atitinka šiuos Tarptautinės visuotinės naujagimių patikros draugijos (angl. *International Society for Neonatal Screening*, ISNS) kriterijus:

34.1. patvirtinta tiesioginė ankstyvos visuotinės patikros nauda naujagimiui, t. y.

nustačius ligą pradinėje stadijoje, galima ją gydyti ir taip išvengti komplikacijų;

34.2. išlaikoma ekonominė pusiausvyra tarp visuotinei patikrai reikalingų lėšų ir kitų su ligos gydymu susijusių išlaidų;

34.3. visuotinei naujagimių patikrai naudojami testai yra patikimi;

34.4. diagnozavus ligą, užtikrinama sisteminga paciento sveikatos priežiūra.“

---

### 17 LIGŲ – ŠLAPALO CIKLO SUTRIKIMAI, RIEBALŲ RŪGŠČIŲ OKSIDACIJOS SUTRIKIMAI, ORGANINĖS ACIDEMIJOS, AMINORŪGŠČIŲ APYKAITOS SUTRIKIMAI

---

17 paveldimųjų medžiagų apykaitos ligų (PMAL), yra diagnozuojama vieno tyrimo metu – tandeminės masių spektrometrijos metodu (VNT<sub>TMS</sub>), todėl mokslinėje literatūroje yra apžvelgiamos, kaip visa grupė ligų.

Ligų sąrašas:

Aminorūgščių apykaitos sutrikimai

1. I tipo tirozinemija
2. Homocistinurija (cistationin-Beta-sintazės stoka)\*

Šlapalo ciklo sutrikimai

3. Argininemija (arginazės stoka)
4. Arginino sukcininė acidemija (arginino sukcinato liazės stoka)\*
5. Citrulinemija I tipo (arginino sukcinato sintetazės stoka)

Riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimai

6. Karnitino palmitoil-transferazės IA stoka
7. Karnitino palmitoil-transferazės II stoka
8. Karnitino-acilkarnitino translokazės stoka
9. Labai ilgų grandinių riebalų rūgščių acil-KoA dehidrogenazės stoka
10. Trifunkcinio baltymo stoka

Organinės acidemijos

11. Gliutaro acidurija II tipo (dauginė acil-KoA dehidrogenazių stoka)
12. Propiono acidemija (propionil-KoA karboksilazės stoka)\*
13. Izovalerijono acidemija
14. 3-metil-krotonilglicinurija
15. 3-hidroksi-3-metilgliutaro acidurija
16. Dauginė karboksilazių stoka, ankstyvos pradžios (holokarboksilazės sintetazės stoka, HCS)

## 17. Beta ketotiolazės stoka

**34.1. patvirtinta tiesioginė ankstyvos visuotinės patikros nauda naujagimiui, t. y. nustatius ligą pradinėje stadijoje, galima ją gydyti ir taip išvengti komplikacijų:**

Ligų požymiai:

- Tik gimus daugumai naujagimių sergančių PMAL nepasireiškia ligos simptomai.
- Ūmi PMAL eiga pasireiškia per pirmąsias gyvenimo dienas. Dažniausiai pasireiškiantys PMAL simptomai: metabolinė acidozė, hiperamonemija, hipoglikemija, traukuliai, laiku nesuteikus gydymo galima mirtis.
- PMAL gali pasireikšti ir kūdikystėje fizinės ir protinės raidos atsilikimu, kitais sunkiais, neįgalumą lemiančiais simptomais bei pasikartojančiomis ūmiomis metabolinėmis krizėmis.

Gydymas:

Visos išplėstiniame VNT sąraše esančios PMAL yra gydomos dieta ar/ir medikamentais, vitaminais ir/ar papildais.

Gydymas, jei pradėtas anksti iki klinikinių požymių atsiradimo, leidžia išvengti ar sumažina mirštamumą bei sergamumą, įskaitant protinį atsilikimą ir fizinę negalią.

Klinikinis, ekonominis ir socialinis VNT veiksmingumas:

- Žinoma tiksli retų ligų epidemiologija: po VNT<sub>TMS</sub> įdiegimo nustatytų PMAL dažnis padidėjo iki 50%.
- Išvengiama intelektualinės negalios: protinis atsilikimas VNT netikrintų pacientų grupėje diagnozuojamas 8 kartus dažniau palyginus su VNT<sub>TMS</sub> diagnozuotais.
- Išvengiama mirties, pailgėja gyvenimo trukmė: pacientų diagnozuotų VNT metu gyvenimo trukmė yra ilgesnė nuo 1,5 iki 5 kartų, palyginus su VNT netikrintais.
- Išvengiama negalios – taupomos vaikų su negalia išlaikymui skiriamos valstybės lėšos.
- Sumažinamos PMAL diagnostikos išlaidos – liga diagnozuojama kryptingai, atliekant tik tai ligai patvirtinti reikalingus tyrimus (užkertamas kelias nereikalingiems ir dažnai brangiems laboratoriniams ir instrumentiniams tyrimams).
- Sumažinamos PMAL gydymo išlaidos – liga pradedama gydyti taikant tik tai ligai specifinį gydymą (užkertamas kelias neefektyviam ilgalaikiu požiūriu simptomatiniam gydymui).
- Sumažinamas ūmių būklių/metabolinių dekomensacijų, lemiančių psichomotorinį atsilikimą, skaičius.
- Sumažinamos PMAL komplikacijų gydymui reikalingos išlaidos – liga pradedama gydyti ikisimptominiu periodu (užkertamas kelias komplikacijų atsiradimui).
- Sumažinamos išlaidos hospitalizacijai – įtarus ligą, skubiai atliekami patvirtinantys tikslingi tyrimai ir tuoj pat pradedamas gydymas, taip dalis pacientų išvengia PMAL klinikinio pasireiškimo, o hospitalizacijos neprireikia ar prireikia minimalios trukmės hospitalizacijos diagnostinių tyrimų atlikimui ir specifinio gydymo pritaikymui. 2 kartus dažniau VNT<sub>TMS</sub> netikrintų kūdikių buvo hospitalizuojama dėl paveldimos medžiagų apykaitos ligos ūmios būklės lyginant su VNT patikrinta grupe.
- Sudaromos sąlygos tikslinei prenatalinei ar preimplantacinei diagnostikai.
- Mažinamas tėvų stresas sužinojus apie diagnozę: VNT<sub>TMS</sub> diagnozuotų ir hospitalizuotų naujagimių motinų streso lygis buvo mažesnis, jei naujagimis buvo hospitalizuotas dėl VNT metu aptiktos ligos (iki pasireiškiant klinikai), lyginant su motinų streso lygiu, jei naujagimis buvo hospitalizuotas dėl klinikinių simptomų.
- Gerinama artimųjų, gyvenančių šalia sergančiojo PMAL, gyvenimo kokybė.

## Literatūros apžvalga:

- Išplėstinio VNT<sub>TMS</sub> dėl 20 PMAL klinikinio efektyvumo vertinimas atskirose JAV valstijose (Masačiusetas, Pensilvanija, Meinas, Naujoji Anglija). Vertintos ligos: SCAD, MCAD, LCHAD, VLCAD, CPT1, CPT2, PA, MMA/MUT, MMA-B12, CBL C, ASL, 3MCC, CIT1, IVA, GA1, GA2 (MAD).

Rodiklis	Diagnozuoti VNT <sub>TMS</sub>	Diagnozuoti pagal klinikinius požymius
Hospitalizacijos per pirmus 6 gyvenimo mėnesius (%)	28	55
Medicininės komplikacijos (%)	22	64
Neurologinės komplikacijos (%)	14	58
Gastrostoma (%)	4	24
Neįgaliojo vežimėlio poreikis (%)	0	9
Nustatyti specialieji poreikiai (%)	20	73
Motinių streso lygis (streso indeksas)	61	80
Susan E Waisbren et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. JAMA. 2003 Nov 19;290(19):2564-72. doi: 10.1001/jama.290.19.2564.		

- Išplėstinio VNT<sub>TMS</sub> dėl PMAL klinikinio efektyvumo vertinimas Vokietijoje. 10 metų duomenys, vertinta 31 liga, t.y. visos, kurias galima diagnozuoti VNT<sub>TMS</sub> metodu. Pacientų sveikata vertinta pagal standartizuotą būklės vertinimo algoritmą apimančią 32 klinikinius požymius (centrinės sistemos, periferinės nervų sistemos, skeleto raumenų, širdies, regos, kepenų, odos, inkstų, kraujodaros ir augimo).

Rodiklis	Diagnozuoti VNT <sub>TMS</sub>	Diagnozuoti pagal klinikinius požymius
Metabolinė decompensacija, hospitalizacija (%)	16.8	100
Medicininės komplikacijos (%)	14 - 40	60
Intelektas koeficientas <85 (%)	3,1 – 8,2	66,7
Martin Lindner et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases - Report of 10 years from South-West Germany. Lindner et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:44. <a href="http://www.orphandis.com/content/6/1/44">http://www.orphandis.com/content/6/1/44</a> .		

- Norvegijos VNT<sub>TMS</sub> dėl 20 PMAL 2012–2020 metų ir PMAL klinikinės diagnostikos 2002–2012 metų apžvalga. Vertintos ligos: PA, MMA, IVA, GA1, MSUD, CBS(HCY), TYR1, HCS, HMG, bKT, BD, CUD(CTD), CPT1, CPT2, CACT, VLCAD, LCHAD, TFP, MCAD, MAD.

Rodiklis	Diagnozuoti VNT <sub>TMS</sub>	Diagnozuoti pagal klinikinius požymius
Kumuliacinis ligų dažnis	1:6151 Po VNT <sub>TMS</sub> įdiegimo PMAL dažnis Norvegijoje padidėjo 46 %.	1:11 472
Gera sveikatos būklė (%)	82	20
Gyvenimo dienos diagnozės metu, mediana (nuo iki)	6 (2–27)	243 (2–3109)

Trine Tangeraas et al. Performance of Expanded Newborn Screening in Norway Supported by Post-Analytical Bioinformatics Tools and Rapid Second-Tier DNA Analyses. *Int. J. Neonatal Screen.* 2020, 6(3), 51; <https://doi.org/10.3390/ijns6030051>

- Ontario, Kanados mokslininkų analitinio sprendimų modelio pagalba buvo vertinamas vienu metų naujagimių populiacijos tikrinimas dėl 21 PMAL tandeminės masių spektrometrijos metodu. Buvo vertintos tyrimo metodo specifikacijos, išlaidos, ligų dažnis, gydymo efektyvumas, ligų progresavimo greitis ir mirštamumas. Vertinant pacientų gyvenimo trukmę iki naujagimių patikros ir įdiegus naujagimių tikrinimą, pacientų diagnozuotų VNT metu gyvenimo trukmė buvo ilgesnė nuo 1,5 iki 5 kartų, lyginant su pacientų diagnozuotų pagal klinikinius simptomus (žr. lentelę kiekvienai PMAL).

Rodiklis: Gyvenimo trukmė metais		
PMAL	Diagnozuoti VNT <sub>TMS</sub> Klasikinė ligos eiga (vėlyvos pradžios eiga)	Diagnozuoti pagal klinikinius požymius Klasikinė ligos eiga (vėlyvos pradžios eiga)
Riebalų rūgščių beta oksidacijos sutrikimai		
CUD	25 (50)	14 (35)
CPT-I	25 (-)	14 (-)
CACT	20 (25)	4 (10)
CPT II	25 (65)	14 (50)
VLCAD	36 (35)	12 (-)
LCHAD	25 (-)	12 (-)
MCAD	65 (-)	59 (-)
GA II	1 (-)	6 mėn. (-)
Organoacidemijos		
HMG	70 (-)	50 (-)
MCC	70 (-)	50 (-)
GA I	10 (25)	5 (10)
IVA	20 (25)	10 (15)
MUT	10 (30)	5 (20)
PA	10 (-)	5 (-)
Šlapalo ciklo sutrikimai		
ARG	10 (65)	5 (40)
ASL	15 (-)	11 (-)
CIT I	15 (-)	11 (-)
Aminorūgščių apykaitos sutrikimai		
TYR I	30 (30)	15 (20)
HCY	35 (45)	25 (35)
MSUD	35 (35)	20 (20)
FKU	78 (-)	65 (-)
Lauren E. Cipriano et al. The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model. <i>VALUE IN HEALTH.</i> Volume 10, Number 2, 2007.		

Homocistinurijai (HCU) būdingų simptomų (lęšiuko panirimas, skeleto anomalijos, protinis atsilikimas, trombozė) galima išvengti iki simptomų atsiradimo pradėjus specifinį gydymą vit. B6, betainu, dieta su sumažintu metionino kiekiu.

#### Literatūra:

1. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency doi: 10.1007/s10545-016-9979-0
2. Homocystinuria diagnosis and management: it is not all classical <https://doi.org/10.1136/jcp-2021-208029>.
3. Homocystinuria: Therapeutic approach. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.002

### 34.2. išlaikoma ekonominė pusiausvyra tarp visuotinei patikrai reikalingų lėšų ir kitų su ligos gydymu susijusių išlaidų;

VNT dėl 17 VNT<sub>TMS</sub> išlaidos (jei gimstamumas 18 tūkst/metus): ~30 tūkst EUR/ metus.

Ligos gydymas iki atsirandant simptomams leidžia sumažinti išlaidas:

- Išvengiama negalios – taupomos vaikų su negalia išlaikymui skiriamos valstybės lėšos.
- Sumažinamos PMAL diagnostikos išlaidos – liga diagnozuojama kryptingai, atliekant tik tai ligai patvirtinti reikalingus tyrimus (užkertamas kelias nereikalingiems ir dažnai brangiems laboratoriniams ir instrumentiniams tyrimams).
- Sumažinamos PMAL gydymo išlaidos – liga pradedama gydyti taikant tik tai ligai specifinį gydymą (užkertamas kelias neefektyviam ilgalaikiu požiūriu simptomatiniam gydymui).
- Sumažinamas ūmių būklių/metabolinių dekomensacijų, lemiančių psichomotorinį atsilikimą, skaičius.
- Sumažinamos PMAL komplikacijų gydymui reikalingos išlaidos – liga pradedama gydyti ikisimptominiu periodu (užkertamas kelias komplikacijų atsiradimui).
- Sumažinamos išlaidos hospitalizacijai – įtarus ligą, skubiai atliekami patvirtinantys tikslingi tyrimai ir tuoj pat pradedamas gydymas, taip dalis pacientų išvengia PMAL klinikinio pasireišimo, o hospitalizacijos neprireikia ar prireikia minimalios trukmės hospitalizacijos diagnostinių tyrimų atlikimui ir specifinio gydymo pritaikymui. 2 kartus dažniau VNT<sub>TMS</sub> netikrėtų kūdikių buvo hospitalizuojama dėl paveldimos medžiagų apykaitos ligos ūmios būklės lyginant su VNT patikrinta grupe.

Literatūra:

1. Cost-effectiveness analysis of tandem mass spectrometry compared to fluorescence analysis for screening neonatal genetic metabolic diseases <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-025-12419-z>
2. Lauren E. Cipriano et al. The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model. VALUE IN HEALTH. Volume 10, Number 2, 2007.
3. Cost-Effectiveness Analysis of Newborn Screening for Organic Acidemias in Hong Kong. <http://hdl.handle.net/10722/224840>
4. Cost-effectiveness analysis of newborn screening by tandem mass spectrometry in Shenzhen, China: value and affordability of new screening technology <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-022-08394-4>
5. Considering Proximal Urea Cycle Disorders in Expanded Newborn Screening Int J Neonatal Screen. 2020 Oct 8;6(4):77. doi: [10.3390/ijns6040077](https://doi.org/10.3390/ijns6040077)

### 34.3. visuotinei naujagimių patikrai naudojami testai yra patikimi;

VNT<sub>TMS</sub> privalumai: apimtis (vieno tyrimo metu tiriama dėl >30 ligų), greitis (vieno mėginio ištyrimas analizatoriuje trunka iki 2 min.), aukštas tikslumas, specifiškumas ir jautrumas.

Visos šios savybės sumažina klaidingai teigiamų (liga įtariama, nors jos nėra) ir klaidingai neigiamų (liga nediagnozuojama, nors naujagimis serga) rezultatų tikimybę ir padidina teigiamą prognostinę vertę. Įvairių klinikinių tyrimų duomenimis VNT<sub>TMS</sub> metodo specifiškumas ir jautrumas svyruoja nuo 99,67 iki 99,9%, o jautrumas nuo 96,36 iki 100%<sup>5,6</sup>. Detali informacija kiekvienai ligai ir ligų grupėms pateikiama lentelėje „TMS metodo charakteristikos“.

TMS metodo charakteristikos*				
Ligos trumpinys	Žymuo	Metodo specifiškumas	Metodo jautrumas	Teigiama prognostinė vertė, PPV
*Metodo jautrumas – tai teisingai teigiamų rezultatų dalis iš rezultatų visumos (testas teigiamas, kai pacientas serga);				
*Metodo specifiškumas – tai teisingai neigiamų rezultatų dalis iš rezultatų visumos (testas neigiamas, kai pacientas neserga).				

*PPV – teigiama prognostinė vertė (angl. <i>positive predictive value</i> ), tai tikimybė, kad teigiamas rezultatas rodo tikrai sergantį individą (šis rodiklis priklauso nuo metodo jautrumo, specifiškumo ir ligos dažnio).				
PKU <sup>5</sup>	Phe, Phe/Tyr	99,95% <sup>5</sup>	100% <sup>5</sup> HFA 88.57% <sup>5</sup>	32,35% <sup>5</sup>
TYR I <sup>5</sup>	Tyr, Sua	99,98 <sup>5</sup>	100 <sup>5</sup>	1,92 <sup>5</sup>
ARG	Arg			
ASL	Arg	100% <sup>14</sup>	100% <sup>14</sup>	-
CIT I	Cit, Orn/Cit, Cit/ Arg	100% <sup>5</sup> 100% <sup>14</sup>	100% <sup>5</sup> 100% <sup>14</sup>	33,33% <sup>5</sup>
CIT II				
HCY	Met, Met/Phe, Met/ Leu(Ile)	99,99% <sup>8</sup>	100% <sup>8</sup>	12,5% <sup>8</sup> 100% <sup>9</sup>
CBL E, G	C3, Hcy, Met		100% <sup>5</sup>	
MSUD	Ile, Leu, Ile	99,99% <sup>5</sup>	100% <sup>5</sup>	8% <sup>5</sup>
CUD	C0	99,97 % <sup>5</sup>	100% <sup>5</sup>	1.15% <sup>5</sup>
CPT Ia	C0 C16, C18, C0/(C16 + C18)	-	100% <sup>5</sup>	-
CPT II	C0 C16, C18, C0/(C16 + C18)	99,98% <sup>5</sup>	100% <sup>5</sup>	2.08% <sup>5</sup>
CACT	C0,	99,98% <sup>5</sup>	100% <sup>5</sup>	2,08% <sup>5</sup>
SCAD	C4	99,99 % <sup>5</sup>	100% <sup>5</sup>	11,54% <sup>5</sup>
MCAD	C6,C8,C10:1 , C10, C8/C2 C8/ C10 C8/ C12	99,98% <sup>5</sup>	100% <sup>5</sup>	25,81% <sup>5</sup>
VLCAD	C14:1, C14	99,99% <sup>5</sup>	100% <sup>5</sup>	3,13% <sup>5</sup>
LCHAD	C14OH, C16:1OH, C16OH, C18: 1OH, C18OH	100% <sup>5</sup> 99,99% <sup>7</sup>	100% <sup>5</sup> 100% <sup>7</sup>	9,09% <sup>5</sup> 52,20% <sup>7</sup>
TFP	C14OH, C16:1OH, C16OH, C18: 1OH, C18OH	100% <sup>5</sup>	100% <sup>5</sup>	9,09% <sup>5</sup>
GA II	C4 - C18			
PA, MUT ir MMA - B12, CBL C, D	C3, C3/C2	99,92% - 99,995% <sup>1,2,3</sup> 99,92 <sup>5</sup>	90% - 100% <sup>1,2</sup> 100 <sup>5</sup>	1,9% - 55,56% <sup>1,2,3</sup> 1,91 <sup>5</sup>
IVA	C5, C5/C8, C5/ C4, C5/ C3	99,98% <sup>4</sup>	100% <sup>4</sup>	7,0% <sup>4</sup> 1,8% -10,8% <sup>1,3</sup>
SCAD	C5, C5/C8, C5/ C4, C5/ C3	99,98% <sup>4</sup>	75% <sup>4</sup>	7,0% <sup>4</sup>
3MCC	C5OH	99,99 <sup>5</sup>	100% <sup>5</sup>	30,00 % <sup>5</sup>
HMG	C5OH	-	100% <sup>5</sup>	-
MCD (HCS)	C5OH	99,99	100	30,00
bKT	C4OH			
GA I	Glut, Glut/C8 Glut/C16	99,98% <sup>5</sup>	100% <sup>5</sup>	4,84% <sup>5</sup>
OA ,iš viso	C2-C5DC	99,87% <sup>5</sup> 99,98% <sup>12</sup>	100% <sup>5</sup> 100,0 % <sup>12</sup>	5,09% <sup>5</sup>
RRO sutrikimai, iš viso	C2, C6-C18	99,90% <sup>5</sup> 99,9 % <sup>10</sup> 99,95 % <sup>12</sup>	100% <sup>5</sup> 100,0 % <sup>10</sup> 100,0 % <sup>12</sup>	8,57 % <sup>5</sup> 15,0% <sup>10</sup> -
Aminorūgščių apykaitos sutrikimai, iš viso	Aminorūgštys	99,90 % <sup>5</sup> 99,8% <sup>10</sup> 99,67% <sup>12</sup> (šlapalo c.) 99,95% <sup>12</sup> (amino.r)	94,20% <sup>5</sup> 88,9 % <sup>10</sup> 95,54% <sup>12</sup> (šlapalo c.) 100% <sup>12</sup> (amino.r)	20,12% <sup>5</sup> 2,8% <sup>10</sup> - -
VNT <sub>TMS</sub> , iš viso	Visi biožymenys	99,67 <sup>5</sup>	96,36 <sup>5</sup>	11,31 <sup>5</sup>

		99,9% <sup>6</sup> 99,70% <sup>13</sup>	100% <sup>6</sup> 92,31% <sup>13</sup>	- 6,12% <sup>13</sup>
<p>Literatūra</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. <i>Pediatrics</i>. 2003;111(6 Pt 1):1399-406.</li> <li>Niu DM, Chien YH, Chiang CC, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. <i>J Inherit Metab Dis</i>. 2010;33(Suppl 2):S295- 305.</li> <li>Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. <i>J Inherit Metab Dis</i>. 2006;29(1):76-85.</li> <li>Regina Ensenaer et al. Newborn Screening for Isovaleric Acidemia Using Tandem Mass Spectrometry: Data from 1.6 Million Newborns. <i>Clinical Chemistry</i> 57:4 623–626 (2011)</li> <li>Andreas Schulze et al. Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry: Results, Outcome, and Implications. <i>PEDIATRICS</i> Vol. 111 No. 6 June 2003</li> <li>National Institute of Health   Portugal   <a href="http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/ComInf/Noticias/Documents/2010/Janeiro/PNDP.pdf">www.insa.pt</a> <a href="http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/ComInf/Noticias/Documents/2010/Janeiro/PNDP.pdf">http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/ComInf/Noticias/Documents/2010/Janeiro/PNDP.pdf</a></li> <li>Sander J, Sander S, Steuerwald U, Janzen N, Peter M, Wanders RJ et al. Neonatal screening for defects of the mitochondrial trifunctional protein. <i>Mol Genet Metab</i> 2005; 85(2):108-114.</li> <li>Frazier D, Millington D, McCandless S, Koeberl D, Weavil S, Chaing S et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> 2006; 29(1):76-85.</li> <li>Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007). <i>J Inherit Metab Dis</i> 2007; 30(4):585-592.</li> <li>Ministry of Health. 2019. Newborn Metabolic Screening Programme: Annual Report 2018. Wellington: Ministry of Health.</li> <li>Lit. Ilaria Cicalini et al. Analytical Evaluation of the Ideal Strategy for High-Throughput Flow Injection Analysis by Tandem Mass Spectrometry in Routine Newborn Screening. <i>Metabolites</i>. 2021 Jul 22;11(8):473.doi: 10.3390/metabo11080473.</li> <li>Lauren E. Cipriano et al. The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model. <i>VALUE IN HEALTH</i>. Volume 10, Number 2, 2007.</li> <li>MariaAnna Messina et al. Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry: Seven Years of Experience in Eastern Sicily. <i>Int. J. Neonatal Screen</i>. 2018, 4, 12; doi:10.3390/ijns4020012</li> <li>Screening for Citrullinaemia and Argininosuccinate lyase deficiency. External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC). <b>Version 3</b>. <a href="https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/12">https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/12</a>. Lauren E. Cipriano et al. The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model. <i>VALUE IN HEALTH</i>. Volume 10, Number 2, 2007.</li> </ol>				

### 34.4. diagnozavus ligą, užtikrinama sisteminga paciento sveikatos priežiūra

Pacientai, kuriems diagnozuotas bet kuri iš VNT<sub>TMS</sub> diagnozuotų ligų yra gydomi ir jų priežiūra vykdoma universiteto ligoninėse, turinčiose kompetencijos retų paveldimų medžiagų apykaitos ligų gydyme: VULSK ir LSMUL.

Pacientams suteikiamos aukšto lygio specializuotos paslaugos, kurias teikia su reta liga dirbantys specialistai retų ligų referencijos ar kompetencijos ar koordinavimo centruose.

Centrai:

Medicininės genetikos centras, VULSK.

Vaikų retų ligų koordinavimo centras, VULSK.

Paveldimų medžiagų apykaitos ligų kompetencijos centras, VULSK.

Retų ir nediagnozuotų ligų koordinacinis centras, LSMUL.

Pacientams taikoma daugiadisciplininė priežiūra – įvairių sričių sveikatos priežiūros specialistų bendradarbiavimas siekiant užtikrinti visapusišką paciento priežiūrą.

Yra parengtos diagnostikos ir gydymo metodikos:

1. PAVELDIMŲ MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGŲ NAUJAGIMYSTĖS LAIKOTARPIU DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS.
2. ĮGIMTŲ MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGŲ METABOLINIŲ KRIZIŲ DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO METODIKA