

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МАССОВОГО СКРИНИНГА НА НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Мамедова Р.Ф.¹, Гусейнова Н.Т.²

¹Мамедова Рена Фирудин кызы - доктор философии по биологии, ст. преподаватель кафедры «Генетики и эволюционного учения», Бакинский Государственный Университет

²Гусейнова Назакет Таги кызы - кандидат биологических наук, доцент кафедры «Генетики и эволюционного учения», Бакинский Государственный Университет,
г. Баку, Азербайджан

Аннотация: в обзорной статье представлены данные о состоянии неонатального скрининга в различных странах мира, ключевых аспектах массового скринирования на наследственные заболевания, его проблемах и перспективах, отмечается важность неонатального скрининга для раннего выявления многих нарушений обмена веществ (НБО). В статье также подробно приведены определение и критерии скрининга, возможности и ограничения новых технологий массового скринирования новорожденных и программы скрининга, осуществляемые в настоящее время в разных странах мира.

Ключевые слова: наследственные болезни обмена, скрининг новорожденных, тестирование, лечение, диагностика.

CURRENT ISSUES OF MASS SCREENING FOR HEREDITARY DISEASES

Mammadova R.F.¹, Huseynova N.T.²

¹Mamedova Rena Firudin kyzy - doctor of Philosophy in Biology, Senior lecturer of the Department of "Genetics and Evolutionary Studies», Baku State University

²Guseynova Nazaket Tagi kyzy-candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of "Genetics and Evolutionary Studies", Baku State University
Baku, Azerbaijan

Abstract: the review article presents data on the state of neonatal screening in various countries of the world, the key aspects of mass screening for hereditary diseases, its problems and prospects, and notes the importance of neonatal screening for the early



detection of many metabolic disorders. The article also details the definition and criteria of screening, the possibilities and limitations of new technologies for mass screening of newborns, and screening programs currently being implemented in different countries of the world.

Keywords: *hereditary metabolic diseases, newborn screening, testing, treatment, diagnosis.*

УДК 275.1

Введение

Массовый скрининг представляет из себя комплекс мероприятий, которые затрагивают 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 большой осторожностью, чтобы соблюдать баланс между пользой этих программ и их потенциальным риском как для отдельных индивидов, так и для общества.

В последние годы с разработкой технологии тандемной масс-спектрометрии, появились возможности расширения неонатального скрининга на десятки различных заболеваний. В некоторых странах Европы, а также США и Канаде программы обследования новорожденных включают до 40 заболеваний.

Следует отметить, что 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 тандемная 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.

В настоящее время 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.

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 индивидуума.

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 подходя 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.

Надо отметить, что на основании возможностей системы здравоохранения, генетических особенностей популяции каждая страна должна выделять перечень приоритетных заболеваний для массового скрининга.

Новые технологии массового скринирования новорожденных: возможности и ограничения

Новая веха в массовом скрининге новорожденных началась с применения высокопроизводительной мультиплексной технологии тандемной масс-спектрометрии МС/МС, которая появилась в последние десятилетия. Этот метод, позволяющий с большой точностью в микроколичествах биоматериала определять концентрации сотен различных соединений, метаболитов и активность ферментов, завоевал лидирующие позиции в диагностике многих НБО [5]. 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 Р-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.

Для разных заболеваний чувствительности и специфичность МС/МС не одинакова [6]. В частности, сложности возникают при диагностике некоторых нарушений обмена аминокислот (недостаточности орнитин-транскарбомилазы, 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.

Еще одна область применения метода МС/МС появилась с 2000-х годов — это определение активности ферментов в пятнах высушенной крови путем измерения концентрации продуктов реакции после инкубации образца со специфическим для ферментов субстратом [9]. 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 [10, 11]. Проведённый в разных странах массовый скрининг позволил уточнить частоты этих болезней. 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 [12]. В штате Нью-Йорк в течении 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 [13].

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 десятилетия жизни) с преимущественным поражением сердечной мышцы [12, 14]. Из 25 детей с положительными результатами скрининга на болезнь Краббе только у 2 появились симптомы заболевания, остальные были бессимптомными [15]. Эти примеры демонстрируют возможность выявлять пациентов со всеми формами болезни, в том числе и манифестирующими у взрослых.

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 [11].

Вторая технология в массовом скрининге новорожденных началась с применения высокопроизводительного параллельного секвенирования (NGS), позволяющее исследовать последовательность множества генов одновременно.

В последнее время для массового обследования новорожденных обсуждается возможность применения технологии NGS. Эти технологии значительно упростили ДНК-диагностику многих заболеваний, включая генетически гетерогенные состояния и крайне редкие болезни. Однако, увеличить число тестируемых заболеваний до нескольких тысяч, при одной и той же стоимости теста безусловно 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 [16]. 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 [17, 18]. 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 [19].

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 [17]. 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 мультиплексных технологий как МС/МС и NGS, очевидно, что этими методами могут быть выявлены не все нарушения обмена. Методики диагностики методом МС/МС 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.

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» [20]. В этом объемном документе МС/МС была признана технологическим достижением, которое, вероятно, повлияет на чувствительность, специфичность и масштаб скрининга новорожденных. Однако в документе акцент был сделан не на ее преимуществах, а на опасениях, 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 рядом факторов, среди которых следует назвать усилия общественности, политические меры и повышение интереса средств массовой информации к расширенному скринингу новорожденных, хотя основной причиной следует



считать публикацию экспертных оценок. В частности, важную роль сыграл отчет экспертной группы Американской коллегии медицинской генетики (ACMG), который был составлен по поручению Бюро по охране здоровья матери и ребенка по описанию процесса определения перечня заболеваний для включения в универсальный и единый список программы скрининга новорожденных [21, 22].

Экспертная группа выделила 29 заболеваний - список, называемый «основной» панелью. В первую группу включены 3 формы гемоглобинопатий, 6 аминокислотурий, 5 нарушений окисления жирных кислот, 9 органических кислотурий и еще 6 различных состояний: врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, галактоземия, адреногенитальный синдром, дефицит биотинидазы и врожденная тугоухость. Двадцать из этих состояний выявляются МС/МС-анализом аминокислот и ацилкарнитинов [23]. 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].

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 [24]. Началу проведения скрининга в Российской Федерации на федеральном уровне (ФКУ и врожденный гипотиреоз) послужила программа «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) [25]. 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.

Неонатальный скрининг 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%) [26].

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 [27].

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 [28].

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 [25]. 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, информация 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 [29].

Заключение

Как следует из обзора, 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, из-за достаточно высокой частоты особенно важны НБО. 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 некоторых развитых 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 [30]. 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 с, 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. Tasini B.A., Christakis D.A and Welch HG StaSe 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, Dona-ti 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, Гүкзай G, Peter M, Lncke 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. 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
10. Lisi E.C., McCandiess S.E. Newborn screening for lysosomal storage disorders: Views of genetic healthcare providers J Genet Couns, 25 (2016), pp. 373-384.,
11. Matern D., Gavriiov D., Oglesbee D., et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders Semin Perinatal, 39 (2015), pp. 206-216
12. 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
13. Kwon JM, Levy PA, Milier-Horn J, Naidich TP, Peliegri-no JE, Provenzale JM, et al. Newborn screening for Krabbe disease: the New York State model. Pediatr Neurol. 2009;40(4):245-252.



14. 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 CardiovascGenet.* 2009;2:450-456.
15. 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
16. 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.
17. Friedman JM, Cornel MC, Goldenberg AJ, et al. Genomic newborn screening: public health policy considerations and recommendations. *BMC Medical Genomics.* 2017;10:9.
18. 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 Bio-bank samples. *Front Genet.* 2015;6:244.
19. Frebourg T. The challenge for the next generation of medical geneticists. *Hum Mutat.* 2014;35:909-911
20. 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
21. Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Rinaldo P, Howell RR [editors]. (2006) Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system [Executive summary]. *Genet Med*8(Supplement):1S-11S.,
22. Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Mann MY, Rinaldo P, Howell RR [editors]. (2006) Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system [Main report]. *Genet Med* 8 (Supplement):12S-252S
23. Chace DH, Kaias TA, Nayior EW. 2003. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem* 49:1797-1817
24. Thersell 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.
25. Дерябина С.С. Неонатальный скрининг: этические вопросы расширения спектра скринируемых заболеваний. *Вопросы современной педиатрии.* 2015;14(6):714-723.).
26. 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;
27. 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.



28. 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
29. 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.
30. 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.

