

Массовый скрининг на наследственные болезни: ключевые вопросы

Захарова Е.Ю.¹, Ижевская В.Л.¹, Байдакова Г.В.¹,
Иванова Т.А.¹, Чумакова О.В.², Куцев С.И.¹

¹ ФГБНУ Медико-генетический научный центр, 115478, Москва, ул. Москворечье д. 1, e-mail: labnbo@yandex.ru

² Министерство Здравоохранения Российской Федерации

Неонатальный скрининг важен для раннего выявления многих нарушений обмена веществ (НБО). Он направлен на скорейшую диагностику и лечение больных новорожденных, чтобы предотвратить развитие болезни, инвалидность и смертность, связанные с НБО. Программа скрининга включает в себя несколько важных частей: тестирование, обучение, контроль, диагностика, лечение, управление и оценка. Развитие лабораторных технологий, таких, как tandemная масс-спектрометрия (МС/МС), которая является более специфическим, чувствительным, надежным и всеобъемлющим методом, чем традиционные анализы, увеличило число генетических заболеваний, которые могут быть диагностированы при скрининге новорожденных. На сегодняшний день разные страны имеют разный перечень заболеваний, включенных в программу неонатального скрининга. Это связано с особенностями системы здравоохранения стран, имеющимися финансовыми ресурсами, активностью профессионального сообщества и социальной ориентированностью общества в целом. Главная задача при принятии программ скрининга — соблюсти баланс между количественными (число скринируемых заболеваний) и качественными (эффективность скрининга) показателями. В последние годы активно развиваются технологии обнаружения лизосомных болезней накопления методом МС/МС. Пилотные проекты разных стран показали эффективность этого метода. Они позволили уточнить частоту заболеваний и спектр мутаций. Сегодня широко обсуждается возможность включения тестов на лизосомные болезни накопления в массовый скрининг. Метод NGS, который позволяет относительно быстро искать мутации в большом числе генов, также оказался эффективным способом диагностики НБО. В настоящее время активно обсуждается перспектива внедрения NGS в программы неонатального скрининга, несмотря на то, что у данного метода имеются некоторые ограничения, такие, как сложность клинического анализа, интерпретации результатов, хранения данных секвенирования.

Ключевые слова: высушенные пятна крови, скрининг новорожденных, tandemная масс-спектрометрия, наследственные болезни обмена веществ, лизосомные болезни накопления.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Newborn screening for inherited metabolic diseases: key issues

Zakharova E.Yu.¹, Izhevskaya V.L.¹, Baydakova G.V.¹,
Ivanova T.A.¹, Chumakova O.V.², Kutsev S.I.¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Center for Medical Genetics», Moscow

² The Ministry of health of the Russian Federation

Newborn screening is important for the early detection of many metabolic disorders, aimed at the earliest possible diagnosis and treatment of affected newborns, to prevent the morbidity, mortality, and disabilities associated with an inherited metabolic disorder. Screening program includes several important parts: testing, education, follow up, diagnosis, treatment, management, and evaluation. In recent times, advances in laboratory technology such as tandem mass spectrometry (MS/MS), which is more specific, sensitive, reliable, and comprehensive than traditional assays, has increased the number of genetic conditions that can be diagnosed through neonatal screening programs at birth. Today different countries have different list of diseases included in screening programs. This is due to the specifics of the health system of countries, the available financial resources, the activity of the professional community and the social orientation of society as a whole. The main task in the adoption of screening programs is to keep a balance between quantitative (number of screened diseases) and quality (screening efficiency) indicators. In recent years, with the help of tandem mass spectrometry, technologies for detection of lysosomal storage diseases have been actively developed. Pilot projects of different countries have shown the effectiveness of this method. They have made it possible to clarify the frequency of diseases and the range of mutations. So the possibility of incorporating LSD tests into mass screening is widely discussed today. The NGS method, which allows relatively quick search for mutations in a large number of genes, has also proved to be an effective way of diagnosing inherited metabolic diseases. The prospect of implementing NGS in NBS programs is actively discussed. This method has some problems, such as clinical analysis, interpretation of results, storage of sequencing data.

Keywords: dried blood spots, newborn screening, tandem mass spectrometry, inherited metabolic diseases, lysosomal storage disorder.

Введение

В последние годы, прежде всего благодаря технологии tandemной масс-спектрометрии, появились возможности расширения неонатального скрининга на десятки различных заболеваний. В некоторых странах Европы, США, Канаде программы обследования новорожденных включают от 10 до 40 заболеваний. В Российской Федерации вопрос о поэтапном расширении скрининга новорожденных вошел в перечень поручений Президента Правительству РФ при обсуждении «Национальной стратегии действий в интересах детей» в ноябре 2016 года.

Массовый скрининг — комплекс мероприятий, которые затрагивает многие аспекты медико-генетической помощи населению: этические, экономические, медицинские и организационные. Поэтому внесение дополнений в программы неонатального скрининга — сложная и многогранная задача. С одной стороны, очевидно, что развитие технологий тестирования, появление новых методов лечения, позволяет увеличить число тестируемых болезней, что дает полезные результаты для выявленных при скрининге пациентов и их семей. С другой стороны, внедрение современных технологий массового тестирования нужно проводить с осторожностью, чтобы соблюдать баланс между пользой этих программ и их потенциальным риском как для отдельных индивидов, так и для общества.

В обзоре представлены данные о состоянии неонатального скрининга в Российской Федерации и других странах мира, ключевых аспектах массового скрининга на наследственные заболевания, его проблемах и перспективах.

Определение и критерии скрининга

Скрининг — одно из важнейших профилактических мероприятий в сфере здравоохранения. По одному из определений «скрининг включает клинические и лабораторные обследования индивидуумов, у которых на момент обследования нет проблем со здоровьем, с целью выявления заболевания, предрасположенности к болезни или факторов риска, которые повышают риск развития заболевания». При этом во многих публикациях подчеркивается, что любые программы скрининга имеют определенные риски, и в ходе их реализации выявленным индивидам с повышенным риском заболевания с большей вероятностью должна быть оказана помощь, а не причинен вред, дальнейшими тестами или лечением [1].

Скрининг на наследственные болезни проводится с применением биохимических и иммунологических методов и наиболее часто он осуществляется в период новорожденности. Среди наследственных болезней, на которые проводится массовый скрининг, наиболее существенную долю составляют наследственные болезни обмена веществ (НБО), так как многие из них сопряжены с тяжелыми клиническими нарушениями и для ряда из них разработаны эффективные методы лечения [2].

Одним из наиболее важных вопросов при внедрении в здравоохранение программ скрининга является определение перечня болезней, на которые проводится массовое обследование.

В 1968 г. Уилсон и Джангнер (Wilson and Jungner) опубликовали монографию «Принципы и практика скрининга на выявление заболеваний». Этот труд остается важнейшей работой, посвященной скринингу [3]. Критерии, предложенные Уилсоном и Джангнером, были впоследствии дополнены многими экспертами и организациями, в том числе Советом Европы [4], и в настоящее время формулируются следующим образом:

1. Заболевание, на которое нацелена программа скрининга, должно быть важной медико-социальной проблемой вследствие высокого уровня смертности, тяжести его течения, экономических или социальных издержек государства.

2. Патогенез болезни должен быть хорошо изучен, у заболевания должен быть начальный скрытый период, либо должны быть определены факторы риска, которые можно было бы выявить с использованием диагностических тестов. Тесты должны быть высокочувствительными и специфичными по отношению к данному заболеванию, а также приемлемыми для обследуемого индивида.

3. Обязательным условием скрининга является возможность адекватного лечения или иного вмешательства. Адекватность лечения определяется доказанной клинической эффективностью, этической и правовой приемлемостью.

4. Скрининг с последующим проведением медицинского вмешательства на ранней стадии болезни должен обеспечивать лучший прогноз для больного, чем его лечение при появлении симптомов болезни.

Сегодня ведется бурная полемика относительно дополнений и изменений данных критериев. Новые технологии позволяют проводить в рамках одного теста обследование на множество болезней, в том числе, выявлять заболевания, которые не поддаются лечению или встречаются с крайне низкой частотой, то есть не подпадающие под все критерии скрининга. Следует ли тестировать на заболевание, если для него нет лечения? Необходимо ли тестирование новорожденных на болезни, которые манифестируют в позднем возрасте? Чьи интересы являются приоритетными: семьи или ребенка? Если стоимость лечения заболевания высока, но оно позволяет спасти жизнь ребенка, стоит ли включать его в программы скрининга? Это далеко не полный перечень вопросов, которые задают эксперты, представители общественных организаций и организаторы здравоохранения, но однозначных ответов на них пока нет.

Каждая страна на основании возможностей системы здравоохранения, генетических особенностей популяции должна выделять перечень приоритетных для массового скрининга заболеваний.

Новые технологии массового скринирования новорожденных — возможности и ограничения

В последние десятилетия появились высокопроизводительные мультиплексные технологии, позволяющим в одном анализе определять маркеры множества заболеваний. Одна из них — tandemная масс-спектрометрия (МС/МС), которая позволяет измерять концентрации метаболитов и активность ферментов. Вторая технология — высокопроизводительное параллельное секвенирование (NGS), позволяющее исследовать последовательность множества генов одновременно.

Тандемная масс-спектрометрия

Новая веха в массовом скрининге новорожденных началась с применения технологии МС/МС. Этот метод, позволяющий с большой точностью в микроколичествах биоматериала определять концентрации сотен различных соединений, завоевал лидирующие позиции в диагностике многих НБО [5]. Определяя уникальные для каждого соединения соотношения массы к заряду и сравнивая концентрации веществ с внутренними стандартами, технология дает точную количественную и качественную оценку соединений. Применение МС/МС в программах обследования новорожденных позволяет проводить скрининг более чем 40 форм НБО, относящихся к 3 группам (аминоацидопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального β -окисления). В среднем, суммарная частота НБО, выявляемых МС/МС, составляет 1:2000–1:5000 новорожденных (включая фенилкетонурию), но в зависимости от генетических особенностей популяций она может различаться (табл. 1).

Чувствительности и специфичность МС/МС не одинакова для разных заболеваний [6]. В частности, сложности возникают при диагностике некоторых нарушений обмена аминокислот (недостаточности орнитин-транскарбдомилазы, гомоцистинурии) и органических ацидурий (недостаточности биотинидазы, метилмалоновой ацидурии), поскольку при этих болезнях не у всех пациентов в неонатальный период выявляются значимые изменения концентрации маркерных метаболитов,

или маркер не является высокоспецифичным и требуются тесты второй линии для повышения специфичности скрининга [7, 8]. С ростом числа метаболических заболеваний, выявляемых МС/МС, повышается и сложность подтверждающей диагностики, которая может включать дополнительное измерение концентрации метаболитов, ферментный анализ или молекулярно-генетическое тестирование.

С 2000-х годов появилась еще одна область применения метода МС/МС — определение активности ферментов в пятнах высушенной крови путем измерения концентрации продуктов реакции после инкубации образца со специфическим для ферментов субстратом [18]. Это дало возможность проводить селективный и массовый скрининг на лизосомные болезни накопления (ЛБН), для которых существуют методы патогенетического лечения. Активность ферментов в пятнах высушенной крови при массовом скрининге можно измерять как методом МС/МС, так и флюориметрическим методом [19, 20]. Массовый скрининг, проведенный в разных странах, позволил уточнить частоты этих болезней (табл. 2). Например, расчетная частота болезни Фабри по результатам скрининга в Италии составила 1:3100, что в 15–20 раз выше, чем предполагалось ранее по данным литературы [21]. В штате Нью-Йорк в течение 3 лет проводили массовый скрининг на болезнь Краббе. До проведения скрининга, расчетная частота болезни составляла 1:100 000 новорожденных. По результатам скрининга — 5:100 000 [22].

Эти пилотные проекты не только позволили уточнить частоту заболеваний и спектр мутаций, но и поставили ряд вопросов перед экспертами. Так, у большинства выявленных пациентов при скрининге на болезнь Фабри были выявлены мутации, которые приводят к поздней форме болезни (манифестация на 4–5 десятилетии жизни) с преимущественным поражением сердечной мышцы [21, 30]. Из 25 детей с положительными результатами скрининга на болезнь Краббе только у 2 появились симптомы заболевания, остальные были бессимптомными [31]. Эти примеры демонстрируют возможность выявлять пациентов со всеми формами болезни, в том числе и манифестирующими у взрослых.

Суммарная частота НБО, выявляемых методом МС/МС

Таблица 1

Страна	Суммарная частота НБО	Литература
Китай	1 : 5800	[9]
Тайвань	1 : 5882	[10]
Корея	1 : 2000	[11]
Япония	1 : 9330	[12]
Германия	1 : 2517	[13]
Северная Америка	1 : 4000	[14, 15]
Гонконг	1 : 4122	[17]
Катар	1 : 1327	[16]

Отсутствие достоверных данных об эффективности начала терапии в досимптоматический период, высокая стоимость лечения не позволяют дать однозначную оценку при принятии решения о массовом скрининге на ЛБН [20].

Высокопроизводительное параллельное секвенирование

В последнее время обсуждается возможность применения технологии NGS для массового обследования новорожденных. Эти технологии значительно упростили ДНК-диагностику многих заболеваний, включая генетически гетерогенные состояния и крайне редкие болезни. Безусловно, увеличить число тестируемых заболеваний до нескольких тысяч, при одной и той же стоимости теста привлекательно. В ближайшие годы следует ожидать активное внедрение этого метода в клиническую практику. Возможно, что она заменит MS/MS в массовом скрининге новорожденных в будущем, но существует ряд объективных ограничений, которые не позволяют широко применять NGS уже сегодня. Высокая стоимость анализа, проблемы хранения и защиты генетических данных, сложности интерпретации новых генетических вариантов, отсутствие четких гено-фенотипических корреляций и выявление заболеваний для которых нет лечения — вот далеко неполный перечень этих ограничений [32]. Во-первых, следует отметить, что чувствительность NGS для конкретных болезней не всегда может быть точно определена, и она может быть ниже, чем существующие биохимические тесты из-за особенностей спектра мутаций при конкретной патологии в конкретной популяции, поскольку далеко не все мутации одинаково эффективно выявляются этим методом.

Во-вторых, проблему представляет интерпретация результатов ДНК-анализа новорожденных. Гено-фенотипические корреляции для многих заболеваний точно не установлены. Даже при одном генотипе могут наблюдаться различные клинические фенотипы, что показано при ряде наследственных болезней [33, 34]. Также NGS позволяет выявлять не только больных, но и носителей

болезней или комбинации вариантов последовательности ДНК, которые не приводят к развитию серьезных нарушений. В этой ситуации детям, имеющим положительные результаты тестирования, будут проведены дополнительные исследования или даже лечение, в которых они не нуждаются, что может иметь негативные последствия для всей семьи, приводя к необоснованной стрессовой ситуации. Также следует учитывать сложности, возникающие при медико-генетическом консультировании семьи. Врачу-генетику будет довольно сложно интерпретировать и объяснить семье значение всех найденных вариантов последовательности ДНК [35].

В-третьих, проблему представляет хранение большого объема данных, полученных в результате секвенирования методом NGS. Необходимо предусматривать высокую степень их защиты и отрабатывать механизмы доступа к этим данным различных категорий исследователей. Решение этой проблемы может значительно повлиять на стоимость программ массового тестирования с применением NGS [33]. Кроме того, ограничение применения метода в программах массового скрининга связано с тем, что, несмотря на наметившиеся тенденции к снижению стоимости NGS, эта технология все еще довольно дорогостоящая, особенно в сравнении с применяемыми биохимическими методами.

Несмотря на несомненную привлекательность таких мультплексных технологий как MC/MC и NGS, очевидно, что этими методами могут быть выявлены не все нарушения обмена. Методики диагностики методом MC/MC муковисцидоза, галактоземии и адреногенитального синдрома или не разработаны, сложны, или имеют низкую чувствительностью по сравнению с другими методами. Врожденный гипотиреоз не может быть диагностирован методом NGS, так как большинство случаев этой болезни не наследственные.

Возможно, комбинация биохимических и молекулярно-генетических методов для массового скрининга позволит сделать его наиболее эффективным в будущем.

Таблица 2

Частота ЛБН, выявляемых в пилотных программах массового скрининга

Заболевание/страна	США, штат Вашингтон [27]	Тайвань [24, 25]	Венгрия [26]	Австрия [28]	Италия [21]	США, штат Нью-Йорк [22, 23]
Болезнь Помпе	1 : 30 000	1 : 35 000	1 : 4447 — 1 : 20 012	1 : 8684	нд	нд
МПС I	1 : 30 000	нд	нд	нд	нд	нд
Болезнь Гоше	нд	нд	1 : 13 341	1 : 17 368	нд	нд
Болезнь Краббе	нд	нд	нд	нд	нд	1 : 140 000
Болезнь Ниманна-Пика тип A/B	нд	нд	1 : 40 024 — 1 : 20 012	нд	нд	нд
Болезнь Фабри	1 : 3859	1:1 250	нд	1 : 3859	1 : 3100	нд
Общая частота ЛБН	1 : 7800 (3 формы ЛБН)	нд	1 : 2354 — 1 : 4447 (5 форм ЛБН)	1 : 2315 (4 формы ЛБН)	нд	нд

Программы скрининга, осуществляемые в настоящее время в разных странах

В 2000 году группа Американской академии педиатрии (AAP) по скринингу новорожденных опубликовала отчет, озаглавленный «Скрининг новорожденных: планы на будущее — необходимость определения государственных целей в отношении скрининговых программ» [36]. В этом объемном документе МС/МС была признана технологическим достижением, которое, вероятно, повлияет на чувствительность, специфичность и масш-

таб скрининга новорожденных. Однако в документе акцент был сделан не на ее преимуществах, а на опасностях, связанных со способностью метода «выявлять индивидов с метаболическими нарушениями, для которых на текущий момент не существует эффективных методов лечения».

Сегодня ситуация в США кардинально изменилась — 98 и 83% новорожденных в США тестируются методом МС/МС на 20 и 30 нарушений, соответственно. Вне всяких сомнений, столь быстрая эволюция объясняется

Таблица 3

Рекомендации Американского коллегия медицинских генетиков по программе расширения массового скрининга новорожденных

Основная панель	Дополнительная панель
1. Пропионовая ацидемия	1. Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией
2. Метилмалоновая ацидемия (недостаточность метилмалонил КоА мутазы)	2. Малоновая ацидемия
3. Метилмалоновая ацидемия (нарушения обмена кобаламина)	3. Изобутирилглицинурия
4. Изовалериановая ацидурия	4. 2-метилбутирилглицинурия
5. 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы недостаточность	5. 3-Метилглутаконовая ацидурия
6. 3-гидрокси-3 метилглутаровая ацидурия	6. 2-Метил-3-гидроксимасляная ацидурия
7. Недостаточность синтетазы холокарбоксилаз	7. Короткоцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот недостаточность
8. β -кетотиолазы недостаточность	8. Средне/короткоцепочечной 3- гидрокси ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот недостаточность
9. Глутаровая ацидемия тип 1	9. Глутаровая ацидурия тип II
10. Нарушения транспорта карнитина	10. Среднецепочечной кетоацил Ко А тиолазы недостаточность
11. Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот	11. 2,4 диеноил-КоА редуктазы недостаточность
12. Недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот	12. Карнитин пальмитоил трансферазы недостаточность тип I
13. Недостаточность длинноцепочечной -3- гидрокси ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот	13. Карнитин пальмитоил трансферазы недостаточность тип II
14. Недостаточность митохондриального трифункционального белка	14. Недостаточность карнитин ацилкарнитин транслоказы
15. Аргининэтановая ацидурия	15. Аргининемия
16. Цитруллинэмия тип 1	16. Цитруллинэмия тип II
17. Болезнь с запахом кленового сиропа мочи (лейциноз)	17. Гиперметионинэмия
18. Гомоцистинурия	18. Гиперфенилаланинэмия
19. Классическая фенилкетонурия	19. Нарушения биосинтеза биоптерина
20. Тирозинэмия тип 1	20. Нарушения регенерации биоптерина
21. Врожденный гипотиреоз	21. Тирозинэмия тип II
22. Врожденная гиперплазия коры надпочечников	22. Тирозинэмия тип III
23. Серповидноклеточная анемия	23. Другие гемаглобинопатии
24. Бета-талассемия	24. Неостаточность галактоэпимеразы
25. S, C болезнь	25. Недостаточность галактокиназы
26. Недостаточность биотинидазы	
27. Муковисцидоз	
28. Классическая галактоземия	
29. Врожденная тугоухость	

дром, дефицит биотинидазы и врожденная тугоухость. Двадцать из этих состояний выявляются МС/МС-анализом аминокислот и ацилкарнитинов [39]. При рождении большинство новорожденных с этими НБО и другими наследственными болезнями не имеют клинических проявлений, и первые симптомы в зависимости от формы болезней появляются в возрасте от 14 дней до 1 года жизни. Применение для лечения этих болезней специализированного лечебного питания, патогенетических лекарственных препаратов и витаминов, позволяет значительно снизить инвалидизацию и смертность больных [2].

Еще 25 заболеваний, 22 из которых также выявляются МС/МС, были выделены экспертами в дополнительный перечень, поскольку их частота, течение, эффективность диагностики и лечения пока не определены, но они потенциально могут быть диагностированы методом МС/МС.

Неонатальный скрининг на НБО в странах Европы

Госу-дарство	Демография				Заболевания, включенные в текущие программы неонатального скрининга																
	Попу-ляция (Х1000) (2012)	Рожда-емость (Х1000) (2012)	Дата начала неона-тально-го скрининга	Степень охвата про-граммы	Врож-ден-ный гипо-тери-оз	Фе-нил-кето-ну-рия	Га-лак-тозе-мия	Сер-по-вид-но-кл-еточ-ная ане-мия	Ад-ре-ноге-ниталь-ный син-дром	Не-до-ста-точ-ность био-тини-дазы	Му-ко-вис-ци-доз	Не-до-ста-точ-ность ГбФ Д	Осно-вные ами-ноа-ци-до-па-тии	Вто-рич-ные ами-ноа-ци-до-па-тии	Осно-вные нару-шения бе-та-ок-исле-ния	Вто-рич-ные нару-шения бе-та-ок-исле-ния	Осно-вные орга-ниче-ские аци-дурии	Вто-рич-ные орга-ниче-ские аци-дурии	Дру-гие	По-теря слуха	Кри-тиче-ские врож-ден-ные по-роки сер-дца
Алба-ния	3162	40	?		Начало реализации программы																
Андор-ра	78	--	?	Нацио-нальный	а	а		а	а		а		в		в						б
Арме-ния	2969	41	2005	Нацио-нальный	а																
Австрия	8464	80	1967	Нацио-нальный	а	а	а		а	а	а		а	а	а	а	а	а		а	
Азербай-джан	9309	168			Нет данных																
Бела-русь	9405	103	1978	Нацио-нальный	а	а															
Бельгия	11 060	129	1964	Нацио-нальный	а	а	б		а	а	б		а		а		а			б	
Босния и Гер-цегови-на	3834	34	2000	Нацио-нальный	а	а			а												
Болга-рия	7278	70	1978	Нацио-нальный	а	а			а												
Хорва-тия	4307	41	1978	Нацио-нальный	а	а														а	
Кипр	1129	13	1989	Нацио-нальный	а	а															
Чехия	10 660	118	1975	Нацио-нальный	а	а			а		а		а		а	а	а			а	
Дания	5598	64	1975	Нацио-нальный	а	а			а	а			а		а		а				б
Эсто-ния	1291	14	1993	Нацио-нальный	а	а							б		б	б	б				

Таблица 4 (продолжение)

Госу- дарство	Демография				Заболевания, включенные в текущие программы неонатального скрининга																	
	Попу- ляция (X1000) (2012)	Рожда- емость (X1000) (2012)	Дата начала неона- тально- го скрин- инга	Степень охвата про- граммы	Врож- ден- ный гипо- тери- оз	Фе- нил- кето- ну- рия	Га- лак- тозе- мия	Сер- по- вид- но- клеточ- ная ане- мия	Ад- ре- ноге- ниталь- ный син- дром	Не- до- ста- точ- ность био- тини- дазы	Му- ко- вис- ци- доз	Не- до- ста- точ- ность Г6Ф Д	Осно- вные ами- ноа- ци- до- патии	Вто- рич- ные ами- ноа- ци- до- патии	Осно- вные нару- ше- ния бе- та-ок- исле- ния	Вто- рич- ные нару- ше- ния бе- та-ок- исле- ния	Осно- вные орга- ниче- ские аци- дурии	Вто- рич- ные орга- ниче- ские аци- дурии	Дру- гие	По- теря слуха	Кри- тиче- ские врож- ден- ные по- роки серд- ца	
Фин- ляндия	5408	61	1984	Нацио- нальный	а	в			в													а
Фран- ция	63 937	792	1967	Нацио- нальный	а	а		а	а		а		в		в							б
Грузия	4358	59	2007	Нацио- нальный	а	а																
Герма- ния	82 800	794	1969	Нацио- нальный	а	а	а		а	а	а		а		а	а	а				б	б
Греция	11 125	110	1974	Нацио- нальный	а	а	а					а										
Венг- рия	9976	98	1975	Нацио- нальный	а	а	а			а			а	а	а	а	а	а		а		
Ислан- дия	326	5	1972	Нацио- нальный	а	а							а	а	а	а	а	а				
Ирлан- дия	4576	71	1966	Нацио- нальный	а	а	а				а		а									а
Италия	60 885	563	1973	Нацио- нальный	а	а	б	б	б	б	б	б	б	б	б	б	б	б			б	б
Косово					Начало реализации программы																	
Латвия	2060	23	1985	Нацио- нальный	а	а																
Лихтен- штейн	37	--	1965	Нацио- нальный	а	а	а		а	а	а		а		а		а				а	а
Литва	3028	34	1975	Нацио- нальный	а	а															а	
Люк- сембург	524	6	1968	Нацио- нальный	а	а			а						а						а	
Маке- дония	2106	23	2002	Нацио- нальный	а																	
Мальта	428	4	?	Нацио- нальный	а			а														
Молдо- ва	3514	43	1989	Нацио- нальный		а																
Монако	38	--	?	Нацио- нальный	а	а		а	а		а		в		в							б
Черно- гория	621	7	2007	Нацио- нальный	а																	
Голлан- дия	16 714	180	1974	Нацио- нальный	а	а	а	а	а	а	а		а		а		а			а		б
Норве- гия	4994	62	1965	Нацио- нальный	а	а			а	а	а		а		а	а	а	а				а
Польша	38 211	411	1964	Нацио- нальный	а	а					а		а		а	а	а	а		а		а
Порту- галия	10 604	94	1979	Нацио- нальный	а	а							а	а	а	а	а	а				б
Румы- ния	21 755	224	1999	Нацио- нальный	а	а																
Россия	143 170	1690	1984	Нацио- нальный	а	а	а		а		а										а	б
Сан Марино	31	--	?	Нацио- нальный	а	а	б	б	б	б	б	б	б	б	б	б	б	б		б		б
Сербия	9553	94	1982	Нацио- нальный	а	а							а									
Слова- кия	5446	58	1972	Нацио- нальный	а	а			а		а		а									

Таблица 4 (окончание)

Госу- дарство	Демография				Заболевания, включенные в текущие программы неонатального скрининга																	
	Попу- ляция (Х1000) (2012)	Рожда- емость (Х1000) (2012)	Дата начала неона- тально- го скри- нинга	Степень охвата програм- мы	Врож- ден- ный гипо- тери- оз	Фе- нил- кето- ну- рия	Га- лак- тозе- мия	Сер- по- вид- но-кл- еточ- ная ане- мия	Ад- ре- ноге- нитал- ьный син- дром	Не- до- ста- точ- ность био- тини- дазы	Му- ко- вис- ци- доз	Не- до- ста- точ- ность Г6Ф Д	Осно- вные ами- ноа- ци- до- па- тии	Вто- рич- ные ами- ноа- ци- до- па- тии	Осно- вные нару- ше- ния бе- та-ок- ис- ле- ния	Вто- рич- ные нару- ше- ния бе- та-ок- ис- ле- ния	Осно- вные орга- ниче- ские аци- ду- рии	Вто- рич- ные орга- ниче- ские аци- ду- рии	Дру- гие	По- теря слуха	Кри- тиче- ские врож- ден- ные по- роки серд- ца	
Слове- ния	2068	21	1979	Национа- льный	а	а																
Испа- ния	46 755	493	1968	Национа- льный	а	а	а	а	а	а	а		а	а	а	а	а	а		а	б	
Швеция	9511	114	1965	Национа- льный	а	а	а		а	а			а	а	а	а	а	а			а	
Швей- цария	7997	82	1965	Национа- льный	а	а	а		а	а	а		а		а		а			а	а	
Турция	73 997	1268	1987	Национа- льный	а	а				а			а									
Украина	45 530	495	?	Национа- льный	а	а					б		а									
Вели- кобри- тания	62 783	771	1969	Национа- льный	а	а		а			а		а		а		а			а	б	
Всего	833 410	9665			45	41	10	7	19	12	16	1	22	6	17	10	17	8	0	12	7	
Примечание. Данные по России в оригинальной статье приведены неточные, в таблицу внесена корректировка авторами данной публи- кации. а — общенациональный скрининг; б — неполный охват; в — начат с 1 января 2015 г.																						

В последние годы число заболеваний, включённых в программы неонатального скрининга в мире, значительно увеличилось. Однако единого представления об их перечне нет не только в странах ЕС, но и в отдельных штатах США и Канады (табл. 4) [40]. Началу проведения скрининга в Российской Федерации на федеральном уровне (ФКУ и врожденный гипотиреоз) послужила программы «Дети России» в 1993 г. Новый этап развития диагностических обследований новорожденных в нашей стране начался в 2006 г., когда в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» программа неонатального скрининга была расширена до пяти заболеваний (галактоземия, муковисцидоз, адреногенитальный синдром, фенилкетонурия, и врожденный гипотиреоз) [41]. Разница в количестве заболеваний, включенных в программы скрининга в разных странах, связана с особенностями системы здравоохранения, имеющимися финансовыми ресурсами, активностью профессионального сообщества и социальной ориентированностью общества в целом. При этом следует отметить, что при принятии программ скрининга требуется соблюсти баланс между количественными (число скринируемых заболеваний) и качественными (эффективность скрининга) показателями, чтобы польза скрининга перевешивала его возможные негативные последствия.

Информация о неонатальном скрининге и этические аспекты массового скрининга

Оценка соотношения «вред-польза» от внедрения программ массового обследования населения должна иметь первостепенное значение при их планировании. С одной стороны, преимущества скрининга очевидны: ранняя диагностика и своевременно начатое лечение заболевания улучшают прогноз жизни и здоровья пациента. В выигрыше оказывается и система здравоохранения из-за экономии ресурсов при лечении заболеваний на ранней стадии патологического процесса. С другой стороны, скрининг-тесты, несмотря на их высокую чувствительность и специфичность, не достигают абсолютной достоверности, поскольку не исключены технические и человеческие ошибки и существуют объективные ограничения применяемых методов тестирования. В связи с этим, скрининг может нанести определенный вред. Прежде всего, речь идет о ложноположительных результатах скрининга, а расширение панели массового скрининга неизбежно приводит к увеличению количества таких результатов. Так проведенная в США оценка расширения программы массового скрининга на несколько десятков заболеваний свидетельствует о ложноположительных результатах более чем у 51 000 детей ежегодно даже при высокой специфичности теста (99,9%)

[42]. К негативным последствиям эксперты относят и то, что индивидуумы с отрицательными результатами не будут обследоваться дальше на заболевания, включенные в скрининг, несмотря на то, что у некоторых из них могут быть ложноотрицательные результаты [43, 44].

К возможным негативным последствиям генетического скрининга можно отнести психологический стресс у родителей, вызванный информацией о ребенке, которую нельзя использовать для определенного личного выбора или которую трудно понять и интерпретировать; чрезмерное давление на их личный выбор со стороны общества, врачей, членов семьи; социальную стигматизацию пар с повышенным генетическим риском или уклоняющихся от предлагаемого генетического скрининга; раскрытие генетической информации о других членах семьи; неправомерное использование информации и дискриминацию на основании результатов теста при использовании данных третьими сторонами. В этой связи экспертами обсуждаются следующие этические проблемы генетического скрининга: добровольность (обязательность), проблемы личного выбора и различных форм принуждения, защиты конфиденциальности полученных данных, дискриминации и стигматизации по генетическим признакам [45]. По мнению большинства экспертов, информация является одним из центральных элементов современной медико-санитарной помощи вообще и скрининга, в частности. Адекватная и своевременная информация является наиболее этичным подходом при внедрении программ массового обследования [41]. Скринингу должна предшествовать информация о его целях, задачах и возможных альтернативах для семьи. При неблагоприятных результатах тестов необходимо проводить медико-генетическое консультирование. Информация должна быть представлена семьям в доступной и понятной форме и описывать весь скрининговый процесс, включая последующие тесты, некоторые из которых могут носить инвазивный характер или требовать госпитализации в стационар (повторный забор крови для проведения подтверждающей диагностики, проведение нагрузочных тестов в условиях стационара и т.д.), а также некоторые аспекты последующей терапии, медико-генетические вопросы. По мнению экспертов, она должна предоставляться не для того, чтобы способствовать участию пациента в программе скрининга, а чтобы пояснить значение этого тестирования и дать полную картину возможных последствий в случае отказа от скрининга и в случае его проведения. В результате должно быть подписано отдельное информированное согласие семьи участвовать в тестировании, что принято в большинстве стран Европы и штатов США. Во многих странах в информированном согласии упоминается возможность длительного хранения пятен высушенной крови и их использования в дальнейшем для научных исследований [46]. Следует отметить, что информационная компонента программы неонатального скрининга в РФ юридически (в форме

приказов, рекомендательных писем и т.д.) не регламентирована. Это существенный пробел, который требует соответствующего решения.

Аудит, оценка и контроль качества

Оценка, аудит и контроль качества должны быть составной частью любой программы скрининга. В странах ЕС лаборатории принимают участие в программе обеспечения качества ERNDIM (Европейская научно-исследовательская сеть по оценке и совершенствованию скрининга, диагностики и лечения наследственных болезней обмена). Для установления соответствующих возрасту референсных интервалов (диапазоны нормы) и отрезных точек для МС/МС анализа в странах ЕС действуют программы анализа данных, полученных из разных лабораторий [47]. Программа обеспечения качества скрининга новорожденных действует уже более 35 лет в США (Screening Quality Assurance Program (NSQAP)). Цель этой программы — минимизация числа ложноположительных результатов, сокращение сроков тестирования и повышение качества лабораторного этапа массового скрининга [48]. В разных странах подготовлен ряд экспертных документов по обеспечению контроля качества скрининговых программ, которые описывают все стадии тестирования — от забора образцов, до лечения и последующего наблюдения за пациентами.

В Российской Федерации эта важная составляющая программы массового скрининга практически не реализована. Участие лабораторий, проводящих скрининг во внешнем контроле качества, является исключительно добровольным, и далеко не все медицинские учреждения, осуществляющие неонатальный скрининг, выделяют дополнительные финансовые средства для его проведения. К сожалению, отсутствуют отечественные рекомендации по массовому скринингу новорожденных.

Заключение

Концепция скрининга в здравоохранении быстро распространилась в течение XX века и в настоящее время широко принята в большинстве развитых стран. Среди наследственных заболеваний, которые включаются в программы скрининга, особенно важны НБО из-за достаточно высокой частоты, инвалидизации и ранней смертности больных при отсутствии своевременного лечения, высокого риска повторения в отягощенных семьях. Особенно важно, что появляются новые терапевтические возможности для лечения НБО, обуславливающие необходимость выявления больных на доклинической стадии. Технологический прогресс и накопленный потенциал тестирования, особенно в области генетики — огромны. Однако технические возможности скрининга не гарантируют его приемлемости для общества, поэтому важно не упускать ключевые принципы, в том

числе этические, на которых должен основываться скрининг.

Опыт зарубежных стран свидетельствует о сложности организации системы скрининга, необходимости более тщательного рассмотрения вопросов его эффективности, усиления внимания к оценке процесса обследования, привлечения общественности к процессам принятия решения о проведении скрининга и предоставления ясной и доступной для понимания информации о его последствиях. Очевидно, что важно наличие национального центра неонатального скрининга, который несет ответственность за его организацию и проведение, обеспечивает непрерывный контроль и пересмотр существующих программ скрининга с учетом новейших научных и технологических достижений [49]. Необходим также продуманный подход к постепенному расширению программ скрининга, чтобы обеспечить их эффективное функционирование и избежать перегрузки службы здравоохранения. С учетом популяционных особенностей распространения НБО необходимо определить панель скринируемых заболеваний, что давало бы всем гражданам страны равные возможности в их профилактике и лечении.

Список литературы

1. Health Departments of the United Kingdom Second Report of the UK National Screening Committee (2000)
2. Saudubray J, Matthias R, Baumgartner, John Walter (Eds.) *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment* 6th edition, Springer 2016, 658 c, ISBN 978-3-662-49769-2
3. Wilson JM, Jungner YG: *Principles and practice of mass screening for disease*. Geneva: WHO, 1968
4. Council of Europe. Recommendation No R(94)11 on screening as a tool of preventive medicine. 1994
5. Millington S., N. Kodo, D.L. Norwood, C.R. Roe Tandem mass spectrometry: A new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism *J Inherit Metab Dis*, 13 (1990), pp. 321-324
6. Tarini B.A., Christakis D.A and Welch HG State Newborn Screening in the Tandem Mass Spectrometry Era: More Tests, More False-Positive Results *Pediatrics* 2006;118;448
7. la Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Donati MA, Zammarchi E. Rapid 2nd-tier test for measurement of 3-OH-propionic and methylmalonic acids on dried blood spots: reducing the false-positive rate for propionylcarnitine during expanded newborn screening by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2007 Jul;53(7):1364-9.
8. Janzen N, Terhardt M, Sander S, Demirkol M, Gürkay G, Peter M, Lücke T, Sander J, Das AM Towards newborn screening for ornithine transcarbamylase deficiency: fast non-chromatographic orotic acid quantification from dried blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 2014 Mar 20;430:28-32.
9. Gu X, Wang Z, Ye J, Han L, Qiu W. Newborn screening in China: Phenylketonuria, congenital hypothyroidism and expanded screening. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37(12 Suppl):107-4. (51)
10. Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(Suppl 2):S295-305. (52)
11. Yoon HR, Lee KR, Kim H, Kang S, Ha Y, Lee DH. Tandem mass spectrometric analysis for disorders in amino, organic and fatty acid metabolism: Two year experience in South Korea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34(Suppl 3):115-20 (53)
12. Yamaguchi S. Newborn screening in Japan: Restructuring for the new era. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37(12 Suppl):13-5. (54)
13. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland — Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2012;107:281-93. (55)
14. Zytkevich TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: A two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem*. 2001;47:1945-55. (56)
15. Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. The application of tandem mass spectrometry to neonatal screening for inherited disorders of intermediary metabolism. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2002;3:17-45. (57)
16. Lindner M, Abdoh G, Fang-Hoffmann J, Shabeck N, Al-Sayrafi M, Al-Janahi M, et al. Implementation of extended neonatal screening and a metabolic unit in the State of Qatar: Developing and optimizing strategies in cooperation with the Neonatal Screening Center in Heidelberg. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:522-9. (20)
17. Lee HC, Mak CM, Lam CW, Yuen YP, Chan AO, Shek CC, et al. Analysis of inborn errors of metabolism: Disease spectrum for expanded newborn screening in Hong Kong. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:983-9. (21)
18. Gelb MH, Turecek F, Scott CR, et al. Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29:397-404
19. Lisi E.C., McCandless S.E. Newborn screening for lysosomal storage disorders: Views of genetic healthcare providers *J Genet Couns*, 25 (2016), pp. 373-384.,
20. Matern D., Gavrilov D., Oglesbee D., et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders *Semin Perinatol*, 39 (2015), pp. 206-216
21. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Turkel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. Incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006;79(1):31-40
22. Kwon JM, Levy PA, Miller-Horn J, Naidich TP, Pellegrino JE, Provenzale JM, et al. Newborn screening for Krabbe disease: the New York State model. *Pediatr Neurol*. 2009;40(4):245-252.
23. Orsini JJ, Morrissey NA, Slavin LN, Wojcik M, Biski C, Martin M, et al. Implementation of newborn screening for Krabbe disease: population study and cut off determination. *Clin Biochem*. 2009;42:877-884
24. Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, et al. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics*. 2009;124:e1116-e1125.
25. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Dobrovolsky R, Huang AC, Yeh HY, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c. 9361919G4A (IVS41919G4A) *Hum Mut*. 2009;30:1397-1405.
26. Wittmann J, Karg E, Turi S, et al. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Hungary *JIMD Rep*. 2012; 6: 117-125.
27. Scott CR, Elliott S, Spacil Z, et al. A pilot program screening for Fabry, Pompe, and MPS I in a newborn screening laboratory: the first 60,000 samples. *Mol Genet Metab*. 2012;2:S56-S57.

28. Thomas, P., Susanne, S., Thomas, F., Victor, R., Susanne, G., Arnold, P. et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet* 379, 335-341 (2012).
29. Scott CR, Elliott S, Buroker N, et al. Identification of infants at risk for developing Fabry, Pompe or Mucopolysaccharidosis-I from newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(2):498-503.
30. Lin HY, Chong KW, Hsu JH, et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:450-456.
31. Kemper AR, Knapp AA, Green NS, et al. Weighing the evidence for newborn screening for early infantile Krabbe disease. *Gen Med*. 2010;12:539-43.
32. Howard HC, Knoppers BM, Cornel MC, et al. Whole-genome sequencing in newborn screening? A statement on the continued importance of targeted approaches in newborn screening programmes. *European Journal of Human Genetics*. 2015;23(12):1593-1600.
33. Friedman JM, Cornel MC, Goldenberg AJ, et al. Genomic newborn screening: public health policy considerations and recommendations. *BMC Medical Genomics*. 2017;10:9.
34. Middha S, Lindor NM, McDonnell SK, Olson JE, Johnson KJ, Wieben ED, et al. How well do whole exome sequencing results correlate with medical findings? A study of 89 Mayo Clinic Biobank samples. *Front Genet*. 2015;6:244.
35. Frebourg T. The challenge for the next generation of medical geneticists. *Hum Mutat*. 2014;35:909-911.
36. American Academy of Pediatrics, Newborn Screening Task Force. (2000) Serving the family from birth to the medical home: newborn screening a blueprint for the future. *Pediatrics* 106:389-427.
37. Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Rinaldo P, HowellRR [editors]. (2006) Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system [Executive summary]. *Genet Med*8(Supplement):1S-11S.,
38. Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Mann MY, Rinaldo P, HowellRR [editors]. (2006) Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system [Main report]. *Genet Med* 8 (Supplement):12S-252S
39. Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. 2003. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem* 49:1797-1817.
40. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. *Semin Perinatol*. 2015 Apr;39(3):171-87. Current status of newborn screening worldwide: 2015.
41. Дерябина С.С. Неонатальный скрининг: этические вопросы расширения спектра скринируемых заболеваний. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(6):714-723.).
42. Beth A. Tarini, Dimitri A. Christakis, H. Gilbert Welch State Newborn Screening in the Tandem Mass Spectrometry Era: More Tests, More False-Positive Results *Pediatrics* Aug 2006, 118 (2) 448-456;
43. Prosser LA, Ladapo JA, Rusinak D, Waisbren SE: Parental tolerance of false-positive newborn screening results. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008, 162 (9): 870-876.
44. Howell R. The high price of false positives. *Mol Genet Metab* 2006;87:180-3.
45. Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. Акад. РАМН Н.П. Бочкова, акад. РАМН Е.К. Гинтера, акад. РАМН В.П. Пузырева. — М/: ГЭОТАР-медиа, 2012. — с.888-927
46. Tarini BA, Burke W, Scott CR, Wilfond BS. Waiving informed consent in newborn screening research: balancing social value and respect. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008;148C:23-30.
47. Hall PL, Marquardt G, McHugh DMS, et al. Postanalytical tools improve performance of newborn screening by tandem mass spectrometry. *Genetics in Medicine*. 2014;16(12):889-895.
48. De Jesus VR, Mei JV, Cordovado SK, Cuthbert CD. The Newborn Screening Quality Assurance Program at the Centers for Disease Control and Prevention: Thirty-five Year Experience Assuring Newborn Screening Laboratory Quality. *International journal of neonatal screening*. 2015;1(1):13-26.
49. Martinez-Morillo E, Prieto Garcia B, Alvarez Menendez FV Challenges for Worldwide Harmonization of Newborn Screening Programs. *Clin Chem*. 2016 May;62(5):689-98.