

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.02.40-47>

Результаты 15-летнего неонатального скрининга в Республике Северная Осетия-Алания

Тебиева И.С.^{1,2}, Габисова Ю.В.², Зинченко Р.А.^{3,4}

1 — ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации 362007, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ ул. Пушкинская, д. 40

2 — Медико-генетическая консультация Республиканской детской клинической больницы Республики Северная Осетия-Алания; 362003, Республика Северная Осетия-Алания. г. Владикавказ ул. Барбашова, д. 33

3 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» 15522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1.

4 — ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко» Россия, г. Москва, ул. Воронцово Поле, 12 строение 1

В статье приводятся результаты 15-летнего массового обследования новорожденных на пять наследственных заболеваний в Республике Северная Осетия-Алания (РСОА). Цель настоящей публикации – оценить эффективность неонатального скрининга, а также изучить эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности патологии в регионе в период с 2007 по 2021 гг. Проведен ретроспективный анализ результатов скрининга, а также анализ медицинских карт пациентов с фенилкетонурией (ФКУ), врожденным гипотиреозом (ВГ), муковисцидозом (МВ), галактоземией (ГАЛ) и врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН). Выявленные клинико-эпидемиологические особенности скринируемых заболеваний позволяют отнести РСОА к регионам со средней частотой встречаемости ФКУ, МВ и ГАЛ и высокой частотой встречаемости ВГ и ВДКН. Определены специфический спектр и частоты мутаций пациентов с ФКУ, МВ. Уникальностью исследования стало обнаружение редкой формы ВДКН, ассоциированной с мутацией в гене *HSD3B2*. В целом же программу неонатального скрининга в РСОА следует признать важным, актуальным и эффективным методом ранней доклинической диагностики наследственных болезней.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, галактоземия, врожденная дисфункция коры надпочечников.

Для цитирования: Тебиева И.С., Габисова Ю.В., Зинченко Р.А. Результаты 15-летнего неонатального скрининга в Республике Северная Осетия-Алания. *Медицинская генетика* 2023; 22(2): 40-47.

Автор для корреспонденции: Тебиева И.С.; e-mail: tebinna@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.02.2023

Results of 15-year neonatal screening in the Republic of North Ossetia-Alania

Tebieva I.S.^{1,2}, Gabisova Y.V.², Zinchenko R.A.^{3,4}

1 — North-Ossetian State Medical Academy, Ministry of Health of Russia 40, Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362007, Russian Federation

2 — Medical-Genetic Consultation of Republican Children's Clinical Hospital of the Republic of North Ossetia-Alania 33, Barbashova str., Vladikavkaz, 362003, Russian Federation

3 — Research Center for Medical Genetic 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation

4 — National Research Institute of Public Health 1-12, Vorontsovo Pole str., Moscow, 105064, Russian Federation

The article presents the results of a 15-year mass examination of newborns for five hereditary diseases in the Republic of North Ossetia-Alania. The purpose of this publication is to evaluate the effectiveness of neonatal screening, as well as to study the epidemiological and molecular genetic features of pathology in the region from 2007 to 2021. A retrospective analysis of the results of the study was carried out, as well as an analysis of the medical records of patients with phenylketonuria (PKU), congenital hypothyroidism (CH), cystic fibrosis (CF), galactosemia (GAL), and congenital adrenal dysfunction (CAD). The revealed clinical and epidemiological features of the screened diseases make it possible to attribute North Ossetia-Alania to regions with an average incidence of PKU, CF and GAL and a high incidence of CH and CAD. The specific range and frequencies of mutations in patients with PKU, CF were determined. The uniqueness of the study was the discovery of a rare form of CAD associated with mutations in the *HSD3B2* gene. In general, the

implementation of the neonatal screening program in North Ossetia-Alania should be recognized as an important, relevant and effective method of early preclinical diagnosis of hereditary diseases.

Key words: neonatal screening, phenylketonuria, congenital hypothyroidism, cystic fibrosis, galactosemia, congenital adrenal dysfunction.

For citation: Tebieva I.S., Gabisova Y.V., Zinchenko R.A. Results of 15-year neonatal screening in the Republic of North Ossetia-Alania. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(2): 40-47. (In Russ.)

Corresponding author: I.S. Tebieva; **e-mail:** tebinna@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Accepted: 10.02.2023

Введение

Неонатальный скрининг — основной способ профилактики наследственных болезней в популяциях, позволяющий диагностировать их на ранней стадии и начинать лечение на доклиническом этапе. С марта 2006 г. в Российской Федерации неонатальный скрининг осуществляется в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» на фенилкетонурию (ФКУ), врожденный гипотиреоз (ВГ), муковисцидоз (МВ), врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН) и галактоземию (ГАЛ) [1, 2].

Цель настоящей публикации — оценить эффективность массового обследования новорожденных на 5 наследственных заболеваний, а также изучить эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности скринируемой патологии в Республике Северная Осетия-Алания (РСОА) в период с 2007–2021 гг.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов неонатального скрининга, а также анализ медицинских карт пациентов с ФКУ, ВГ, МВ, ГАЛ и ВДКН за 15 лет.

Забор крови осуществлялся в строгом соответствии с приказом МЗ РФ от 22 марта 2006 г. № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания».

Алгоритм обследования на ФКУ: при выявлении концентрации фенилаланина выше 2 мг% проводилось ретестирование. Если уровень фенилаланина определялся от 2,1 до 7,9 мг/дл, устанавливался диагноз «доброкачественная гиперфенилаланинемия», при превышении уровня 7,9 мг/дл диагностировалась ФКУ.

Алгоритм обследования на ВГ: при выявлении концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) выше 20 мкМЕ/мл проводилось ретестирование и, если уровень ТТГ в крови превышал 20 мкМЕ/мл, осуществ-

лялась оценка тиреоидного статуса (ТТГ и Т4) и проводилось УЗИ щитовидной железы.

Алгоритм диагностики МВ: при определении концентрации иммунореактивного трипсина (ИРТ) > 70 нг/мл проводилось ретестирование. Если уровень ИРТ превышал 40 нг/мл, то назначалась потовая проба. Концентрация хлоридов пота определялась с помощью систем для сбора и анализа пота Macroduct или Nanoduct. Положительными считались результаты выше 80 ммоль/л, показатели 60-80 ммоль/л интерпретировались как пограничные, менее 60 ммоль/л как отрицательные. При пограничных результатах потового теста его повторяли 2-3 раза.

Алгоритм диагностики ГАЛ: при выявлении концентрации галактозы > 400 мкмоль/л или 7,2 мг/дл проводили ретестирование и, если уровень ГАЛ превышал 400 мкмоль/л или 7,2 мг/дл, определяли активность галактозо-1-фосфата;

Алгоритм диагностики ВДКН. при выявлении концентрации 17-гидроксипрогестерона (17-ОН) > 30 нмоль/л у доношенных и > 60 нмоль/л у недоношенных детей проводили ретестирование и, если уровень 17-ОН в крови превышал 30 нмоль/л для доношенных и 60 нмоль/л для недоношенных, анализировали электролитные показатели (калий, натрий, хлор) и определяли уровни стероидных гормонов: кортизола 17-ОПГ, ДГА-сульфата, тестостерона.

Во всех случаях, кроме ВГ, обязательно проводилась подтверждающая ДНК-диагностика. Забор крови из вены осуществлялся в вакуумные пробирки с ЭДТА. Дальнейшее выделение ДНК, проведение исследования, анализ и интерпретация результатов осуществлялись в ФГБНУ МГНЦ и ФГБУ НМИЦ Эндокринологии.

Дети, выявленные по результатам неонатального скрининга, при необходимости, госпитализировались в профильные отделения РДКБ РСОА. План обследо-

вания и лечение определялись в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по соответствующим нозологиям.

Результаты

С 2007 по 2021 гг. в РСОА было зарегистрировано 146901 рождение, из них живорожденных — 146171 детей. С учетом умерших до сроков забора крови подлежало обследованию 145424 детей, из них на I этапе скрининга было охвачено 145367 новорожденных, что составило 99,8%. Выявлено 2360 новорожденных с отклонениями биомаркеров, из них проведен ретест 2037 детям (86,31%). Ретест не был проведен 323 детям (13,69%) из-за неверно указанного адреса в тест-бланке — 145 случаев (44,8%), отказа родителей — 57 случаев (17,64%), отсутствия реактивов (для диагностики МВ и ГАЛ) — 50 случаев (15,4%), смерти ребенка — 39 случаев (1,2%), проживания семьи в другом регионе РФ или за пределами страны — 32 (9,9%) случая.

Результаты обследования на ФКУ

ФКУ — аминокислотопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования, ведущая к психической инвалидности при отсутствии лечебных мероприятий. Термин ФКУ объединяет несколько заболеваний, имеющих общие клинические проявления, но обусловленные разными генетическими нарушениями: классическую ФКУ или ФКУ I типа (связана с мутациями в гене *PAH*), обусловленную дефицитом печеночного фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ), и атипичные (злокачественные) формы болезни, связанные нарушением обмена тетрагидробиоптерина (мутации в генах *PTS*, *GCHI*, *QDPR*, *PCBD*, *SPR*), составляющие около 2–3% всех случаев гиперфенилаланинемии (ГФА): ФКУ II, III типов и некоторые другие варианты [3].

За 15 лет скрининга на ФКУ обследовано 145367 новорожденных, из них у 251 ребенка (0,17% от числа обследованных) концентрация ФА в крови превысила пороговый уровень. Эти дети составили группу риска по ФКУ и были вызваны для ретестирования. На II-ом этапе на ФКУ обследовано 239 детей, что составило 95,2 % от числа подлежащих обследованию. Было выявлено 23 пациента с высоким содержанием фенилаланина при ретестировании. На данный момент диагноз *фенилкетонурия* подтвержден молекулярно-генетическим методом у 14 пациентов (двое детей выявлены в других регионах РФ). В конце 2021 года ребенок 2019 г.р. с тяже-

лой сопутствующей неврологической патологией умер. В настоящее время на «Д» учете состоит 7 пациентов, находящихся на диетотерапии. Остальные в лечебном питании не нуждаются, т.к. показатели фенилаланина у них не превышают 6 мг%. Промежуточные результаты показывают специфичность генетических вариантов в гене *PAH* в РСОА: с наибольшей частотой в гене *PAH* определены мутации P281L (с.842C>T (p.Pro281Leu), P211T (с.631C>A (p.Pro211Thr)) и R408W (с.1222C>T (p.Arg408Trp)). Молекулярно-генетическое обследование детей с выявленной ГФА (до 7 мг%) продолжается на данный момент.

За исследуемый период по данным неонатального скрининга в регионе суммарная частота всех случаев ГФА (включая *PAH*-ассоциированную легкую ГФА и классическую ФКУ) составила 1:6320. Из 23 случаев в 12 установлен диагноз классическая ФКУ. Частота классической формы ФКУ в РСОА составила 1:12113 новорожденных, что ниже, чем средняя по РФ (1:7000), но соответствует колебаниям частоты заболевания по регионам России (от 1:4735 в Курской области до 1:18000 в Республике Тыва) [4].

Результаты обследования на ВГ

ВГ — эндокринопатия, при которой недостаточность тиреоидных гормонов приводит к задержке физического и нервно-психического развития. Наиболее частой причиной ВГ является дисгенезия (аплазии, гипоплазии, дистопии) щитовидной железы. Приблизительно у 10% пациентов ВГ имеет моногенный характер, при этом наблюдаются врожденные нарушения синтеза тиреоидных гормонов в тиреоцитах [5]. ВГ может наблюдаться при синдромальной наследственной патологии, что требует цитогенетического (при синдроме Дауна) и молекулярно-генетического обследования для подтверждения диагноза соответствующего синдрома [6].

За 15 лет скрининга на ВГ обследовано 145367 новорожденных, из них у 745 детей (0,512% от числа обследованных) концентрация ТТГ в крови превысила пороговый уровень. Эти дети составили группу риска по ВГ и были вызваны для ретестирования. Ретест выполнен 739 детям, что составило 99,0% от числа подлежащих ретестированию. За исследуемый период в регионе было выявлено 34 пациента с диагнозом *врожденный гипотиреоз*. После оценки клинической симптоматики, данных неонатального скрининга и дальнейшей интерпретации гормонального статуса проводилось УЗИ щитовидной железы. В 28

(82,3%) случаях диагностирована гипоплазия щитовидной железы, в 2 (5,8%) случаях — аплазия, и в 4 случаях (11,6%) ЭХО-признаков патологии не было выявлено.

После интерпретации полученных данных назначалась заместительная гормональная терапия препаратами левотироксина из расчета 8–10 мкг/кг. Последующий контроль адекватности проводимого лечения осуществлялся специалистами Республиканского эндокринологического диспансера. Сроки постановки диагноза и начала заместительной гормональной терапии составили 14–18 суток. Все дети имеют нормальные показатели нервно-психического и физического развития. В ходе динамического наблюдения у 10 детей к концу первого года жизни наблюдалось восстановление активности собственной щитовидной железы, что проявлялось при оценке гормонального статуса. В таких ситуациях избиралась тактика постепенного снижения дозы препарата, а при удовлетворительных показателях гормонального статуса — полная его отмена [7].

За исследуемый период частота ВГ в РСОА составила 1:4275 обследованных новорожденных, что соответствует средним значениям по России — 1: 3600 новорожденных [8].

Результаты обследования на МВ

МВ — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем. Социальная значимость обусловлена ранней манифестацией, малой продолжительностью жизни пациентов, тяжелой инвалидизацией и неблагоприятным прогнозом при отсутствии адекватного лечения. Причиной МВ являются мутации гена *CFTR* — муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости [9].

За исследуемый период на МВ обследовано 145367 новорожденных, из них у 651 ребенка (0,44% от числа обследованных) концентрация ИРТ в крови превысила пороговый уровень. Эти дети составили группу риска по МВ и были вызваны для ретестирования. Ретест прошли 632 ребенка, что составило 97,2 % от числа подлежащих ретестированию. За исследуемый период по результатам скрининга диагноз МВ, смешанная форма установлен 6 пациентам из 5 семей. В трех случаях показатели ИРТ на 1 этапе соответствовали нормативным значениям, и диагноз был установлен на основании клинических данных и результатов потовой пробы. Настоящей проблемой становятся нормативные показатели ИРТ на 1 этапе. Ложноотрицательные результаты теста на ИРТ, проведенного на первой не-

деле жизни, могут отмечаться у недоношенных детей, при переливании препаратов крови менее чем за 72 ч до взятия образцов, при респираторных и кишечных вирусных инфекциях и даже у новорожденных с мекониевым илеусом. Учитывая возможность ложноотрицательных результатов скрининга, мы проводим потовую пробу и рекомендуем определение активности панкреатической эластазы кала всем пациентам с подозрением на МВ.

По результатам ДНК-диагностики выявлены известные мутации в гене *CFTR*: F508del, W1282X, 1677delTA, 2184insA, 2118del4, 1248+1G>A, R334W, 359insT. Следует отметить, что у этнических осетин чаще всего встречается мутация W1282X [10].

На основании проведенного анализа выявлено, что РСОА можно отнести к регионам со средней частотой МВ 1:16369 новорожденных, что значительно ниже, чем в среднем по России (1:9500) [11].

Результаты обследования на ГАЛ

ГАЛ — группа заболеваний, имеющих схожую клиническую симптоматику, но развивающихся вследствие дефекта разных ферментных систем, участвующих в метаболизме галактозы. Тяжелое поражение печени, нервной системы, глаз и других органов при данной патологии обусловлено накоплением в организме продуктов аномального углеводного обмена. В зависимости от вида дефекта различают три типа ГАЛ. При полном отсутствии фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы (ГАЛТ) развивается классическая галактоземия (ГАЛ I типа), тогда как при частичной недостаточности этого фермента развивается практически бессимптомная ГАЛ типа Дуарте. Изменение активности галактокиназы (ГАЛК) приводит к возникновению ГАЛ II типа, а недостаточность уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы (ГАЛЕ) способствует развитию ГАЛ III типа [12].

За исследуемый период на ГАЛ обследовано 145367 новорожденных, из них у 832 детей (0,57 % от числа обследованных) концентрация галактозы в крови превысила пороговый уровень. Эти дети составили группу риска по ГАЛ и были вызваны для ретестирования. Ретест проведен 809 детям, что составило 97,0% от числа подлежащих ретестированию. По результатам скрининга в регионе было выявлено 10 детей с ГАЛ. В результате ДНК-диагностики верифицированы следующие варианты ГАЛ:

— в двух случаях диагностирована ГАЛ типа Дуарте, обусловленная гомозитным генетическим ва-

риантом *N314D* в гене *GALT* (генотип *N314D/N314D*),

— в одном случае — ГАЛ I типа (недостаточность фермента ГАЛТ) с мутациями в гене *GALT Met142Lys/Lys285Asp*(p.K285N),

— в двух случаях у пациентов-сиссов диагностирована ГАЛ II типа (недостаточность фермента ГАЛК), обусловленная гомозиготным генетическим вариантом *Q382X* в экзоне 8 гена *GALK1* (генотип *Q382X/Q382X*)(y).

За исследуемый период суммарная частота ГАЛ в РСОО составила 1:14536 обследованных новорожденных. Средняя частота ГАЛ в России составляет 1: 20 000, большинство случаев заболевания обусловлено мутациями в гене *GALT* [13].

Результаты обследования на ВДКН

ВДКН — группа заболеваний, в основе которых лежат дефекты ферментов или транспортных белков, контролирующих процесс образования стероидных гормонов в коре надпочечников. Наиболее распространенной формой ВДКН является дефицит 21-гидроксилазы, частота встречаемости составляет 1 случай на 8 000–14 000 живых новорожденных, в России — 1:9500. На ее долю приходится более 90% больных ВДКН. Данный дефект обусловлен мутациями в гене *CYP21* (*CYP21A2*, *CYP21B*). Второй по частоте встречаемости формой ВДКН является дефицит 11 β -гидроксилазы (ген *CYP11B1*), она встречается в мире с ориентировочной частотой 1:80000–120000 новорожденных, что в 10 раз реже, чем дефицит 21-гидроксилазы. Частота других форм точно неизвестна в связи с их редкостью [14].

За 15-летний период выявлено 16 пациентов с различными формами ВДКН, из них у 9 пациентов диагноз *ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы*, подтвержден молекулярно-генетическим методом. В трех случаях верифицирована вирильная форма заболевания с мутациями в гене *CYP21A2* p. I172N, c.293-13C>G (rs6467) и c.995C>T, p.Q319X, а в 6 случаях — сольтерияющая с классическими клиническими проявлениями: признаками водно-солевого дисбаланса (неукротимая рвота, жидкий стул, резкое падение артериального давления), выраженной вирилизацией наружных половых органов (НПО) у девочек (Prader 4-5), нормальным строением НПО у мальчиков. Выявлены следующие генотипы в гене *CYP21A2*: p.12spl/Q318X, R358W/Q318X, R483P/R483P, I2 spl/R356W, I2 spl/I172N.

Из 9 пациентов, являющихся этническими осетинами, в 7 случаях диагностирована сольтерияющая

форма ВДКН, обусловленная дефицитом 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2 (3 β -ГСД) и наличием гомозиготной мутации в гене *HSD3B2* W230X/W230X. У всех пациентов отмечалось повышение 17-ОН при скрининге от 115 до 531 нмоль/л. У всех отмечались клинические признаки сольтерияющих кризов на фоне незначительной вирилизации НПО у девочек, соответствующих Prader 2, и недостаточной маскулинизации НПО у мальчиков: расщепление мошонки, микропенис, мошоночная или стволовая форма гипоспадии. При ДНК-диагностике у всех выявлена ранее не описанная нонсенс-мутация W230X в гене *HSD3B2* в гомозиготном состоянии, приводящая к дефициту 3 β -ГСД, представляющая собой замену нуклеотидного основания G на A в кодоне TGG в положении 230, что приводит к образованию стоп-кодона TGA, а на уровне трансляции проявляется синтезом неполноценного белка 3 β -ГСД, содержащего лишь 229 из 373 аминокислотных остатков [15].

За 15-летний период массового обследования новорожденных на ВДКН частота 21-гидроксилазной недостаточности в РСОО составила 1:16151 обследованных новорожденных. У осетин выявлена высокая распространенность очень редкой формы ВДКН — недостаточности 3 β -ГСД — 1:20766. По данным мировой статистики в большинстве популяций дефицит 21-гидроксилазы является доминирующим типом ВДКН и встречается более чем в 100 раз чаще, чем ВДКН, обусловленная мутациями в гене *HSD3B2*. Частота всех форм ВДКН в РСОО составила 1:9085 обследованных новорожденных [16].

Обсуждение

Неонатальный скрининг становится реальным и эффективным инструментом превентивной медицины при большом охвате обследованием новорожденных и выявлении пациентов на раннем доклиническом этапе. В нашем случае МГК РДКБ РСОО осуществляла функции координации и контроля деятельности всех родильных домов, подразделений РДКБ и других лечебно-профилактических учреждений республики педиатрического профиля. Эффективность скрининга значительно повысилась после открытия лаборатории массового обследования новорожденных на собственной базе, что позволило лучше отслеживать сроки забора крови в роддомах, качество заполнения тест-бланков, сроки доставки бланков в лабораторию МГК, ускорить сроки лабораторной диагностики.

Основной причиной не обследования детей на первом этапе скрининга стала ранняя выписка из роддома до сроков забора крови. В этой связи для повышения охвата скринингом на I этапе всем роддомам республики было рекомендовано не выписывать детей до сроков забора крови без уважительных причин. Частой причиной не прохождения ретестирования стал неверно указанный адрес проживания в тест-бланке, в связи с чем проведены дополнительные консультации с ответственными за проведение I этапа скрининга.

Для повышения информированности женщин в программу занятий «Школа будущих мам» на базе женских консультаций введены отдельные занятия, посвященные неонатальному скринингу. Периодически организовываются выступления по местным телеканалам и публикации в популярных периодических изданиях.

Данные, полученные при проведении неонатального скрининга, позволили осветить ранее не известные аспекты популяционной генетики, способствовали определению частоты встречаемости исследуемых нозологий в регионе и выявлению молекулярно-генетических особенностей исследуемой популяции.

Частота ФКУ в РСОО составила 1:12113 новорожденных. По литературным данным отмечается неравномерный характер территориального распределения ФКУ на территории РФ. Наибольшая частота – 1:4100 – зарегистрирована в Тамбовской области, в Самарской области – 1:5500, в Новосибирской области – 1:10000, в Башкирии – 1:10329 и 1:6000 в Татарстане, что чаще, чем в РСОО. Проведенные молекулярно-генетические исследования выявили наиболее часто встречающуюся в европейской популяции мутацию R408W в гетерозиготном состоянии только у троих пациентов, преобладающими были мутации P281L и P211T.

Частота ВГ в РСОО составила 1:4275 обследованных новорожденных. Сравнение данных с результатами скрининга в различных округах Российской Федерации показало, что частота ВГ в республике в целом сопоставима с данными по Южному Федеральному округу (1:4000), Северо-Западному, Дальневосточному и Центральному округам (1:4300, 1:4400 и 1:4400, соответственно), но ниже чем частота ВГ в Уральском (1:2600) и Приволжском (1:2800) федеральных округах. Молекулярно-генетические особенности данной эндокринопатии в регионе не изучались.

На основании проведенного анализа выявлено, что РСОО можно отнести к регионам со средней частотой МВ: 1:16369 новорожденных. При ДНК-диагностике

выявлены известные мутации в гене *CFTR*: F508del, W1282X, 1677delTA, 2184insA, 2118del4, 1248+1G>A, R334W, 359insT, причем у осетин в 40% случаев верифицирована мутация W1282X в гомозиготном или компауд-гетерозиготном состоянии, характерная для карачаевцев, проживающих в Карачаево-Черкесии и евреев ашкенази.

Частота выявленной ГАЛ в РСОО составила 1:14536 обследованных новорожденных. По результатам ДНК-диагностики были выявлены мутации, характерные для ГАЛ 1, 2 типов и типа Дуарте. Мутация K285N составляет всего лишь 8% аллелей в общей европейской популяции и чаще встречается у лиц восточноевропейского происхождения. Вариант Дуарте, вызванный мутацией N314D, присутствует у 5% населения США. Мутация Q385X характерна для ГАЛ 2 типа и описана у нас у двух родных сибсов.

Частота ВДКН в РСОО составила 1:9085 обследованных новорожденных. При вирильной форме выявлена типичная мутация p. I172N. У детей с сольтерющей формой обнаружены ранее описанные мутации в гене *CYP21*: I2 spl, R356W, P453S, R358W, Q318X. Следует отметить, что делеции и крупные конверсии, являющиеся наиболее частыми причинами возникновения заболевания, в исследуемой популяции не встречаются. Уникальностью и особенностью РСОО оказалось выявление 7 пациентов с недостаточностью 3β-ГСД, которая в других популяциях встречается менее чем в 1% случаев.

Выводы

Реализация программы массового обследования новорожденных на пять наследственных заболеваний в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» является эффективным способом ранней доклинической диагностики наследственных болезней. Предпринятые меры по оптимизации организации неонатального скрининга в регионе с осуществлением всех этапов скрининга на территории республики позволили повысить полноту охвата обследованием на I этапе и уровень ретестирования, а также сократить сроки постановки диагнозов до 2-3 недель.

Сформулированы клинико-эпидемиологические особенности скринируемых заболеваний, которые позволяют отнести РСОО к регионам со средней частотой встречаемости ФКУ, МВ и ГАЛ и высокой частотой ВГ и ВДКН.

Выявлены специфический спектр и частоты мутаций при молекулярно-генетическом обследовании па-

циентов с ФКУ, МВ. Обнаружена не характерная для других регионов РФ и ранее не описанная в иных популяциях форма ВДНК, ассоциированная с мутаций в гене *HSD3B2*.

Настоящее исследование позволило подтвердить, что массовое обследование новорождённых является наиболее действенным инструментом профилактической медицины и единственным способом сохранения здоровья детей, а расширение спектра скринируемой патологии, позволит оптимизировать систему диагностики и лечения большего спектра наследственных заболеваний.

Литература

1. Козлова С.И., Матулевич .С.А. Организация неонатального скрининга на фенилкетонурию. Вопросы практической педиатрии. 2006; 1(1):77-82.
2. Тебиева И.С. Эффективность неонатального скрининга в выявлении клинико-эпидемиологических особенностей наследственных болезней и оптимизации системы их диагностики, лечения и реабилитации в РСО-Алания. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата мед. наук. Москва, 2012.
3. Клинические рекомендации. Классическая фенилкетонурия и другие виды гиперфенилаланиемии. 2020. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/482>
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фенилкетонурии и нарушений тетрагидриобиптерина. 2014. <https://med-gen.ru/docs/recomend-fenilketonuriya.pdf>
5. Vono-Toniolo J., Rivolta C.M., Targovnik H.M., Medeiros-Neto G., Kopp P. Naturally occurring mutations in the thyroglobulin gene. *Thyroid*. 2005 Sep;15(9):1021-33. doi: 10.1089/thy.2005.15.1021.
6. Шрёдер Е.В., Ширияева Т.Ю., Нагаева Е.В., Безлепкина О.Б. Клинические рекомендации по врожденному гипотиреозу Европейского общества детских эндокринологов (ESPE) и Европейского эндокринологического общества (ESO): основные положения и комментарии. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2021;17(2):4-12. <https://doi.org/10.14341/ket12703>
7. Лагуева Ф.К., Логачев М.Ф., Тебиева И.С., Гетоева З.К. Врожденный гипотиреоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика, неонатальный скрининг, эффективность скрининга в Республике Северная Осетия-Алания. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2011; 9(4):146-149
8. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширияева Т.Ю., Вагина Т.А., Нагаева Е.В., Чукулаева О.А., Шредер Е.В., Конюхова М.Б., Макрецкая Н.А., Шестопалова Е.А., Митькина В.Б. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз». *Проблемы Эндокринологии*. 2022;68(2):90-103. <https://doi.org/10.14341/probl12880>
9. Клинические рекомендации по кистозному фиброзу (муковисцидозу). 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2
10. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. Под редакцией Воронковой А.Ю., Аmeliной Е.Л., Каширской Н.Ю., Кондратьевой Е.И., Красовского С.А., Стариновой М.А., Капранова Н.И. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019:68.
11. Тебиева И.С., Гетоева З.К., Петрова Н.В., Габисова Ю.В., Джаджиева М.Ю., Зинченко Р.А., Джалиев И.Ш. Муковисцидоз: этиология, патогенез, клиника, результаты неонатального скрининга и генетические аспекты в Республике Северная Осетия-Алания. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(1):222-228.
12. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с галактоземией. 2015. <https://med-gen.ru/docs/recomend-galaktozemiya.pdf>
13. Кислюк Г.И., Вялых Е.К., Коваль В.С. Клинические случаи галактоземии у новорожденных детей. *Трудный пациент*. 2021.19(5):10-14.
14. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации - протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(2):42-50.
15. Тебиева И.С., Калинин Н.Ю., Гетоева З.К., Тюльпаков А.Н. Генетические аспекты врожденной дисфункции коры надпочечников в Республике Северная Осетия-Алания. *Медицинская генетика*. 2019;18(6):11-20.
16. Сборник тезисов конференции по орфанным заболеваниям и детским эндокринным заболеваниям с международным участием «Персонализированный подход в детской эндокринологии». М.:ООО НЭИКОН-ИСП. — 2022:98

References

1. Kozlova S.I., Matulevich S.A. Organizaciya neonatal'nogo skringinga na fenilketonuriyu [Organization of neonatal screening for phenylketonuria]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* [Clinical Practice in Pediatrics]. 2006;1(1):77-82. (In Russ.)
2. Tebieva I.S. Effektivnost' neonatal'nogo skringinga v vyavlenii kliniko-epidemiologicheskikh osobennostey nasledstvennykh bolezney i optimizatsii sistemy ih diagnostiki, lecheniya i reabilitatsii v RSO-Alaniya. Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchennoy stepeni kandidata med. nauk. Moskva, 2012. [The effectiveness of neonatal screening in identifying the clinical and epidemiological features of hereditary diseases and optimizing the system for their diagnosis, treatment and rehabilitation in North Ossetia-Alania. Abstract of the dissertation for the degree of candidate med. Sciences]. Moscow, 2012. (In Russ.)
3. Klinicheskie rekomendatsii. Klassicheskaya fenilketonuriya i drugie vidy giperfenilalaninemii [Clinical guidelines. Classical phenylketonuria and other types of hyperphenylalaninemia]. 2020. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/482> (In Russ.)
4. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu fenilketonurii i narusheniy tetragidrobiopterina [Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin disorders] 2014. <https://med-gen.ru/docs/recomend-fenilketonuriya.pdf> (In Russ.)
5. Vono-Toniolo J., Rivolta C.M., Targovnik H.M., Medeiros-Neto G., Kopp P. Naturally occurring mutations in the thyroglobulin gene. *Thyroid*. 2005 Sep;15(9):1021-33. doi: 10.1089/thy.2005.15.1021.
6. Shreder E.V., Shiryaeva T.Y., Nagaeva E.V., Bezlepina O.B. Klinicheskiye rekomendatsii po vrozhdennomu gipotireozu Yevropeyskogo obshchestva detskikh endokrinologov (ESPE) i Yevropeyskogo endokrinologicheskogo obshchestva (ESO): osnovnyye polozheniya i kommentarii [Consensus guidelines of congenital hypothyroidism by the European Society for pediatric endocrinology and the European Society for Endocrinology: key points and comments]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* [Clinical and experimental thyroidology]. 2021;17(2):4-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket12703>

7. Lagkueva F.K., Logachev M.F., Tebieva I.S., Getoeva Z.K. Vrozhdennyj gipoteroz: etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, neonatal'nyj skринing, effektivnost' skринinga v Respublike Severnaya Osetiya – Alaniya [Congenital hypothyroidism: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, neonatal screening, screening efficiency in the Republic of North Ossetia-Alania]. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Journal «Pediatria» named after G.N. Speransky]. 2011; 9(4):146-149 (In Russ.)
8. Peterkova V.A., Bezlepkin O.B., Shiryaeva T.U., Vadina T.A., Nagaeva E.V., Chikulaeva O.A., Shreder E.V., Konuhova M.B., Makretskaya N.A., Shestopalova E.A., Mitkina V.B. Klinicheskiye rekomendatsii «Vrozhdennyj gipotireoz» [Clinical guideline of «congenital hypothyroidism»]. Problemy Endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2022;68(2):90-103. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12880>
9. Klinicheskie rekomendatsii po kistochnomu fibrozu (mukoviscidozu) [Clinical guidelines for cystic fibrosis]. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2 (In Russ.)
10. Registr bol'nyh mukoviscidozom v Rossijskoj Federacii. 2017 god. Pod redakciej Voronkovo A.Yu., Amelinoj E.L., Kashirskoj N.Yu., Kondrat'evoj E.I., Krasovskogo S.A., Starinovoj M.A., Kapranova N.I. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2017 Eds. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I., Krasovsky S.A., Starinova M.A., Kapranova N.I.] - M.: ID «MEDPraktika-M» [M.: ID «MEDPRAKTIKA-M»], 2019:68. (In Russ.)
11. Tebieva IS, Getoeva ZK, Petrova NV, Gabisova YUV, Dzhadzhieva MYU, Zinchenko RA, Dzheliev ISH. Mukoviscidoz: etiologiya, patogenez, klinika, rezul'tty neonatal'nogo skринinga i geneticheskie aspekty v Respublike Severnaya Osetiya – Alaniya. Cystic fibrosis: etiology, pathogenesis, clinic, results of neonatal screening and genetic aspects in the Republic of North Ossetia-Alania. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. [Journal «Pediatria» named after G.N. Speransky]. 2021;100(1):222-228. (In Russ.)
12. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detyam s galaktozemiej [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with galactosemia]. 2015. <https://med-gen.ru/docs/recomend-galaktozemiya.pdf> (In Russ.)
13. Kislyuk G.I., Vyalykh E.K., Koval V.S. Klinicheskie sluchai galaktozemii u novorozhdennyh detej [Clinical cases of galactosemia in newborns]. Trudnyj Pacient [Difficult Patient]. 2021; 19 (5): 10–14. doi: 10.224412/2074-1005-2021-5-10-14. (In Russ.)
14. Kareva M.A., Chugunov I.S. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii - protokoly po vedeniyu pacientov s vrozhdennoj disfunkciej kory nadpocheknikov v detskom vozraste [Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia]. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2014;60(2):42-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201460242-50>
15. Tebieva I.S., Calinchenko N.Y., Getoeva Z.K., Tiupakov A.N. Geneticheskie aspekty vrozhdennoj disfunkcii kory nadpocheknikov v Respublike Severnaya Osetiya – Alaniya [Genetical aspects of congenital adrenal hyperplasia in the Republic of North Ossetia – Alania]. Medicinskaya genetika [Medical Genetics]. 2019;18(6):11-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.06.11-20>
16. Sbornik tezisev konferencii po orfannym zabolevaniyam i detskim endokrinnyim zabolevaniyam s mezhdunarodnym uchastiem «Personalizirovannyj podhod v detskoj endokrinologii» [Abstracts of the conference on orphan diseases and pediatric endocrine diseases with international participation «Personalized approach in pediatric endocrinology»]. M.: OOO NEICON-ISP. – 2022:98 (In Russ.)