

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.51-55>

Опыт неонатального скрининга на 37 наследственных болезней обмена веществ методом тандемной масс-спектрометрии в Приморском крае

Воронин С.В.¹, Воронина В.Г.¹, Захарова Е.Ю.², Егорова С.В.¹, Бруенок Е.В.¹, Чаусова П.А.², Зинченко Р.А.^{2,3}, Куцев С.И.²

1 – ГАУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи» 690091, г. Владивосток, ул. Уборевича 30/37

2 – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова» 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

3 – ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко» 105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, д.12, строение 1

Введение. Частота наследственных болезней обмена веществ (НБО) по зарубежным литературным данным составляет около 1:5000 живых новорожденных. В ряде стран мира и в большинстве регионов РФ скрининг новорожденных проводится только на 5 заболеваний, хотя спектр наследственных заболеваний, для которых разработаны методы лечения, гораздо шире. Новый этап в неонатальном скрининге начался с появлением тандемной масс-спектрометрии (ТМС), технологии, существенно улучшающей скрининг и расширяющей список выявляемых нарушений, поддающихся лечению и ранее не диагностируемых скрининг-программами.

Цель: оценить результаты неонатального скрининга методом ТМС на 37 НБО и частоту НБО в Приморском крае.

Методы. За период 2017-2021 гг. с использованием ТМС проведен расширенный скрининг новорожденных в Приморском крае на 37 НБО. Обследовано 68481 новорожденных. Все выявленные случаи подтверждены молекулярно-генетическими методами в ФГБНУ «МГНЦ».

Результаты. В результате обследования более 68 тыс. новорожденных выявлены 8 детей с фенилкетонурией, 4 пациента с недостаточностью очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот, 2 пациента с гомоцистинурией, 2 пациента с глутаровой ацидурией, 1 пациент с лейцинозом, 1 пациент с недостаточностью трифункционального митохондриального белка. Еще 12 детей в настоящее время находятся под динамическим наблюдением и среди них высока вероятность выявления НБО. Частота подтвержденных НБО составила 1:3805 новорожденных. Предполагается, что фактическая частота выше по целому ряду технических, организационных и социальных причин.

Выводы. Полученные результаты убедительно демонстрируют, что неонатальный скрининг методом ТМС является эффективным элементом клинической практики, позволяющим снижать заболеваемость, инвалидность и смертность населения от наследственных болезней обмена.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, наследственные болезни обмена, тандемная масс-спектрометрия, Приморский край.

Для цитирования: Воронин С.В., Воронина В.Г., Захарова Е.Ю., Егорова С.В., Бруенок Е.В., Чаусова П.А., Зинченко Р.А., Куцев С.И. Опыт неонатального скрининга на 37 наследственных болезней обмена веществ методом тандемной масс-спектрометрии в Приморском крае. *Медицинская генетика* 2022; 21(1): 51-55.

Автор для корреспонденции: Воронин С.В., e-mail: voroninsvvlad@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.01.2022

Experience of newborn screening for 37 hereditary metabolic diseases by tandem mass spectrometry in Primorsky Region, Russia

Voronin S.V.¹, Voronina V.G.¹, Zakharova E.Yu.², Egorova S.V.¹, Bruenok E.V.¹, Chausova P. A.², Zinchenko R.A.^{2,3}, Kutsev S.I.²

1 – Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Care, Regional Medical and Genetic Consultation
30/37 Uborevich str., Vladivostok, 690091, Russian Federation

2 – Research Centre for Medical Genetics
1 Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation

3 – FSSBI «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health»
12-1 Vorontsovo Pole str., Moscow, 105064, Russian Federation

Background. The birth incidence of inherited metabolic disorders (IMDs) according to foreign literature data is about 1:5000. In some countries of the world and in most regions of the Russian Federation, newborns are screened for only 5 diseases, although the spectrum of hereditary diseases for which treatments have been developed is much wider. A new stage in neonatal screening was initiated with the advent of tandem mass spectrometry (TMS), a technology that significantly improves screening and expands the list of detectable disorders that are treatable and previously undiagnosable by screening programs.

Aim: to evaluate the results of newborn screening by TMS for 37 IMD and to estimate the incidence of IMDs in Primorsky Krai.

Methods. Extended neonatal screening in Primorsky Krai for 37 IMDs was performed using TMS in the period 2017-2021. 68481 newborns were examined. All detected cases were confirmed by molecular genetic methods in Research Centre for Medical Genetics (RCMG).

Results. As a result of the examination of more than 68,000 newborns, various IMDs were identified in 8 children with phenylketonuria, 4 patients with very long-chain acyl-CoA fatty acid dehydrogenase deficiency, 2 patients with homocystinuria, 2 patients with glutaric aciduria, 1 patient with leucinos, 1 patient with deficiency of trifunctional mitochondrial protein. Additionally, 12 children are currently under dynamic observation, and among them, there is a high probability of detecting IMD. All disorders from the group of other diseases were confirmed by specialists of RCMG. The incidence of confirmed IMD was 1:3805 newborns. The actual incidence was assumed to be higher for a variety of technical, organizational, and social reasons.

Conclusions. The results convincingly demonstrate that newborn screening by the TMS method is an effective and extremely necessary element of clinical practice to reduce morbidity, disability and mortality from IMDs.

Keywords: newborn screening, hereditary metabolic diseases, tandem mass spectrometry, Primorsky Krai.

For citation: Voronin S.V., Voronina V.G., Zakharova E.Yu., Egorova S.V., Bruenok E.V., Chausova P. A., Zinchenko R.A., Kutsev S.I. Experience of newborn screening for 37 hereditary metabolic diseases by tandem mass spectrometry in Primorsky Region, Russia. *Meditinskaya genetika* [Medical genetics] 2022; 21(1): 51-55. (In Russ.)

Corresponding author: S.V. Voronin, e-mail: voroninsvvlad@mail.ru

Funding. The work was done without sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 15.01.2022

Введение

Скрининг новорожденных на наследственные болезни обмена (НБО) проводится уже более 50 лет после организации Робертом Гатри в 1962 г., сбора бланков из фильтровальной бумаги с сухими пятнами крови от каждого новорожденного в США (штат Массачусетс) для диагностики фенилкетонурии [1]. Дж. Уилсон и Г. Юнгнер в 1968 г. опубликовали работу «Принципы и практика скрининга для выявления заболеваний», в которой сформулировали критерии для выбора скринируемых заболеваний и описали принципы организации программ скрининга [2]. На сегодняшний день программы неонатального скрининга используются более чем в 30 государствах и могут включать около 40 нозологических форм. Они ориентированы на этнические и региональные особенности спектра заболеваний, выполняются с учетом

возможностей системы здравоохранения в конкретной стране, наличия ресурсов и потребностей общества.

В большинстве стран мира скрининг новорожденных проводится только на 5 заболеваний, хотя спектр наследственных заболеваний, для которых разработаны методы лечения, гораздо шире. Новый этап в неонатальном скрининге был начат с использованием для анализа метаболитов тандемной масс-спектрометрии (ТМС), технологии, позволившей существенно расширить список выявляемых заболеваний, поддающихся лечению и ранее не входивших в скрининг-программы. Этот метод позволяет проводить анализ нескольких десятков соединений в микроколичествах биологического материала.

Наследственные нарушения метаболизма аминокислот, органических кислот и дефектов митохондриального бета-окисления жирных кислот насчитывают около 100 нозологических форм, большинство из кото-

рых манифестирует в неонатальном периоде. Уже сейчас существует возможность при скрининге выявлять около 40 наследственных болезней обмена веществ (НБО). По зарубежным литературным данным их частота составляет около 1:5000 живых новорожденных [<https://www.orpha.net/>]. Многие специалисты ошибочно полагают, что НБО встречаются очень редко и исключать их нужно только в последнюю очередь, и очень часто правильный диагноз устанавливается уже на поздних сроках или заболевание вообще не диагностируется. Эти заболевания часто сочетаются с тяжелой неонатальной патологией и/или протекают под маской таких состояний как сепсис, перинатальное поражение нервной системы, внутриутробная инфекция. Позднее выявление НБО может привести к тяжелой инвалидности или даже летальному исходу. По данным клинических исследований считается, что 5% всех случаев «синдрома внезапной смерти младенцев» вызваны НБО.

Неонатальный скрининг методом ТМС – сложный диагностический процесс, который требует максимально четкой организации, наличия подготовленной команды специалистов. Любая погрешность на одном из многочисленных этапов может приводить к несвоевременной диагностике. В РФ проводится скрининг новорожденных на 5 болезней: врожденный гипотиреоз (ВГ), фенилкетонурия (ФКУ), муковисцидоз (МВ), адреногенитальный синдром (АГС) и галактоземия (ГЛ).

В Приморском крае во исполнение поручений Президента Российской Федерации по итогам заседания Координационного совета при Президенте Российской Федерации по реализации Национальной стратегии в интересах детей на 2012 – 2017 годы массовый скрининг новорожденных на НБО методом ТМС был начат с августа 2017 г. Запуску скрининга предшествовала значительная организационно-методическая работа. Проведено обучение специалистов краевой медико-генетической консультации (КМГК) ГАУЗ «ККЦ СВМП» по организации как непосредственно лабораторных исследований, так и клинической деятельности, связанной с выявлением и лечением пациентов с НБО. Заключено соглашение о курации скрининга с ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», позволяющее проводить верификацию диагнозов НБО. Также были проведены научно-практическая конференция, совещания с координаторами неонатального скрининга, выездные семинары в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) края, подготовлены и направлены в ЛПУ два информационных письма, посвященных ТМС, клиническим проявлениям и лечению новых 37 НБО, диагностируе-

мых скринингом (табл. 1), издан Приказ Департамента здравоохранения, регламентирующий организацию неонатального скрининга методом ТМС.

В первые годы проведения расширенного скрининга проводилось большое число повторных исследований, что было связано с использованием стандартных медиан и границ уровней метаболитов. Проведена корректировка значений, что позволило значительно снизить число ретестов при сохранении значений информативности и достоверности в оценке результатов. Проводится аудит организации неонатального скрининга в ЛПУ, позволивший выявить целый ряд ошибок медицинской деятельности (неправильные забор и транспортировка биобразцов), которые были устранены в последние годы.

Ежегодно проводятся не менее 2-х научно-практических конференций с приглашением ведущих специалистов РФ по диагностике и лечению НБО, круглые столы, выездные семинары для специалистов ЛПУ, вебинары. Тем не менее, в ряде случаев педиатр, никогда не сталкивавшийся в клинической практике с этой редкой патологией и не очень ясно представляющий НБО, которые могут быть выявлены у новорожденного, не проводит должным образом консультирование семьи новорожденного с заподозренным НБО, что приводит к отказу родителей от повторного обследования ребенка.

В табл. 2 представлены результаты неонатального скрининга методом ТМС на 37 НБО у новорожденных Приморского края.

В результате обследования более 68 тыс. новорожденных выявлены 8 детей с ФКУ, 4 пациента с недостаточностью очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот, 2 пациента с гомоцистинурией, 1 пациент с лейцинозом, 2 пациента с глутаровой ацидурией, 1 пациент с недостаточностью трифункционального митохондриального белка. Кроме этого, 12 детей в настоящее время находятся под динамическим наблюдением и среди них высока вероятность выявления НБО. Все НБО из группы других заболеваний подтверждены специалистами ФГБНУ «МГНЦ». Частота подтвержденных НБО составила 1:4199 новорожденных. При этом предполагается, что фактическая частота НБО выше по целому ряду причин:

1. Использование методов пренатальной диагностики позволило предотвратить рождение новорожденного в семье гетерозиготных носителей ФКУ;
2. Более 4% ретестов не были проведены из-за отказа родителей от обследования ребенка или выбытия за пределы Приморского края;
3. За время проведения скрининга более 20 новорожденных, имевших первично повышенный результат

Таблица 1 / Table 1

НБО, диагностируемые методом ТМС при неонатальном скрининге в Приморском крае

Hereditary metabolic diseases diagnosed by tandem mass spectrometry during neonatal screening in Primorsky Region, Russia

№	Заболевание	Изменение концентрации метаболитов
1.	Болезнь «с запахом кленового сиропа мочи» (лейциноз)	Лейцин ↑; Валин ↑
2.	Цитрулинемия тип 1, неонатальная цитрулинемия	Цитрулин ↑
3.	Аргининосукциновая ацидурия (АСА)/ недостаточность аргининосукцинат лиазы	Цитрулин ↑
4.	Недостаточность орнитин транскарбамилазы	Цитрулин ↑
5.	Недостаточность карбамилфосфат синтазы	Цитрулин ↑
6.	Недостаточность N-ацетилглутамат синтазы	Цитрулин ↑
7.	Некетотическая гиперглицинемия	Глицин ↑
8.	Тирозинемия тип 1	Тирозин ↑
9.	Тирозинемия тип 2	Тирозин ↑
10.	Гомоцистинурия/недостаточность цистатионин бета-синтетазы	Метионин ↑
11.	Фенилкетонурия	Фенилаланин ↑↑
12.	Аргининемия/недостаточность аргиназы	Аргинин ↑
13.	Пропионовая ацидемия (недостаточность пропионил КоА карбоксилазы)	C3 ↑
14.	Метилмалоновая ацидемия	C3 ↑; (C4DC ↑)
15.	Изовалериановая ацидемия (недостаточность изовалерил КоА дегидрогеназы)	C5 ↑
16.	Недостаточность 2-метилбутирил КоА дегидрогеназы	C5 ↑
17.	Недостаточность изобутирил КоА дегидрогеназы	C4 ↑
18.	Глутаровая ацидемия тип 1 (недостаточность глутарил КоА дегидрогеназы тип 1)	C5DC ↑
19.	Недостаточность 3-метилкротонил КоА карбоксилазы	C5OH ↑
20.	Множественная карбоксилазная недостаточность	C5OH ↑; C3 ↑
21.	Недостаточность биотинидазы	C5OH ↑
22.	Малоновая ацидемия (недостаточность малонил КоА декарбоксилазы)	C3DC ↑
23.	Недостаточность митохондриальной ацетоацетил КоА тиолазы	C5:1 ↑; C5OH ↑
24.	Недостаточность 2-метил-3-гидроксibuтирил КоА дегидрогеназы	C5:1 ↑; C5OH ↑
25.	Недостаточность 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА лиазы	C5OH ↑; C6DC ↑
26.	Недостаточность 3-метилглутаконил КоА гидратазы	C6DC ↑
27.	Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы	C6 ↑; C8 ↑; C10 ↑; C10:1 ↑
28.	Недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы	C14 ↑; C14:1 ↑; C14:2 ↑; C16:1 ↑
29.	Недостаточность короткоцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы	C4 ↑
30.	Недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы (дефект трифункционального белка)	C16OH ↑; C18OH ↑; C18:1OH ↑; 18:2OH ↑
31.	Глутаровая ацидемия тип II (недостаточность глутарил КоА дегидрогеназы тип II), множественная недостаточность ацил-КоА дегидрогеназ	C4 ↑; C5 ↑; C6 ↑; C8 ↑; C10 ↑; C12 ↑; C14 ↑; C16 ↑; C18 ↑
32.	Нарушение транспорта карнитина	C0 ↓; тотальное снижение ацилкарнитинов
33.	Недостаточность карнитин палмитоил трансферазы тип I	C0 ↑; C16 ↓; C18:1 ↓; C18:2 ↓
34.	Недостаточность карнитин палмитоил трансферазы тип II	C0 ↓; C16 ↑; C18:1 ↑; C18:2 ↑
35.	Недостаточность карнитин/ацилкарнитин транслоказы	C0 ↓; C16 ↑; C18:1 ↑; C18:2 ↑
36.	Недостаточность 2,4-диеноил КоА редуктазы	C10:2 ↑
37.	Недостаточность среднецепочечной 3-кетоацил-КоА тиолазы	C6DC ↑ C8DC ↑

Таблица 2 / Table 2

Результаты неонатального скрининга методом ТМС на 37 наследственных болезней обмена (период 2017-2021 гг.)**Results of neonatal screening by tandem mass spectrometry for 37 hereditary metabolic diseases (period 2017-2021)**

Годы	Число обследованных новорожденных	Число ретестов	Удельный вес	Выявлено ФКУ	Подтверждено других заболеваний
2017 (5 мес.)	8788	330	3,76	2	1
2018	19771	852	4,31	2	2
2019	18195	753	4,14	2	3
2020	17785	458	2,58	1	3
2021 (3 мес.)	3942	106	2,66	1	1
Итого	68481	2499	3,65	8	10

скрининга, погибли не пройдя ретеста. Соответственно, имеется высокая вероятность не диагностирования НБО у умерших детей, имевших сочетание изменения показателей ТМС с соматической патологией, врожденными пороками развития, экстремально-низкой массой тела. В данной группе мы пытаемся провести генотипирование родителей. К сожалению, до настоящего времени данное исследование проводится в федеральных учреждениях и имеет ограниченную доступность. У умерших новорожденных были подозрения на недостаточность 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-лиазы, гомоцистинурию/недостаточность цистатионин бета-синтетазы, аргининемия/недостаточность аргиназы, недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, глутаровую ацидемию тип II (недостаточность глутарил КоА дегидрогеназы тип II), множественную недостаточность ацил-КоА дегидрогеназ, недостаточность карнитин палмитоил трансферазы тип II, недостаточность 2-метилбутирил КоА дегидрогеназы, недостаточность изобутирил КоА дегидрогеназы, тирозинемия тип 1, 2. Трое новорожденных имели изменение более половины исследуемых метаболитов;

4. Имеется группа динамического наблюдения с изменениями на метаболитов при скрининге, но с неподтвержденными НБО.

Таким образом, мы предполагаем, что число больных среди новорожденных, прошедших скрининг методом ТМС, может составлять до 28, а частота НБО среди новорожденных может достигать 1:2423.

Кроме диагностики НБО скрининг методом ТМС дал неожиданный косвенный положительный медицинский эффект. Изменения в показателях, выявляемых при ТМС, зачастую происходили при врожденных пороках сердца, врожденных атрезиях желчных путей и/или желчного пузыря, гепатитах, пороках раз-

вития почек. Не смотря на то, что предполагаемый диагноз НБО был снят, найдено более 10 новорожденных имевших тяжелые ВПР, не диагностированные во время беременности при пренатальном скрининге и выявленные только при углубленном обследовании в связи с изменениями биохимических маркеров.

Таким образом, неонатальный скрининг методом ТМС является эффективным элементом клинической практики, позволяющим снижать заболеваемость, инвалидность и смертность населения от НБО, что активно обсуждается различными авторами [4] и диктует необходимость внедрения программ расширенного скрининга в России.

Литература

- Guthrie R. Clinical Chemistry/Microbiology. *LABMEDICINE* 2009; 40(12): 748-749.
- Wilson J.M.G., Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: WHO, 1968. 200 p.
- The portal for rare diseases and orphan drugs. Available at: <https://www.orpha.net>
- Печатникова Н.Л., Захарова Е.Ю., Ижевская В.Л. Оценка клинико-экономической эффективности программ неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ. *Медицинская генетика* 2020; 19(10): 4-9. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.10.4-9>

References

- Guthrie R. Clinical Chemistry/Microbiology. *LABMEDICINE* 2009; 40(12): 748-749.
- Wilson J.M.G., Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: WHO, 1968. 200 p.
- The portal for rare diseases and orphan drugs. Available at: <https://www.orpha.net>
- Pechatnikova N.L., Zakharova E.Y., Izhevskaya V.L. Otsenka kliniko-ekonomicheskoy effektivnosti programm neonatal'nogo skrininga na nasledstvennyye bolezni obmena veshchestv [Evaluation of the clinical and economic effectiveness of newborn screening programs for inborn errors of metabolism]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]* 2020; 19(10): 4-9. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.10.4-9> (In Russ.)