

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ В СЕВЕРНОЙ ОСЕТИИ ЗА 2023–2024 ГГ.

Р. А. Зинченко¹✉, И. С. Тебиева^{2,3}, Е. Ю. Захарова¹, О. А. Щагина¹, Е. Е. Лотник¹, Ю. В. Габисова³, А. В. Хохова^{2,3}, Н. В. Бакин¹, А. В. Марахонов¹

¹ Медико-генетический научный центр имени Н. П. Бочкова, Москва, Россия

² Северо-Осетинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения России, Владикавказ, Россия

³ Республиканская детская клиническая больница, Владикавказ, Россия

Массовое обследование новорожденных в Российской Федерации на 36 наследственных заболеваний позволит снизить детскую инвалидность и смертность от наследственной патологии и выявить общероссийские и региональные популяционно-генетические особенности скринируемой патологии. Целью исследования было оценить результаты неонатального скрининга (НС), включая расширенный неонатальный скрининг (РНС) в Республике Северная Осетия-Алания (РСО-Алания) в период с 01.01.2023 по 31.12.2024, и изучить клинические и популяционно-генетические особенности скринируемых заболеваний в регионе. На I этапе обследования у 14 994 новорожденных проведены биохимические исследования, тандемная масс-спектрометрия, ДНК-диагностика и определение уровня TREC/KREC. В 355 случаях (2,36%) выявлены позитивные значения. На II этапе в 324 (91,2%) случаях проведена необходимая лабораторная и последующая подтверждающая ДНК-диагностика: повторный анализ в МС/МС и ДНК-диагностика (для наследственных болезней обмена веществ), иммунофенотипирование (для первичных иммунодефицитных состояний). В ходе двухлетнего исследования поставлено 37 диагнозов, что составляет 0,25% от всех детей, охваченных скринингом на I этапе, и однозначно свидетельствует об успешности и результативности данной программы. Удалось верифицировать специфический спектр мутаций, характерных для фенилкетонурии (ФКУ) и недостаточности ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной углеродной цепи (MCADD). Определена частота встречаемости патологии, исследуемой в рамках неонатального скрининга. Частота всех форм ФКУ составила 1 : 1153 новорожденных, а частота MCADD — 1 : 789 обследованных новорожденных. Все дети состоят на диспансерном учете в медико-генетической консультации РСО-Алания, получают лечение в соответствии с клиническими рекомендациями.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, расширенный неонатальный скрининг, наследственная патология, фенилкетонурия, недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы, жирные кислоты со средней длиной углеродной цепи

Финансирование: исследование выполнено из средств федерального и регионального бюджетов в части реализации расширенного неонатального скрининга, а также при финансовой поддержке Государственного задания ФГБНУ «МГНЦ» Минобрнауки России и Минздрава РСО-Алания.

Вклад авторов: И. С. Тебиева, Ю. В. Габисова, А. В. Хохова — сбор данных, постановка диагноза; Р. А. Зинченко, И. С. Тебиева — планирование исследования, написание текста; Е. Ю. Захарова, О. А. Щагина, Е. Е. Лотник, Н. В. Бакин, А. В. Марахонов — проведение молекулярно-генетических исследований; Р. А. Зинченко, И. С. Тебиева, Е. Ю. Захарова — редактирование текста.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени Н. П. Бочкова (протокол № 7 от 20 декабря 2017 г.), соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в его проведении.

✉ **Для корреспонденции:** Рена Абульфазовна Зинченко
ул. Москворечье, д. 1, 115522, г. Москва, Россия; renazinchenko@mail.ru

Статья получена: 22.04.2025 **Статья принята к печати:** 19.05.2025 **Опубликована онлайн:** 30.05.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.029

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

NEWBORN SCREENING IN NORTH OSSETIA IN 2023–2024

Zinchenko RA¹✉, Tebieva IS^{2,3}, Zakharova EYu¹, Shchagina OA¹, Lotnik EE¹, Gabisova YuV³, Khokhova AV^{2,3}, Bakin NV¹, Marakhonov AV¹

¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

² North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

³ Republican Children's Clinical Hospital, Vladikavkaz, Russia

Mass screening of newborns for 36 hereditary diseases in the Russian Federation will enable the reduction of childhood disability and mortality from hereditary disorders, as well as the identification of all-Russian and regional population-genetic features of the screened disorders. The study aimed to assess the results of newborn screening (NBS), including expanded newborn screening (ENBS), in the Republic of North Ossetia-Alania obtained between January 1, 2023, and December 31, 2024, as well as to study clinical and population-genetic characteristics of the diseases screened in the region. In phase I of assessment, biochemical testing, tandem mass spectrometry, and DNA diagnostics were performed, and the TREC/KREC levels were determined in 14,994 newborns. In 355 cases (2.36%), positive values were revealed. In phase II, the necessary laboratory and subsequent confirmatory DNA diagnostics were carried out in 324 cases (91.2%): repeated analysis by MS/MS and DNA diagnostics (for hereditary metabolic diseases), immunophenotyping (for primary immunodeficiency states). During the 2-year study, a total of 37 diagnoses were established, which accounted for 0.25% of all children screened in phase I and clearly indicated the program's success and effectiveness. We managed to verify the specific spectrum of mutations characteristic of phenylketonuria (PKU) and medium-chain fatty acid acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD). The frequency of the disorder assessed within the framework of newborn screening was determined. The frequency of all PKU forms was 1 : 1153 newborns, and the frequency of MCADD was 1 : 789 newborns surveyed. All children are listed as sick in the medical genetic consultation of the Republic of North Ossetia-Alania; they receive treatment in accordance with the clinical guidelines.

Keywords: newborn screening, expanded newborn screening, hereditary pathology, phenylketonuria, medium-chain fatty acid acyl-CoA dehydrogenase deficiency

Funding: the study was funded by the federal and regional budgets in terms of implementing expanded newborn screening and supported as part of the State Assignment of the Research Centre for Medical Genetics and the Ministry of Health of the Republic of North Ossetia-Alania.

Author contribution: Tebieva IS, Gabisova YuV, Khokhova AV — data acquisition, establishing the diagnosis; Zinchenko RA, Tebieva IS — study planning, manuscript writing; Zakharova EYu, Shchagina OA, Lotnik EE, Bakin NV, Marakhonov AV — molecular genetic testing; Zinchenko RA, Tebieva IS, Zakharova EYu — manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Research Centre for Medical Genetics (protocol No. 7 dated 20 December 2017), it was compliant with the standards of Good Clinical Practice and evidence-based medicine. All patients submitted informed consent to participate in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Rena A. Zinchenko
Moskvorechie, 1, 115522, Moscow, Russia; renazinchenko@mail.ru

Received: 22.04.2025 **Accepted:** 19.05.2025 **Published online:** 30.05.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.029

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Неонатальный скрининг на протяжении десятилетий доказывает свою эффективность в выявлении врожденных и наследственных заболеваний (ВНЗ) на раннем доклиническом этапе. 1 января 2023 г. в Российской Федерации (РФ) было положено начало массового обследования новорожденных. В настоящее время оно разделено на неонатальный скрининг (НС) и расширенный неонатальный скрининг (РНС). В регионах НС проводят для выявления пяти ВНЗ: фенилкетонурии, врожденного гипотиреоза, муковисцидоза, галактоземии, врожденной дисфункции коры надпочечников (ФКУ, ВГ, МВ, ГАЛ, ВДКН соответственно). РНС осуществляется на базе 10 межрегиональных центров РНС ЗА уровня для диагностики 29 наследственных болезней обмена (НБО), спинальной мышечной атрофии (СМА) и тяжелых Т- и В-клеточных первичных иммунодефицитов (ПИД) [1].

Постановлением Правительства Республики Северная Осетия — Алания (РСО-Алания) утверждена региональная программа реализации НС и РНС, разработаны нормативные документы, регламентирующие данное исследование, определены лица, ответственные за проведение всех этапов скрининга, и организована маршрутизация пациентов в рамках существующей инфраструктуры.

Цель данной работы — оценить результаты НС и РНС в РСО-Алания в период с 01.01.2023 по 31.12.2024, выявить клинические и популяционно-генетические особенности скринируемых заболеваний.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На I этапе скрининга забор капиллярной крови из пятки новорожденного осуществляют на вторые сутки жизни у доношенных и на седьмые сутки для недоношенных детей на два тест-бланка: один — с пятью пятнами крови для НС, второй — с тремя пятнами крови для РНС. Направление с сопроводительной информацией формируют с использованием модуля — Вертикально-интегрированная медицинская информационная система «Акушерство и Неонатология» (ВИМИС АКИНЕО). Данные о детях из группы риска в течение суток передают ответственным за организацию РНС в субъекте. В последующие 48 ч у детей из группы риска организуют повторный забор биоматериала и его направление для подтверждающей диагностики в референсный центр ЗБ уровня — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени Н. П. Бочкова» (МГНЦ), где устанавливают точный диагноз ВНЗ или его исключают [2].

Первичное обследование детей, родившихся на территории РСО-Алания, в рамках НС проводят на базе Медико-генетической консультации (МГК) РДКБ МЗ РСО-Алания. Определение уровней биохимических маркеров в образцах цельной крови осуществляется методом иммунофлюоресценции с разрешением по времени с использованием реактивов «DELFLIA Neonatal» (Финляндия) и «FABP» (Россия) на оборудовании «Wallak» (Финляндия). Уровень флюоресценции измеряют на приборе «Виктор-2» (Wallak, Финляндия). Результаты измерений поступают в компьютерную программу для обработки и получения данных. Для установления диагноза значения биохимических маркеров должны быть следующими: фенилаланин (ФА) > 2 мг% — для диагностики ФКУ; тиреотропный гормон (ТТГ) > 20 мкМЕ/л — для ВГ, иммунореактивный трипсин (ИРТ) > 70 нг/мл — для МВ, 17-оксипрогестерон (17-ОПГ) > 30 нмоль/л — для доношенных и > 60 нмоль/л — для недоношенных

для ВГКН, галактоза > 400 нмоль/л (7 мкмоль/л) — для ГАЛ.

Первичное обследование в рамках РНС осуществляют на базе МГК ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (МГК ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1»): на НБО (в том числе и ФКУ) — методом tandemной масс-спектрометрии (МС/МС); на СМА и ПИД — путем проведения исследования на качественное выявление гомозиготной делеции экзона 7 гена SMN1 и количественное определение ДНК TREK, KREK — тест-системой Неоскрин SMA/TREK/KREK («ДНК-Технология ТС», Россия).

На II этапе обследования в МГНЦ должны быть предоставлены необходимые образцы биоматериала:

- для НБО — сухие пятна крови на тест-бланке, жидкая кровь в пробирке с ЭДТА (незамороженная, не менее 2,5 мл) и моча (не менее 5 мл);
- для СМА — сухие пятна крови на тест-бланке, жидкая кровь в пробирке с ЭДТА (незамороженная, не менее 2,5 мл);
- для ПИД на I этапе — сухие пятна крови на тест-бланке, на II этапе — жидкая кровь в пробирке с ЭДТА (незамороженная, две пробирки) для иммунофенотипирования и ДНК-диагностики.

Подтверждающую диагностику осуществляют с помощью повторного анализа аминокислот и ацилкарнитинов методом МС/МС, определения уровня органических кислот мочи — методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС) и проведением ДНК-диагностики. На втором этапе обследования на ПИД проводят иммунофенотипирование (ИФТ) на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ ДГОИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение исследуемого периода в республике родилось 15 153 ребенка. Подлежало обследованию с учетом умерших до сроков забора 15 059. Родители 65 новорожденных подписали информированный отказ от скрининга, и забор крови осуществлен у 14 994 детей. Обследованием было охвачено 99,56% новорожденных.

Во всех 14 994 случаях на I этапе проведена tandemная масс-спектрометрия, из них в 355 случаях (2,36%) результаты скрининга оказались положительными.

Как в регионе с высоким этнокультурным разнообразием и тесными связями с кавказскими и закавказскими территориями в республике традиционно рождается большое количество детей, переезжающих затем в другие регионы РФ (Чеченская Республика, Республика Ингушетия, Ставропольский край и др.) и за ее пределы (Южная Осетия, Грузия, Армения и т. д.). В связи с этим в 31 (8,8%) случае информация о результатах обследования в рамках РНС была передана ответственным лицам по реализации скрининга в соседние субъекты РФ. С учетом этого на II этапе обследовано 324 из 355 новорожденных, что составило 91,2%.

Исследование на аминокислотопатии

В связи с тем что обследование на ФКУ проводили в рамках НС биохимическим методом и в рамках РНС методом МС/МС, у нас появилась возможность сравнить

Таблица 1. Биохимические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с ФКУ

№	Уровень ФА на I этапе мг%/мкМ/л)*	Phe/Tyr**	СПЛП	Национальность	Аллель 1 (RefSeq NM_000277.3)	Аллель 2 (RefSeq NM_000277.3)
1	1,77/142	2,35	–	осетины	c.529G>A (p.Val177Met)	c.119C>T (p.Ser40Leu)
2	0,28/131	2,1	–	осетины	c.842C>T (p.Pro281Leu)	c.529G>A (p.Val177Met)
3	3,74/273	2,48	–	осетины	c.631C>A (p.Pro211Thr)	c.631C>A (p.Pro211Thr)
4	1,98/149	1,78	–	осетины	c.529G>A (p.Val177Met)	c.842C>T (p.Pro281Leu)
5	6,77/405	9,05	+	осетины	c.1222C>T (p.Arg408Trp)	c.1222C>T (p.Arg408Trp)
6	2,3/145	2,31	–	осетины	c.529G>A (p.Val177Met)	c.1222C>T (p.Arg408Trp)
7	4,79/321	3,66	–	осетины	c.842C>T (p.Pro281Leu)	c.722G>A (p.Arg241His)
8	2,4/140	2,2	–	армяне	c.1208C>T (p.Ala403Val)	c.506G>A (p.Arg169His)
9	38/550	8,8	+	осетины	c.842C>T (p.Pro281Leu)	c.1222C>T (p.Arg408Trp)
10	1,9/143	1,98	–	осетины	c.533A>T (p.Glu178Gly)	c.490A>G (p.Ile164Val)
11	2,73/286	4,46	–	грузинка/осетин	c.842C>T (p.Pro281Leu)	c.631C>A (p.Pro211Thr)
12	*/240	2,9	–	осетины	c.898G>T (p.Ala300Ser)	c.631C>A (p.Pro211Thr)
13	*/141	2,15	–	осетины	c.842C>T (p.Pro281Leu)	c.529G>A (p.Val177Met)

Примечания: * — нормы ФА в рамках НС — 0–2 мг%, в рамках РНС — 0–120 мкМ/л; ** — нормы соотношения Phe/Tyr 0,25–6,5; *** — не обследован на ФКУ в МГК РДКБ РСО-Алания в связи с отсутствием реактивов.

данные проводимых исследований и сделать вывод о большей информативности МС/МС для выявления ФКУ.

По данным ДНК-диагностики выявлены изменения в нуклеотидной последовательности гена *PAH*, характерные для ФКУ, в гомо- или компаунд-гетерозиготном состоянии у 13 пациентов. Частота встречаемости ФКУ по результатам тандемной масс-спектрометрии составила 1 : 1165 родившихся и 1 : 1153 обследованных новорожденных (95%-й ДИ: 1 : 675 – 1 : 2166). Все дети состоят на «Д»-учете у врача-диетолога МГК. Определение уровня ФА в динамике и определение тактики лечения осуществляют в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями. Только двое из них нуждаются в специализированных продуктах лечебного питания (СПЛП), у остальных пациентов показатели ФА не превышают 6 мг% (360 мкМ/л) [3].

Биохимические и молекулярно-генетические характеристики выявленных пациентов представлены в табл. 1.

Наиболее распространенной оказалась «тяжелая» мутация c.842C>T (p.Pro281Leu), при которой остаточная активность фермента *PAH* составляет 2%, количество гетерозиготных аллелей — 6, гомозиготных — 0. Среди общей выборки частота встречаемости — 23%, среди представителей осетинской национальности — 27%.

Вторым по частоте генетическим вариантом был c.529G>A (p.Val177Met), данных по активности *PAH* в литературе не представлено, частота гетерозиготного носительства — 5, что составило 19% в общей выборке и 22% среди титульной нации.

На третьем месте оказались два варианта: «тяжелая» мутация c.1222C>T (p.Arg408Trp) (остаточная активность *PAH* — 2%) и «мягкая» c.631C>A (p.Pro211Thr) (остаточная активность *PAH* — 72%): по одному гомозиготному случаю и по два гетерозиготных носительства. На их долю пришлось по 15% от общей выборки и по 18% среди осетин.

Остальные варианты встречаются в единичных гетерозиготных вариантах и демонстрируют высокую остаточную активность белка *PAH*. Пациенты не нуждаются в диетотерапии, в связи с чем мутации могут быть классифицированы как «мягкие» [4,5]. Так из 13 пациентов только двое (15,3%), имеющие генотипы с двумя тяжелыми мутациями (R408W/R408W и P281L/R408W), нуждаются в диетотерапии.

Нарушения митохондриального β-окисления жирных кислот

По результатам данных МС/МС и ДНК-диагностики 19 пациентам установлен диагноз из группы наследственных нарушений митохондриального β-окисления жирных кислот (НОЖК): недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной углеродной цепи (MCADD).

Частота встречаемости данной патологии в РСО-Алания составила 1:789 (95%-й ДИ: 1 : 506 – 1 : 1310). Данные МС/МС и молекулярно-генетические характеристики пациентов с MCADD представлены в табл. 2.

У 20 новорожденных на II этапе диагностики выявлены значения ацилкарнитинов, превышающие референсные, однако в случае 18 выявлена одна гетерозиготная мутация c.985A>G (p.Lys329Glu), в отношении данной семьи запланировано проведение полного секвенирования генома в формате «трио», и в дальнейшем обсуждении этот случай не учитывается.

Из 19 пациентов с двумя верифицированными мутациями 16 являются осетинами и родились не в близкородственных браках. Пациенты 15 и 16 — монозиготные близнецы, родители по национальности — русские. Пациент 12 рожден в межэтническом браке между осетином и табасаранкой.

Вариант c.388-19T>A представлен в пяти случаях в гомозиготном состоянии. Также было выявлено 11 компаунд-гетерозиготных носителей, что составило 55,26% в общей выборке и около 65,62% среди представителей титульной нации.

Второй по частоте вариант c.985A>G (p.Lys329Glu) представлен у одного пациента в гомозиготном состоянии и в четырех случаях выявлен в виде гетерозиготного носительства, что составило 15,78% в общей выборке и 18,75% среди осетин.

Третий по частоте вариант c.134A>C (p.Gln45Arg) зарегистрирован в четырех случаях в компаунд-гетерозиготном состоянии и составил 10,52 и 12,5% в общей и титульной группе соответственно.

Остальные варианты встречаются единично и составляют 18,44% в общей группе и 3,13% среди осетин.

Следует отметить, что наиболее выраженные изменения уровней C6, C8 и C10 (от 9 до 22 мкмоль/л) наблюдались при

Таблица 2. Данные МС/МС и молекулярно-генетические характеристики пациентов с MCADD

№	Биохимические показатели по данным МС/МС*	Национальность	Генотип (RefSeq NM_000016.6)
1	C6 — 1,04; C6DC — 0,34; C8 — 3,80; C10 — 0,52; C10:1 — 0,21	осетины	c.388-19T>A /c.388-19T>A
2	C6 — 1,74; C6DC — 0,52; C8 — 9,78; C8:1 — 0,17; C10 — 0,95; C10:1 — 0,49; C10:2 — 0,03	осетины	c.134A>C (p.Gln45Arg)/c.388-19T>A
3	C6 — 1,11; C8 — 4,98; C10 — 0,65; C10:1 — 0,30 + (Phe — 172)**	осетины	c.388-19T>A/ c.388-19T>A
4	C6 — 1,50; C6DC — 0,51; C8 — 6,46; C10 — 0,93; C10:1 — 0,45	осетины	c.388-19T>A/c.999_1011dup(p.Gln338Ter)
5	C6 — 3,53; C6DC — 1,02; C8 — 17,10; C8:1 — 0,23; C10 — 1,50; C10:1 — 0,58	осетины	c.985A>G (p.Lys329Glu)/c.985A>G(p.Lys329Glu)
6	C6 — 0,56; C8 — 1,57; C10:1 — 0,25	осетины	c.388-19T>A/c.999_1011dup(p.Gln338Ter)
7	C6 — 0,92; C6DC — 0,47; C8 — 5,25; C10 — 0,83; C10:1 — 0,26	осетины	c.388-19T>A/c.388-19T>A
8	C6 — 2,38; C6DC — 0,88; C8 — 12,95; C10 — 1,2; C10:1 — 0,36	осетины	c.985A>G (p.Lys329Glu)/c.388-19T>A
9	C6 — 1,22; C6DC — 0,41; C8 — 6,70; C10 — 0,82; C10:1 — 0,57	осетины	c.388-19T>A/c.985A>G (p.Lys329Glu)
10	C6 — 1,52; C6DC — 0,50; C8 — 6,10; C10 — 0,77; C10:1 — 0,38	осетины	c.388-19T>A/c.388-19T>A
11	C6 — 2,13; C6DC — 0,53; C8 — 9,11; C10 — 1,20; C10:1 — 0,57	осетины	c.388-19T>A/c.388-19T>A
12	C6 — 1,50; C6DC — 0,60; C8 — 9,79; C10 — 1,19; C10:1 — 0,44	осетин/табасаранка	c.388-19T>A/c.985A>G (p.Lys329Glu)
13	C8 — 0,45; C10 — 0,48	осетины	c.1091T>C, p.(Ile364Thr)/ c.388-19T>A
14	C6 — 1,31; C8 — 3,76; C10 — 0,44; C10:1 — 0,31	осетины	c.388-19T>A/c.461T>G, p.Leu154Trp
15	C6 — 1,24; C8 — 3,59; C10 — 0,41; C10:1 — 0,39	русские (монозиготные близнецы)	c.388-19T>A/c.400_401delATinsCA, p.(Ile134His)
16	C6 — 1,38; C8 — 4,13; C10 — 0,49; C10:1 — 0,45		c.388-19T>A/c.400_401delATinsCA, p.(Ile134His)
17	C6 — 2,15; C8 — 10,5; C10 — 1,18; C10:1 — 0,45	осетины	c.134A>C (p.Gln45Arg)/c.388-19T>A
18	C6 — 0,38; C8 — 0,59; C10 — 0,73; C10:1 — 0,25	осетины	c.985A>G (p.Lys329Glu)/***
19	C6 — 3,57; C8 — 22,4; C10 — 1,97; C10:1 — 0,72	осетины	c.134A>C (p.Gln45Arg)/c.985A>G (p.Lys329Glu)
20	C6 — 1,28; C8 — 5,13; C10 — 0,61; C10:1 — 0,316	осетины	c.388-19T>A/c.134A>C (p.Gln45Arg)

Примечания: * — референсные значения для исследуемых показателей (мкМ/л): C8 — 0–0,26; C10 — 0–0,32; C6DC — 0–0,45; C10:1 — 0–0,14; ** — случай выявления MCADD и ФКУ; *** — мутация не обнаружена при полном секвенировании гена ACADM, рекомендовано полное секвенирование генома.

генотипах, содержащих варианты c.985A>G (p.Lys329Glu) и c.388-19T>A — как в гомозиготном состоянии, так и в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Все дети состоят на «Д» учете в МГК у врача-диетолога и генетика. Определение уровня ацилкарнитинов методом МС/МС в динамике проводят в соответствии с общепринятыми рекомендациями, состояние детей стабильно, метаболических кризов, гипогликемических состояний не наблюдалось. В рамках дополнительного соглашения между РДКБ РСО-Алания и МГНЦ имени Н. П. Бочкова родителям выявленных пациентов, проведено секвенирование по Сэнгеру в формате «трио», родители являются здоровыми носителями выявленных вариантов. В ходе медико-генетического консультирования семей проведены беседы о профилактике длительных голодных пауз, особенно на фоне интеркуррентных инфекционных заболеваний, с целью недопущения развития метаболических кризов, а в случаях их возникновения — о необходимости срочной госпитализации в стационар РДКБ и в/в капельного введения растворов глюкозы [4, 6].

Еще один случай выявления заболевания из группы органических ацидурий — диагностика недостаточности 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы у ребенка кумыкской национальности с мутацией в гене MCCC2 c.1082G>A (p.Arg361Gln) в гомозиготном состоянии. Состояние

ребенка стабильное, развитие соответствует возрасту. Состоит на «Д» учете у диетолога МГК РДКБ.

Исследования на спинальную мышечную атрофию

За исследуемый период на I этапе РНС в группу риска вошли пять новорожденных, из них диагноз СМА установлен в трех случаях. Частота СМА составила 1 : 4998 новорожденных (95%-й ДИ: 1 : 1711 – 1 : 24235), что в целом сопоставимо с данными мировой и отечественной литературы. Распространенность СМА в мире в среднем составляет 1 : 6000 – 1 : 10000 новорожденных, в Саудовской Аравии — 1 : 7000, в Египте и Ливии — 1 : 12 500, в РФ — 1 : 5184 [7]. Диагностику СМА осуществляем в соответствии с имеющимися диагностическими алгоритмами в рамках клинических рекомендаций [8].

В табл. 3 представлены результаты обследования пациентов со СМА и назначенная терапия.

По результатам обследования и в соответствии с рекомендациями федерального консилиума ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» МЗ РФ двум пациентам введен препарат онасемноген абепарвовек в возрасте 1,5 месяцев и 1 месяц, а в одном случае рекомендован риздиплам.

Пациенты состоят на диспансерном учете у невролога и генетика.

Таблица 3. Результаты обследования пациентов со СМА, сроки начала терапии и препараты, применяемые для лечения

Год	Кол-во копий гена SMN1	Кол-во копий гена SMN2	Носительство AAV9	Терапия	Начало лечения (месяцы)
2023	0	3	отр*	онасемноген абепарвовек	1,5
2023	0	4	отр	рисдиплам	1,5
2024	0	2	отр	онасемноген абепарвовек	1

Примечания: отр* — отрицательно.

Таблица 4. Результаты НС за 2023–2024 гг.

Год	ФКУ		ВГ		МВ		ГАЛ		ВГКН	
	<i>n</i>	ЧВ (95%-й ДИ)	<i>n</i>	ЧВ (95%-й ДИ)	<i>n</i>	ЧВ (95%-й ДИ)	<i>n</i>	ЧВ (95%-й ДИ)	<i>n</i>	ЧВ (95%-й ДИ)
2023	3	1 : 2999 (1 : 1285 – 1 : 9235)	2	1 : 2999 (1 : 1285 – 1 : 9235)	0	0 (0 – 1 : 4065)	0	0 (0 – 1 : 4065)	1*	1 : 7500 (1 : 2076 – 1 : 61 904)

Примечания: *n* — количество пациентов, ЧВ — частота встречаемости, 95%-й ДИ — 95%-й доверительный интервал; * — выявлена редкая для других популяций мира и РФ, но характерная для осетин ВГКН, обусловленная дефицитом 3β-гидроксистероиддегидрогеназы.

Исследования на первичные иммунодефицитные состояния (ПИД)

За исследуемый период в регионе диагноз ПИД не диагностирован ни у одного ребенка, при этом на I этапе РНС выявлено 30 случаев низкого уровня TREK/КРЕК, из них семь детей умерли до момента повторного забора крови или, в случае недоношенности, в последующем, до достижения постконцептуального возраста 37 недель. В 23 случаях в рамках дальнейшего планового обследования все показатели были в пределах референсных значений. Частота встречаемости ПИД в регионе предположительно реже, чем 1 : 14 994 новорожденных (95%-й ДИ: 0 – 1 : 4065).

Исследование в рамках неонатального скрининга на пять ВНЗ

Исследование проведено в 14 994 случаях. Мы освещали и ранее эпидемиологические и молекулярно-генетические характеристики скринируемой патологии РСО-Алания [9]. Представленные значения, полученные в ходе традиционного биохимического скрининга, подтверждают ранее полученные результаты по ВГ, МВ, ГАЛ и ВГКН. В табл. 4 представлены результаты двухлетнего исследования в рамках НС на базе МГК РДКБ РСО-Алания, которые демонстрируют низкую выявляемость ФКУ по НС по сравнению с данными РНС.

Сравнение НС и РНС в диагностике ФКУ демонстрирует более высокую чувствительность МС/МС, способствующую выявлению больных с мягкими формами ФКУ, с подтвержденными генетическими вариантами в гене *PAH*, которые нуждаются в мониторинге и диспансерном наблюдении.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Аминоацидопатии

В рамках РНС представилась возможность исследовать в формате МС/МС, в числе прочих 28 показателей, и уровень ФА. Полученные данные кардинально изменили имеющиеся представления о популяционно-генетических особенностях ФКУ в регионе. Так, в 2012 г. частоту встречаемости ФКУ в республике интерпретировали как 1 на 23 000 новорожденных. Это свидетельствовало о

редкой распространенности данной патологии в регионе, так как диагноз ФКУ рассматривали как вариант тяжелой гиперфенилаланиемии (ГФА) при уровне ФА более 10 мг%, при котором обязательно назначают диетотерапию [10]. В последующем, в процессе сотрудничества с МГНЦ у нас появилась возможность проведения ДНК-диагностики всем детям, выявленным по скринингу (уровень ФА выше 2 мг%) и состоящим на учете с диагнозом ГФА. По результатам исследования частота встречаемости всех форм ФКУ оказалась в соотношении 1 : 4864 (95%-й ДИ), при этом частота случаев с тяжелыми вариантами, требующими диетотерапии, составила 1 : 22374 (95%-й ДИ), легкими формами — 1 : 6216 (95%-й ДИ). Специфическим оказался и спектр выявленных молекулярно-генетических особенностей данной патологии в связи с распространенностью двух мутаций с.842С>Т (р.Pro281Leu) (остаточная активность ФАГ — 0–2%) и с.631С>А (р.Pro211Thr) (остаточная активность ФАГ 72%), которые нигде в мире не встречаются с такой частотой. Также ранее нами было зафиксировано носительство мутаций р.Pro281Leu и р.Pro211Thr в популяции с частотой 1 : 26 (95%-й ДИ), что позволяло предположить гораздо более высокую распространенность данной аминокислотопатии в РСО-Алания [5, 10], что и было подтверждено результатами РНС.

По итогам двухлетнего исследования в рамках НС выявлено пять случаев ФКУ, а в рамках РНС доказан факт высокой распространенности мягких форм ФКУ в регионе — 1 на 1363 (95% ДИ) новорожденных, высокой частоты всех форм ФКУ — 1 : 1153 (95%-й ДИ) и 1 : 7497 (95%-й ДИ) для тяжелых форм, при которых были зарегистрированы варианты двух тяжелых мутаций.

Органические ацидурии

Распространенность MCAD-дефицита в странах Европы и США, по разным сведениям, составляет 1 : 8300 – 1 : 15000 новорожденных. Распространенность данной патологии по результатам нашего исследования составила 1 : 789 обследованных новорожденных. Согласно литературным данным, частота этого НБО в мире составляет: 1 : 22 000 в Чехии, 1 : 27 139 в Норвегии, более высокая частота представлена в Германии от 1 : 4900 до 1 : 8500, в Италии — 1 : 23 000, в США от 1 : 10 000 до 1 : 30 000, а наибольшая частота представлена в Катаре — 1 : 4000

[11–12]. Точные эпидемиологические данные по России не опубликованы, но предварительные расчеты не выявили значимых особенностей [4].

В 90–95% случаев встречается точечная мутация в 11-м экзоне, при которой аденин заменяется на гуанин в 985 положении данного гена (с.985A>G). Описаны также другие генетические варианты, встречающиеся гораздо реже [13–16]. Показана высокая распространенность носительства варианта с.985A>G в странах Европы (1 : 52 в Швейцарии, 1 : 58 в Великобритании) и снижение ее с севера на юг, что, возможно, обусловлено «эффектом основателя» в древней германской популяции [17].

Клиническая картина заболевания весьма вариабельна — от бессимптомной до быстро развивающейся тяжелой [6, 18].

По данным, полученным в ходе реализации РНС, в регионе был выявлен уникальный спектр вариантов в гене *ACADM*. Так, самый распространенный по данным мировой и отечественной литературы [4, 15, 19, 20] вариант с.985A>G (р.Lys329Glu), в нашем исследовании был зарегистрирован лишь в одном случае в гомозиготном состоянии и в четырех случаях — в виде компаунд-гетерозиготного состояния, т. е. составил всего лишь 15,78% в общей выборке и 18,75% среди осетин. Тогда как вариант с.388-19T>A оказался наиболее распространенным в исследуемой популяции: 55,26% в общей выборке и около 65,62% — среди представителей титульной нации. Этот вариант отсутствует в популяционных базах данных (gnomAD без частоты). В ClinVar присутствует описание этой мутации и ссылка на два исследования из большого количества публикаций в мировой литературе, где упоминалась данная патология [16, 21].

Впервые вариант с.388-19T>A описан в 2012 г. по результатам крупного Датского исследования, посвященного *MCADD*, как ранее не зарегистрированный и выявленный по результатам скринингового обследования у двух новорожденных с генотипом с.388-19T>A/с.244_245dup (не являющихся родственниками) [21]. Доказано, что мутационные изменения последовательности происходят в интроне 5 гена *ACADM*. Они резко снижают силу акцепторных сайтов сплайсинга дикого типа, одновременно создавая новые конкурирующие, более сильные акцепторные сайты сплайсинга, которые вызывают серьезные нарушения расщепления, вплоть до деградации мРНК в результате нонсенс-опосредованного распада и напрямую изменяют кодируемую аминокислотную структуру белка *ACADM*.

В настоящее время все выявленные пациенты не достигли трехлетнего возраста, но метаболические кризы ни у одного из них не зафиксированы. Возможно, это связано с мягким вариантом выявленных мутаций и профилактическими действиями родителей в отношении недопущения длительных голодных пауз.

Следует отметить тот факт, что в доскрининговый период ни одного случая *MCADD* в республике не выявлено,

но пациенты с гипогликемическими состояниями, неясными метаболическими кризами, особенно на фоне респираторных или острых кишечных инфекционных заболеваний, конечно же, встречались в практике детских эндокринологов, педиатров, инфекционистов и реаниматологов, но причины данных состояний не верифицировались в связи с отсутствием возможности проведения МС/МС в регионе и недостаточной настороженностью врачей в отношении данной патологии.

Весьма интересным, на наш взгляд, является случай редкого сочетания ФКУ и *MCADD* у одного пациента (№ 6 в табл. 1 и № 3 в табл. 2), который в силу наличия «мягких» мутаций по обеим нозологиям не нуждается в диетотерапии с ограничением поступления ФА и у которого не наблюдается метаболических кризов.

Выводы

В целом реализацию НС и РНС в РСО-Алания можно признать эффективным методом ранней доклинической диагностики ВНЗ, который считают результативным при выявлении 0,1% патологии из всей когорты обследованных детей. В нашем исследовании 37 установленных диагнозов составляют 0,25% от всех детей, охваченных скринингом на I этапе, что однозначно свидетельствует об успешности и результативности данной программы. Продемонстрирована более высокая чувствительность МС/МС в выявлении мягких форм ФКУ по сравнению со стандартным биохимическим методом, используемым в НС. С одной стороны, при проведении диагностики в формате тандемной масс-спектрометрии значительно снизился процент ложноположительных результатов, с другой стороны — повысилась выявляемость данной патологии даже на фоне показателей ФА, незначительно превышающих нормативные значения. В ходе исследования удалось также верифицировать спектр мутаций, характерных для ФКУ и *MCADD*, и определить их распространенность в регионе. Частота всех форм ФКУ составила 1 : 1153 новорожденных, а частота *MCADD* — 1 : 789 новорожденных. Возможности, которые предоставляются научному сообществу и практикующим специалистам по мере развития научно-технического прогресса, в частности внедрение РНС, напрямую влияют на эволюцию наших взглядов в отношении спектра мутаций ВНЗ и их популяционно-генетических особенностей в разных этнических группах. Комплексное обследование пациентов и их родителей в рамках РНС не только способствует доклинической диагностике и своевременному началу лечения редких заболеваний, которые до сих пор оставались не диагностированными, но и позволяет в рамках медико-генетического консультирования информировать родителей больного ребенка в отношении дальнейшего планирования семьи и профилактики распространения ВНЗ в популяции.

Литература

1. Воронин С. В., Куцев С. И. Неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: вчера, сегодня, завтра. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2022; 10 (4): 34–39. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-4-34-39>.
2. Воронин С. В., Захарова Е. Ю., Байдакова Г. В., Марахонов А. В., Щагина О. П., Рыжкова Н. В. и др. Расширенный неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: первые итоги и перспективы. Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2024; 103 (1): 16–29. DOI: [10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29](https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29).
3. Ассоциация медицинских генетиков. Союз педиатров России. Ассоциация здоровья детей. Клинические рекомендации. Классическая фенилкетонурия и другие виды гиперфенилаланиемии. 2025, 112 с.
4. Куцев С. И., редактор. Национальное руководство. М.: ГОЭТАР-

- Медицина, 2023; 360 с. DOI:10.33029/9704-7737-3-NEO-2023-1-360.
- Tebieva IS, Mishakova PV, Gabisova YV, Khokhova AV, Kaloeva TG, Marakhonov AV, et al. Genetic Landscape and Clinical Features of Hyperphenylalaninemia in North Ossetia-Alania: high frequency of P281L and P211T genetic variants in the PAH gene. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25 (4): 4598. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms25094598>.
 - Михайлова С. В., Захарова Е. Ю., Петрухин А. С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2024; 400 с. ISBN 978-5-4235-0417-5, DOI: 10.33029/4235-0417-5-NEI-2024-1-400.
 - Megarbane A, Bizzari S, Deepthi A, Sabbagh S, Mansour H, Chouery E, et al. A 20-year Clinical and Genetic Neuromuscular Cohort Analysis in Lebanon: An International Effort. *J Neuromuscul Dis*. 2022; 9 (1): 193–210. DOI: 10.3233/JND-210652.
 - Ассоциация медицинских генетиков. Российская ассоциация педиатрических центров. Всероссийское общество неврологов. Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи. Федеральные клинические рекомендации. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. 2023.
 - Тебиева И. С. Эффективность неонатального скрининга в выявлении клинико-генеалогических особенностей наследственных болезней и оптимизация системы их диагностики и лечения (диссертация). Москва, 2012.
 - Тебиева И. С., Габисова Ю. В., Зинченко Р. А. Результаты 15-летнего неонатального скрининга в Республике Северная Осетия-Алания. *Медицинская генетика*. 2023; 22 (2): 40–47.
 - Yuan Tian, Xinyun Zhu, Shubo Lv, Chenlu Jia, Linlin Zhang, Min Ni, et al. Analysis of gene mutations of medium-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency (MCADD) by next-generation sequencing in Henan, China. *Clinica Chimica Acta*. 2022; 536: 155–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.09.008>.
 - Pourfarzam M, Zadhoush F. Newborn Screening for inherited metabolic disorders; news and views. *J Res Med Sci*. 2013; 18 (9): 801–8;
 - Николаева Е. А., Мамедов И. С. Диагностика и лечение наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009; 2: 51–65.
 - Сурков А. Н., Гундобина О. С., Полякова С. И., Журкова Н. В., Захарова Е. Ю. и др. Случай недостаточности ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной цепи у ребенка двух лет. *Педиатрия*. 2011; 5 (64): 14–18.
 - Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Chaplin M, Black C, et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. *Lancet*. 2007; 369 (9555): 37–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60029-4. PMID: 17208640.
 - Li YY, Xu J, Sun XC, Li HY, Mu K. Newborn screening and genetic variation of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the Chinese population. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022; 35 (10): 1264–71. DOI: 10.1515/jpem-2022-0394. PMID: 36068006.
 - Smith EH, Thomas C, McHugh D, Gavrilov D, Raymond K, Rinaldo P, et al. Allelic diversity in MCAD deficiency: the biochemical classification of 54 variants identified during 5 years of ACM/MS sequencing. *Mol Genet Metab*. 2010; 100 (3): 241–50. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.04.001. Epub 2010 Apr 8. PMID: 20434380.
 - Waisbren SE. Newborn screening for metabolic disorders. *JAMA*. 2006; 296 (8): 993–5. DOI: 10.1001/jama.296.8.993. PMID: 16926360.
 - Николаева Е. А., Семьякина А. Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63 (4): 6–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-6-14.
 - Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, Muenzer J, McCandless SE, Frazier DM, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *Am J Hum Genet*. 2001; 68 (6): 1408–18. DOI: 10.1086/320602. Epub 2001 May 8. PMID: 11349232; PMCID: PMC1226127.
 - Andresen BS, Lund AM, Hougaard DM, Christensen E, Gahrn B, et al. MCAD deficiency in Denmark. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012; 106 (2): 175–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.03.018>.

References

- Voronin SV, Kucev SI. Neonatal'nyj skринing na nasledstvennyye zabolevaniya v Rossii: vchera, segodnja, zavtra. *Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie*. 2022; 10 (4): 34–39. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-4-34-39>. Russian.
- Voronin SV, Zaharova EYu, Bajdakova GV, Marahonov AV, Shhagina OP, Ryzhkova NV, i dr. Rasshirennyj neonatal'nyj skринing na nasledstvennyye zabolevaniya v Rossii: pervye itogi i perspektivy. *Pediatrija im. G. N. Speranskogo*. 2024; 103 (1): 16–29. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29. Russian.
- Associacija medicinskih genetikov. Sojuz pediatrov Rossii. Associacija zdorov'ja detej. Klinicheskie rekomendacii. Klassicheskaja fenilketonurija i drugie vidy giperfenilalaninemii. 2025, 112 c. Russian.
- Kucev SI, redaktor. Nacional'noe rukovodstvo. M.: GOJeTAR-Medicina, 2023; 360 s. DOI:10.33029/9704-7737-3-NEO-2023-1-360. Russian.
- Tebieva IS, Mishakova PV, Gabisova YV, Khokhova AV, Kaloeva TG, Marakhonov AV, et al. Genetic Landscape and Clinical Features of Hyperphenylalaninemia in North Ossetia-Alania: high frequency of P281L and P211T genetic variants in the PAH gene. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25 (4): 4598. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms25094598>.
- Mihajlova SV, Zaharova EJu, Petruhin AS. Nejrometabolicheskie zabolevaniya u detej i podrostkov: diagnostika i podhody k lecheniju. M.: Litterra, 2024; 400 s. ISBN 978-5-4235-0417-5, DOI: 10.33029/4235-0417-5-NEI-2024-1-400. Russian.
- Megarbane A, Bizzari S, Deepthi A, Sabbagh S, Mansour H, Chouery E, et al. A 20-year Clinical and Genetic Neuromuscular Cohort Analysis in Lebanon: An International Effort. *J Neuromuscul Dis*. 2022; 9 (1): 193–210. DOI: 10.3233/JND-210652.
- Associacija medicinskih genetikov. Rossijskaja asociacija pедиатрических центров. Vserossijskoe obshhestvo neurologov. Associacija professional'nyh uchastnikov hospisnoj pomoshhi. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Proksimal'naja spinal'naja myshechnaja atrofija 5q. 2023. Russian.
- Tebieva IS. Jefferktivnost' neonatal'nogo skринinga v vyjavlenii kliniko-genealogicheskikh osobennostej nasledstvennyh boleznej i optimizacija sistemy ih diagnostiki i lechenija (dissertacija). Moskva, 2012. Russian.
- Tebieva IS, Gabisova YuV, Zinchenko RA. Rezul'taty 15-letnego neonatal'nogo skринinga v Respublike Severnaja Osetija-Alanija. *Medicinskaja genetika*. 2023; 22 (2): 40–47. Russian.
- Yuan Tian, Xinyun Zhu, Shubo Lv, Chenlu Jia, Linlin Zhang, Min Ni, et al. Analysis of gene mutations of medium-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency (MCADD) by next-generation sequencing in Henan, China. *Clinica Chimica Acta*. 2022; 536: 155–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.09.008>.
- Pourfarzam M, Zadhoush F. Newborn Screening for inherited metabolic disorders; news and views. *J Res Med Sci*. 2013; 18 (9): 801–8;
- Nikolaeva EA, Mamedov IS. Diagnostika i lechenie nasledstvennyh defektov obmena zhirnyh kislot u detej. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2009; 2: 51–65. Russian.
- Surkov AN, Gundobina OS, Poljakova SI, Zhurkova NV, Zaharova EYu, i dr. Sluchaj nedostatochnosti acil-KoA-degidrogenazy zhirnyh kislot so srednej dlinoj cepi u rebenka dvuh let. *Pediatrija*. 2011; 5 (64): 14–18. Russian.
- Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Chaplin M, Black C, et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. *Lancet*. 2007; 369 (9555): 37–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60029-4. PMID: 17208640.

16. Li YY, Xu J, Sun XC, Li HY, Mu K. Newborn screening and genetic variation of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the Chinese population. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022; 35 (10): 1264–71. DOI: 10.1515/jpem-2022-0394. PMID: 36068006.
17. Smith EH, Thomas C, McHugh D, Gavrilov D, Raymond K, Rinaldo P, et al. Allelic diversity in MCAD deficiency: the biochemical classification of 54 variants identified during 5 years of ACADM sequencing. *Mol Genet Metab.* 2010; 100 (3): 241–50. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.04.001. Epub 2010 Apr 8. PMID: 20434380.
18. Waisbren SE. Newborn screening for metabolic disorders. *JAMA.* 2006; 296 (8): 993–5. DOI: 10.1001/jama.296.8.993. PMID: 16926360.
19. Nikolaeva EA, Semjachkina AN. Sovremennye vozmozhnosti lechenija nasledstvennyh zabolevanij u detej. *Roscijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2018; 63 (4): 6–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-6-14ju. Russian.
20. Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, Muenzer J, McCandless SE, Frazier DM, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *Am J Hum Genet.* 2001; 68 (6): 1408-18. DOI: 10.1086/320602. Epub 2001 May 8. PMID: 11349232; PMCID: PMC1226127.
21. Andresen BS, Lund AM, Hougaard DM, Christensen E, Gahrn B, et al. MCAD deficiency in Denmark. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2012; 106 (2): 175–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.03.018>.