

10 лет неонатальному скринингу в Республике Казахстан: итоги и перспективы

Святова Г.С., Салимбаева Д.Н., Кирикбаева М.С., Березина Г.М.

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» Министерства Здравоохранения Республики Казахстан, respmgk@mail.ru

По данным массового неонатального скрининга в РК за период 2007 г. — 1 полугодие 2017 г. проскринировано 2 520 053 новорожденных. Средний охват новорожденных за время внедрения неонатального скрининга в РК с 2011 года составил 73,1%, средний охват варьирует в отдельных регионах РК. С 2007 года в программе неонатального скрининга выявлено 105 детей с фенилкетонурией и 336 с врожденным гипотиреозом. Отмечены региональные особенности частоты встречаемости ФКУ и ВГ, что, возможно, определяется популяционными особенностями, в частности этническим составом, и варьированием охвата неонатальным скринингом регионов.

Ключевые слова: массовый неонатальный скрининг, фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

10 years of neonatal screening in the Republican of Kazakhstan: results and prospects

Svyatova G.S., Salimbaeva D.N., Kirikbaeva M.S., Berezina G.M.

Republican State Enterprise on the right of economic management «Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, respmgk@mail.ru

According to neonatal screening in the Republic of Kazakhstan for the period since 2007 year to 1 half of 2017 year 2520053 newborns were screened. The middle coverage of neonatal screening in the Republic of Kazakhstan since 2011 year was 73.1%, the middle coverage varies in different regions of the Republic of Kazakhstan. Since 2007 year 105 children with phenylketonuria and 336 with congenital hypothyroidism have been identified in the neonatal screening program. The regional features of the frequency of PKU and CH are noted, which can be determined by population characteristics, in particular by ethnic composition, and by the variation in coverage by neonatal screening of regions.

Key words: neonatal screening, phenylketonuria, congenital hypothyroidism.

Актуальность. Массовое обследование новорожденных в программе неонатального скрининга является одним из эффективных способов выявления наиболее распространенных врожденных и наследственных заболеваний у новорожденных детей [1].

Неонатальный скрининг обеспечивает раннее выявление заболеваний в период новорожденности и своевременное лечение, которое способствует предотвращению развития тяжёлых инвалидизирующих проявлений болезни. Актуальным для большинства стран мира является неонатальный скрининг на фенилкетонурию (ФКУ) и врожденный гипотиреоз (ВГ) [2—11].

В соответствии с международными рекомендациями в Республике Казахстан (РК) с 2007 года была внедрена Государственная программа неонатального скрининга на ФКУ и ВГ.

Цель. Провести комплекс практических мероприятий, направленных на предупреждение инвалидизирующих последствий и повышение качества жизни больных с ФКУ и ВГ в РК, которые включают разработку системы ранней диагностики, изучение популяционных осо-

бенностей заболевания, молекулярно-генетических аспектов этиологии и патогенеза заболевания, внедрение методов профилактики и улучшения эффективности лечебной тактики в стране.

Материалы и методы. За период с 2007 по 1 полугодие 2017 года было проскринировано 2 520 053 новорожденных на ФКУ и ВГ иммунофлюоресцентным методом на анализаторах Victor и AutoDelphia (Perkin Elmer) в соответствии с алгоритмом проведения неонатального скрининга, одобренных ISNS, American College of Medical Genetics and Genomics, 2014, EU Network of Experts on Newborn Screening, 2011 [12, 13, 14].

Результаты. Анализ результатов неонатального генетического скрининга в РК, оценка эффективности ранней диагностики ФКУ и ВГ являются первым значимым этапом научных исследований по изучению эпидемиологии наследственных заболеваний в РК. Эти исследования актуальны для РК и позволяют проводить дальнейшее изучение этиопатогенеза, оптимизировать лечение, в частности ФКУ, для популяций РК, оценить возможность расширения спектра нозологий в неонатальном скрининге в РК.

С 2007 года в РК организованы лаборатории генетического скрининга в 14 регионах РК и городах Алматы, Астана, Семей, Жезказган, дополнительно в 2014 году в Алматинской и Южно-Казахстанской областях, обучены специалисты, отработан алгоритм неонатального скрининга, внедрен внутренний, межлабораторный и внешний контроль качества проводимых анализов (Centers for Disease Control and Prevention, <http://www.cdc.gov>, Atlanta, USA — CDC, USA).

В период 2007—2010 гг. в регионах РК решались организационные вопросы проведения массового скрининга, осуществлялась закупка необходимого оборудования, отработывался алгоритм проведения неонатального скрининга. В этот период было проскринировано 667 631 новорожденных и охват неонатальным скринингом в среднем составил 48%, увеличиваясь по годам от 27,9% в 2007 году до 60% в 2010 году.

По данным массового неонатального скрининга в РК за период 2011 — 1 полугодие 2017 г. проскринировано 1 852 422 новорожденных. Охват генетическим скринингом новорожденных в среднем по РК увеличился с 64,0% в 2011 году до 85,5% за 1 полугодие 2017 года, средний охват за эти годы составил 73,1% (табл. 1).

Проведен анализ охвата массовым неонатальным скринингом новорожденных в РК за 2007 — 1 полугодие 2017 года. Средний охват генетическим неонатальным скринингом на ФКУ и ВГ варьирует от 20,0% в Южно-Казахстанской до 96,0% в г. Алматы. Установлено, что 4 региона (из 16 регионов РК) имеют средний охват обследования новорожденных 90% и более, что соответствует требованиям ВОЗ для проведения массового неонатального скрининга: Акмолинская (94,5%), Карагандинская (93,6%), Северо-Казахстанская (92,1%) области и г. Алматы (96,0%) (табл. 2). Средний охват свыше 80% также имеется в 4 регионах РК: Восточно-Казахстанской (80,6%), Жамбылской (87,8%), Западно-Казахстанской (82,8%), областях и г. Астана (84,7%). В отдельных регионах РК неонатальный скрининг проводится с охватом от 50% до 78,0%: Актюбинская (55,1%), Павлодарская (77,9%)

Алматинская (64,9%), Атырауская (71,8%), Костанайская (64,0%), Кызылординская (50,6%) (табл. 2), что связано с ограничением финансирования неонатального скрининга в данных регионах. С охватом менее 50% неонатальный скрининг проводится в Мангистауской (33,4%) и Южно-Казахстанской (20,0%) областях, что приводит к пропускам детей с ФКУ и ВГ и росту показателя инвалидности от наследственной патологии. В динамике в большинстве регионов РК отмечается рост охвата скрининговым обследованием новорожденных, что свидетельствует об увеличении эффективности генетического скрининга новорожденных в большинстве регионов РК.

За период внедрения скрининга в РК с 2007 по 1 полугодие 2017 года всего выявлено 105 детей с ФКУ и 336 детей с ВГ. Всем выявленным в неонатальном скрининге больным ФКУ проведена подтверждающая молекулярно-генетическая диагностика, внедряется определение чувствительности в терапии коферментом тетрагидриобиптерином (BH4) [14].

Общая частота ФКУ и ВГ в РК за 2007 — 1 полугодие 2017 года составила 1:24069 и 1:7522 новорожденных, соответственно. При этом средняя частота ФКУ в РК варьирует от 1:16956 в 2015 году до 1:37985 в 2013 году, средняя частота ВГ в РК варьирует от 1:4937 в 2014 году до 1:36881 в 2010 году, что связано с общим количеством проскринированных новорожденных и числом выявленных пациентов и отражает эффективность неонатального скрининга в РК.

Учитывая неоднородность популяции РК, региональные особенности организации неонатального скрининга, нами была оценена частота и распространенность ФКУ и ВГ в различных регионах РК.

При изучении частоты и распространенности ФКУ в различных регионах РК было установлено, что в Жамбылской области не выявлено ни одного ребенка с ФКУ, что, возможно, объясняется недостаточным охватом новорожденных скрининговым обследованием или особенностями этнического состава населения данного региона.

Таблица 1
Охват генетическим неонатальным скринингом на ФКУ и ВГ в РК, 2011 — 1 полугодие 2017 г.

Год	Количество новорожденных		Охват, %
	Родилось живыми	Проскринировано	
2011	377 977	241 719	64,0
2012	378 226	264 837	70,0
2013	385 230	266 095	69,1
2014	401 070	296 228	73,9
2015	399 586	305 204	76,4
2016	401 682	315 737	78,6
1 полугодие 2017 г.	190 219	162 602	85,5
Всего	2 533 990	1 852 422	73,1

Средняя частота ФКУ варьирует от 1:95720 до 1:11683 новорожденных в год. При этом наибольшая частота ФКУ наблюдается в Карагандинской области (1:11683), наименьшая частота ФКУ имеет место в Кы-

зылординской (1:95720) и Южно-Казахстанской (1:72379) областях, что, возможно, обусловлено низким охватом скринингом новорожденных в данных регионах (табл. 3).

Таблица 2

**Средний охват генетическим неонатальным скринингом на ФКУ и ВГ в регионах РК,
2007 — 1 полугодие 2017 г.**

Область	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	1 полу- годие 2017	Средний охват, %
Акмолинская	97,1	95,6	95,6	91,3	90,0	86,9	93,0	97,5	99,1	96,7	96,8	94,5
Актюбинская	0	52,8	81,1	48,1	49,5	99,8	90,4	87,6	19,1	35,4	42,5	55,1
Алматинская	5,2	49,7	26,8	28,5	79,9	79,2	85,7	86,4	89,6	95,4	87,5	64,9
Атырауская	0	25,8	37,0	82,4	88,9	82,3	78,5	99,6	98,1	99,8	97,4	71,8
ВКО	0	24,2	82,3	93,9	99,0	96,9	99,1	95,3	97,9	98,9	99,4	80,6
Жамбылская	0	84,9	98,1	99,9	96,5	95,8	94,9	97,8	98,6	99,7	99,9	87,8
ЗКО	0	31,6	90,5	98,0	95,9	99,7	98,4	99,2	98,2	99,4	99,9	82,8
Карагандинская	87,4	90,0	87,1	99,1	97,5	97,0	82,5	97,7	95,9	97,7	97,3	93,6
Костанайская	35,2	12,5	62,1	0	70,4	91,4	89,9	72,5	78,6	93,9	97,0	64,0
Кызылординская	41,7	53,6	34,8	24,1	22,2	22,0	29,5	68,9	74,1	96,1	89,7	50,6
Мангистауская	28,2	0	0	51,9	41,2	45,9	37,2	39,2	36,1	40,7	46,8	33,4
Павлодарская	0	29,4	42,5	97,2	95,4	99,4	96,9	99,1	99,9	99,2	97,6	77,9
СКО	88,1	90,3	92,1	92,5	93,5	94,1	91,3	86,8	94,2	99,3	90,8	92,1
ЮКО	0	0	9,2	10,7	6,1	13,0	19,0	17,2	44,9	33,9	65,6	20,0
г. Астана	42,1	77,8	89,5	99,3	87,1	79,4	81,1	87,3	89,5	98,3	100,0	84,7
г. Алматы	95,2	96,9	92,7	99,7	97,6	93,6	86,9	99,4	95,8	98,5	99,9	96,0

Таблица 3

**Средняя частота ФКУ и ВГ в различных регионах РК
по данным неонатального генетического скрининга за 2007 — 1 полугодие 2017 г.**

Область	Вывлено больных ФКУ всего	Частота ФКУ	Вывявлено больных ВГ всего	Частота ВГ
Акмолинская	3	39 955	9	13 318
Актюбинская	6	19 578	17	6910
Алматинская	7	36 246	15	16 915
Атырауская	3	36 373	32	3410
ВКО	14	13 665	30	6377
Жамбылская	0	0	11	21 945
ЗКО	9	11 886	34	3146
Карагандинская	20	11 683	19	12 297
Костанайская	5	16 507	12	6878
Кызылординская	1	95 720	4	23 930
Мангистауская	4	14 350	11	5218
Павлодарская	3	34 290	33	3117
СКО	4	19 580	10	7832
ЮКО	2	72 379	5	28 952
г. Алматы	19	20 303	62	6222
г. Астана	5	36 352	32	5680
ИТОГО	105	24 069	336	7522

Средняя частота ВГ варьирует от 1:28952 до 1:3117 новорожденных в год. При этом наибольшая частота ВГ наблюдается в Павлодарской области (1:3117), наименьшая частота ВГ имеет место в Кызылординской (1:23930) и Южно-Казахстанской (1:28952) областях, что, возможно, обусловлено низким охватом скринингом новорожденных в данных регионах.

Внедрение неонатального скрининга на ФКУ и ВГ позволило отработать алгоритм неонатального скрининга, оптимальный для РК, в соответствии с международными стандартами, внедрить межлабораторный и внешний международный контроль качества проводимых анализов в неонатальном скрининге, отработать и оптимизировать молекулярно-генетическую диагностику на ФКУ, включая пренатальную, создать платформу для расширения спектра нозологий в неонатальном скрининге и проведения селективного скрининга наследственных болезней обмена веществ.

Выводы

Таким образом, на основе исследования 2 520 053 новорожденных получены первые результаты, проведены анализ и оценка эффективности генетического неонатального скрининга на ФКУ и ВГ в РК за 2007 — 1 полугодие 2017 года. По данным неонатального скрининга, проводимого со средним охватом за эти годы — 73,1%, в Республике Казахстан впервые установлены средние для РК частоты ФКУ и ВГ, которые составили 1:24069 и 1:7522 новорожденных соответственно, а также установлены частоты ФКУ и ВГ для каждого региона РК.

Список литературы

1. Тополь Э. Будущее медицины: Ваше здоровье в ваших руках. М.: Альпина нон-фикшн, 2016. — 491 с.
2. Van Karnebeek CDM, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review. *Mol Genet Metab* 2012; 105: 368-81.
3. Howell R, Terry S, Tait VF, Olney R, Hilton CF, Grosse S. et al. CDC grand rounds: newborn screening and improved outcomes. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 390-3.
4. Therrell BL, Adams J. Newborn screening in North America. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 447-65. doi 10.1515/sjph-2015-0013 *Zdrav Var* 2015; 54(2): 86-90 89 4.
5. Smon A, Groselj U, Zerjav Tansek M. et al. Newborn Screening in Slovenia. *Zdr Varst.* 2015 Mar 13;54(2):86-90. doi: 10.1515/sjph-2015-0013. eCollection 2015 Jun.
6. Brosco JPI, Paul DB. The political history of PKU: reflections on 50 years of newborn screening. *Pediatrics.* 2013 Dec;132(6):987-9. doi: 10.1542/peds.2013-1441. Epub 2013 Nov 25.
7. Bhattacharya K, Wotton T, Wiley V. The evolution of blood-spot newborn screening. *Transl Pediatr.* 2014 Apr;3(2):63-70. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.03.08.
8. Padilla CD, Therrell BL. Newborn screening in the Asia Pacific region. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 490-506.
9. Zhong K1, Wang W1, He F1, Wang Z2.J The status of neonatal screening in China, 2013. *Med Screen.* 2016 Jun;23(2):59-61. doi: 10.1177/0969141315597715. Epub 2015 Aug 3.
10. The Spectrum of PAH Mutations and Increase of Milder Forms of Phenylketonuria in Sweden During 1965-2014 Annika Ohlsson Helene Bruhn Anna Nordenstrom Rolf H. Zetterstrom Anna Wedell Ulrika von Deobeln Received: 21 April 2016 /Revised: 20 June 2016 /Accepted: 23 June 2016 # SSIEM and Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016 *JIMD Reports* DOI 10.1007/8904_2016_4
11. Phenylketonuria screening and management in southeastern Europe — survey results from 11 countries Mojca Zerjav Tansek1, Urh Groselj1*, Natalija Angelkova2 , Dana Anton3 , Ivo Baric4,21, Maja Djordjevic5 , Lindita Grmic6 , Maria Ivanova7, Adil Kadam8, Vjosa Kotori9 , Hajrija Maksic10, Oana Marginean11, Otilia Margineanu12, Olivera Miljanovic15, Florentina Moldovanu13, Mariana Muresan14, Michaela Nanu13, Mira Samardzic15, Vladimir Sarnavka4 , Aleksei Savov7 , Maja Stojiljkovic16, Biljana Suzic17, Radka Tincheva8 , Husref Tahirovic18, Alma Toromanovic19, Natalia Usurelu20 and Tadej Battelino1,22* Zerjav Tansek et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:68 DOI 10.1186/s13023-015-0283-0
12. EU Network of Experts on Newborn Screening, 2011
13. Burgard P, Cornel M, Filippo FD. Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in member states of the European Union, candidate, potential candidate and EFTA countries. 2012. 5.
14. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Jerry Vockley, MD, PhD1,2, Hans C. Andersson, MD3, Kevin M. Antshel, PhD4, Nancy E. Braverman, MD5, Barbara K. Burton, MD6, Dianne M. Frazier, PhD, MPH7, John Mitchell, MD5, Wendy E. Smith, MD8, Barry H. Thompson, MD9 and Susan A. Berry, MD10; For the American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee ACMG Practice Guidelines