

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СЕЛЕКТИВНОГО СКРИНИНГА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У НОВОРОЖДЁННЫХ

РЕЗЮМЕ

Богоносова Г.П.^{1,2},
Бугун О.В.¹,
Ионушене С.В.^{1,3},
Астахова Т.А.¹,
Голобова И.М.⁴,
Докшукина А.А.⁵,
Шубина Е.⁵,
Баирова Т.А.¹,
Дегтярев Д.Н.⁵,
Трофимов Д.Ю.⁵,
Рычкова Л.В.¹,
Мартынович Н.Н.⁶,
Иванова О.Г.³,
Кононенко М.И.²,
Колодина В.О.²,
Кузнецова Н.Н.²,
Ахмедзянова М.Р.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (664009, г. Иркутск, ул. Советская, 57, Россия)

³ ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр им. Малиновского М.С.» (664025, г. Иркутск, ул. Сурикова, 16, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4, Россия)

⁶ ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» (115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Богоносова Галина Петровна,
e-mail: us.galina@mail.ru

Статья поступила: 04.02.2025

Статья принята: 24.02.2025

Статья опубликована: 13.03.2025

Обоснование. Диагностика наследственных заболеваний представляет собой трудную задачу ввиду большого числа нозологических форм, редкой встречаемости каждого отдельно взятого заболевания, что может приводить к длительному диагностическому поиску для пациента. Активно внедряющиеся в широкую практику молекулярно-генетические методы диагностики, среди которых полноэкзомное секвенирование, позволяют повысить и ускорить выявляемость генетических заболеваний у новорождённых и тем самым улучшить прогнозы для ребёнка.

Цель исследования. Оценить частоту генетических нарушений у новорождённых с соматической и хирургической патологией при проведении селективного скрининга с использованием полноэкзомного секвенирования.

Методы. Проведена оценка результатов генетического обследования новорождённых, проходивших лечение в отделениях неонатального профиля ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» с февраля по октябрь 2024 г. в рамках регионального пилотного проекта по селективному экзомному скринингу новорождённых детей, проводимого на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Их ДНК была изолирована из образцов венозной крови, после чего выполнено полноэкзомное секвенирование и при необходимости – хромосомный микроматричный анализ.

Результаты. Среди 80 обследованных новорождённых большую часть составили дети с врождёнными пороками развития и поражением нервной системы. Генетические находки разной степени значимости выявлены у 31,2 % детей. Патогенные и вероятно патогенные варианты в генах обнаружены у 16,2 % пациентов, а хромосомные aberrации – у 2,5 %. Генетические находки разной степени значимости найдены у 52 % обследованных по поводу поражения нервной системы и у 18 % новорождённых с врождёнными пороками развития. К моменту описания генетический диагноз подтверждён у 16,2 % обследованных на основании соответствия имеющегося фенотипа ребёнка с выявленным вариантом гена.

Выводы. Результаты данного исследования свидетельствуют о возможной высокой встречаемости экзомных отклонений при неонатальной патологии, а также о высокой эффективности полноэкзомного секвенирования в их диагностике.

Ключевые слова: полноэкзомное секвенирование новорождённых, неонатальный скрининг, наследственное заболевание, экзом, новорождённые

Для цитирования: Богоносова Г.П., Бугун О.В., Ионушене С.В., Астахова Т.А., Голобова И.М., Докшукина А.А., Шубина Е., Баирова Т.А., Дегтярев Д.Н., Трофимов Д.Ю., Рычкова Л.В., Мартынович Н.Н., Иванова О.Г., Кононенко М.И., Колодина В.О., Кузнецова Н.Н., Ахмедзянова М.Р. Промежуточные результаты селективного скрининга с использованием полноэкзомного секвенирования у новорождённых. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(1): 69-76. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.7

INTERIM RESULTS OF SELECTIVE SCREENING USING WHOLE EXOME SEQUENCING IN NEWBORNS

Bogonosova G.P.^{1,2},
Bugun O.V.¹,
Ionushene S.V.^{1,3},
Astakhova T.A.¹,
Golobkova I.M.⁴,
Dokshukina A.A.⁵,
Shubina Je.⁵,
Bairova T.A.¹,
Degtyarev D.N.⁵,
Trofimov D.Yu.⁵,
Rychkova L.V.¹,
Martynovich N.N.⁶,
Ivanova O.G.³,
Kononenko M.I.²,
Kolodina V.O.²,
Kuznetsova N.N.²,
Akhmedzyanova M.R.¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital (Sovetskaya str. 57, Irkutsk 664009, Russian Federation)

³ M.S. Malinovsky Irkutsk City Perinatal Centre (Surikova str. 16, Irkutsk 664025, Russian Federation)

⁴ Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

⁵ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Oparina str. 4, Moscow 117997, Russian Federation)

⁶ Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region (Bolshaya Serpukhovskaya str. 62, Moscow 115093, Russian Federation)

Corresponding author:
Galina P. Bogonosova,
e-mail: us.galina@mail.ru

Received: 04.02.2025

Accepted: 24.02.2025

Published: 13.03.2025

ABSTRACT

Background. Evaluation of hereditary diseases is a difficult task due to the large number of nosologic forms, rare occurrence of each disease, which can lead to a long diagnostic search for the patient. Different methods of molecular genetics, including full-exome sequencing, are actively introducing into the complex of examination of newborns with general pathology and lead to better diagnosis and prognosis for children and their families.

The aim of the study. To estimate the frequency of occurrence of genetic disorders in newborns with somatic and surgical pathology during selective screening using whole exome sequencing.

Materials and methods. Within the framework of the regional pilot project on selective exome screening of newborn children, which is carried out on the basis of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, we estimated the results of genetic evaluation of 80 newborns who were treated in the neonatal departments of the Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital from February to October 2024.

Results. Eighty children were examined. Genetic findings of varying significance were detected in 31.2 % of the examined children. Pathogenic and likely pathogenic gene variants were detected in 16.2 % of cases, and chromosomal aberrations in 2.5 % of patients. Genetic findings of varying significance were found in 52 % of those examined for nervous system damage and in 18 % of patients with congenital malformations. By the time of description, the genetic diagnosis was confirmed in 16.2 % of patients with genetic findings. The diagnosis was based on the complete correspondence of the child's existing phenotype with the identified gene variant.

Conclusions. The results of this study indicate a possible high incidence of exome abnormalities in neonatal pathology, as well as the high efficiency of whole exome sequencing in their diagnosis.

Key words: whole-exome sequencing, neonatal screening, hereditary disease, exome, newborns

For citation: Bogonosova G.P., Bugun O.V., Ionushene S.V., Astakhova T.A., Golobkova I.M., Dokshukina A.A., Shubina Je., Bairova T.A., Degtyarev D.N., Trofimov D.Yu., Rychkova L.V., Martynovich N.N., Ivanova O.G., Kononenko M.I., Kolodina V.O., Kuznetsova N.N., Akhmedzyanova M.R. Interim results of selective screening using whole exome sequencing in newborns. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(1): 69-76. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.7

ОБОСНОВАНИЕ

Генетические заболевания – обширная и крайне гетерогенная по клиническим проявлениям группа болезней [1] с суммарной частотой 1,5–2 % в популяции [2]. Наиболее быстрая диагностика наследственных заболеваний возможна при проведении неонатального скрининга клинически здоровых новорождённых, в связи с чем значимым событием в отечественном здравоохранении стало расширение программы массового неонатального скрининга на наследственные болезни до 36 нозологий с 2023 г. [3, 4]. Однако изменения более чем в 4000 из 20 000 белковых кодирующих генов ассоциированы с развитием моногенных заболеваний [5]. Таким образом, число известных моногенных заболеваний намного выше числа таковых, выявляемых по скринингу в любой из стран [6, 7].

Наследственные болезни характеризуются большим числом нозологических форм, широкой вариабельностью клинических проявлений, часто – отсутствием патномоничных симптомов и могут протекать под маской внутриутробной инфекции, сепсиса, перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) [4]. Это может приводить к длительному диагностическому поиску пациента и не всегда заканчивается правильно установленным диагнозом и, соответственно, лечением [8].

В этой связи перспективной выглядит возможность внедрения молекулярно-генетических методов, таких как полногеномное (WGS, whole genome sequencing) и полноэкзомное (WES, whole exome sequencing) секвенирование, в систему неонатального скрининга [9, 10]. Экзом составляет 1–2 % от генома, однако в экзOME закодировано порядка 89 % генов, ассоциированных с моногенными заболеваниями [11, 12]. С учётом более низких материальных и временных затрат чаще используется WES [13]. В последние годы обсуждается вопрос о возможности расширения массового скрининга, в том числе с использованием WES, однако на пути его расширения стоят множество материально-технических и этических проблем [14–16]. Поэтому на текущий момент более оправданным представляется расширение использования WES в качестве селективного скрининга у детей, имеющих отклонения в состоянии здоровья [17, 18]. Это позволит повысить эффективность диагностики наследственных заболеваний, улучшить качество терапевтической или паллиативной помощи и разработать стратегии контроля наследования генетических патологий будущими поколениями [19].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможную частоту встречаемости генетических нарушений у новорождённых детей с соматической и хирургической патологией при проведении селективного скрининга с использованием полноэкзомного секвенирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось в рамках регионального пилотного проекта по селективному экзомному скринингу новорождённых детей, проводимого на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России) [20]. На момент публикации проект продолжается, и публикуемые данные представляют оценку промежуточных результатов. Генетическое обследование проводилось новорождённым детям, требующим мультидисциплинарной курации и в связи с этим поступившим в ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнская детская клиническая больница» г. Иркутска в период с февраля по октябрь 2024 г. из акушерских стационаров Иркутской области или из дома. Для включения новорождённых в исследование применялись критерии указанного регионального пилотного проекта по селективному экзомному скринингу, которые содержали признаки поражения ЦНС, сердечно-сосудистой системы (ССС), печени, врождённые пороки развития (ВПР), лабораторные изменения, нарушения роста и развития, а также отягчающие факторы семейного, перинатального и интранатального анамнеза. Подробно критерии включения представлены в первоисточнике [20]. Кроме этого, было получено информированное согласие от законных представителей всех детей на участие в исследовании. Критериями исключения стали: проведение гемотрансфузии в течение 30 дней до момента забора крови на исследование; наличие ранее установленного у ребёнка генетического заболевания; отказ законных представителей от участия в исследовании.

Биоматериал (цельная венозная кровь детей и их биологических родителей) в пробирках с ЭДТА транспортировался в биобанк ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с соблюдением требований холодовой цепи. Выделение ДНК происходило с использованием набора ДНК ПРОБА-МЧ МАКС (ДНК-Технология, Россия), согласно протоколу производителя. Полноэкзомное секвенирование выполняли с использованием прибора NovaSeq 6000 (Illumina®, США), приготовление библиотек – с помощью DNA Prep (S) Tagmentation, IDT® Illumina® DNA / RNA UD Indexes (США) и xGen Exome Research Panel v. 2 (Integrated DNA Technologies, Inc., США) в соответствии с инструкциями производителя.

Статистический анализ данных в исследовании проведён с помощью программы Microsoft Excel 2010. На проведение исследования получено положительное решение комиссии по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 6 от 20.06.2024). Исследование соответствовало этическим нормам, утверждённым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2013).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика группы обследованных

За указанный период в исследование были включены 80 новорождённых детей, среди них 43 мальчи-

ка и 37 девочек. Исходя из основного диагноза, самой большой группой среди обследованных стали дети с ВПР ($n = 44$; 55 %), также в нашу выборку вошли пациенты с преимущественным поражением ЦНС ($n = 19$; 23,7 %), печени ($n = 6$; 7,5 %), синдромом рвоты и срыгивания ($n = 4$; 5 %), объёмными образованиями ($n = 4$; 5 %), подозрением на врождённую дисфункцию коры надпочечников ($n = 2$; 2,5 %), кардиомиопатией в виде изолированной гипертрофии межжелудочковой перегородки ($n = 1$; 1,2 %). Среди 44 пациентов с ВПР наиболее часто встречались пороки развития почек и мочевыводящих путей ($n = 18$; 40,9 %), желудочно-кишечного тракта ($n = 16$; 36,4 %), CCC ($n = 9$; 20,4 %), реже наблюдались ВПР лёгких ($n = 3$; 6,8 %), ЦНС ($n = 3$; 6,8 %), челюстно-лицевой области ($n = 3$; 6,8 %), пороки развития органов зрения ($n = 3$; 6,8 %), скелетные аномалии ($n = 4$; 16,6 %), аномалии строения уха ($n = 2$; 4,5 %). При этом сочетание ВПР 2 и более систем отмечено у 31,8 % ($n = 14$) пациентов.

Наличие судорог стало ведущим клиническим признаком в группе детей с преимущественным поражением ЦНС – у 10 из 19 (52,6 %); в остальных случаях отмечены угнетение ЦНС, вялость, мышечная гипотония. У всех 6 пациентов, ведущей причиной обследования которых было поражение печени, наблюдалась гепатомегалия; синдром холестаза выявлен у 4 из 6 (66,6 %); лабораторные признаки цитолиза – у 5 из 6 (83,3 %); нарушение белково-синтетической функции печени в данной группе детей не отмечалось. В ряду обследуемых с объёмными образованиями 2 из 4 (50 %) детей имели крестцово-копчиковые тератомы, у 1 (25 %) ребёнка диагностирована герминогенная опухоль средостения и ещё у 1 (25 %) – лимфангиома кишечника.

Результаты полноэкзомного секвенирования

При анализе полученных результатов полноэкзомного секвенирования варианты в генах, ассоциированные с развитием заболеваний, выявлены у 25 из 80 (31,2 %) обследованных детей. При этом каузативные варианты обнаружены у 13 из 80 (16,2 %) пациентов, варианты неопределённой клинической значимости, предположительно имеющие отношение к фенотипу пациента, – у 7 из 80 (8,7 %) детей. У 3 из 80 (3,7 %) выявлены случайные (вторичные) находки. Данные, полученные в результате полноэкзомного секвенирования, позволили заподозрить хромосомные aberrации у 2 из 80 (2,5 %) детей, которые в дальнейшем у обоих были верифицированы с применением молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах.

Среди 25 пациентов с генетическими находками большинство имели ведущую патологическую симптоматику со стороны ЦНС – 10 из 25 (40 %). При этом у 6 из 10 (60 %) констатированы судороги, у остальных пациентов поражение ЦНС проявлялось в виде синдрома угнетения, нарушения мышечного тонуса и связанных с этим проблем вскармливания. Кроме этого, ещё 3 пациента, имеющие варианты в генах, связанных с клиническими судорогами, имели их в анамнезе. Однако они были включены в исследование с иными критерия-

ми: у 2 детей основанием были выявленные пороки развития, у одного – поражение печени. Важно отметить, что среди всех новорождённых, включённых в данное исследование, судороги наблюдались у 13 из 80 пациентов, из которых в свою очередь 9 (69 %) детей имели генетические находки.

Треть пациентов с генетическими находками – 8 из 25 (32 %) – составили дети, основными клиническими признаками которых являлись ВПР, что составило 18 % среди 44 детей данной группы. При этом у большинства (6 из 8 (75 %)) аномалии затрагивали две и более системы. Мультисистемные аномалии наиболее часто включали врождённые пороки CCC (у 4 из 6 (66 %)), аномалии челюстно-лицевой области (у 3 из 6 (50 %)) и скелета (у 3 из 6 (50 %)). Также генетические находки были обнаружены у 1 ребёнка с пороком органа зрения (аниридия) и у 1 ребёнка с аномалиями органов слуха (микротия, атрезия слухового прохода).

Следует отметить, что оба случая хромосомных аномалий были ассоциированы с тяжёлыми комбинированными пороками развития CCC.

Кроме этого, у 2 из 25 (8 %) пациентов с выявленными вариантами в генах ведущим клиническим признаком было поражение печени; у 2 из 25 (8 %) – врождённая дисфункция коры надпочечников; у 1 из 25 (4 %) – изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки; у 1 из 25 (4 %) – герминогенная опухоль средостения.

Из 25 пациентов, имеющих генетические находки, соответствие фенотипов выявленным вариантам генов диагностировано у 13 (52 %) детей. Фенотипы пациентов и выявленные варианты представлены в таблице 1. Своевременно поставленный молекулярно-генетический диагноз данных пациентов позволил провести коррекцию лечения и уточнить прогноз для ребёнка, а также дал возможность проведения пренатальной/преимплантационной диагностики в будущем для семьи.

Связанные с проявлением фенотипов летальные исходы в указанный период наблюдения были у двоих детей с выявленными хромосомными аномалиями.

Вероятнее, из-за короткого периода катамнеза продолжительностью 6 месяцев 12 из 25 (48 %) пациентов с генетическими находками на текущий момент не имеют чётких клинических проявлений, связанных с выявленными вариантами генов. Все эти дети находятся под динамическим наблюдением врачей-генетиков и специалистов профилей, соответствующих возможным заболеваниям, связанным с выявленными вариантами.

Нами проведён анализ медицинской документации и констатировано, что на момент госпитализации 13 из 25 (52 %) пациентов с установленными генетическими находками имели распространённую «негенетическую» патологию новорождённых, такую как асфиксия при рождении ($n = 4$; 25 %), недоношенность ($n = 4$; 25 %), вирусную или бактериальную инфекции ($n = 10$; 40 %). Различные комбинации указанных состояний диагностированы у 5 из 13 (38,5 %) пациентов.

ТАБЛИЦА 1
ФЕНОТИПЫ ПАЦИЕНТОВ И ВЫЯВЛЕННЫЕ ВАРИАНТЫ
ГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ С УСТАНОВЛЕННЫМИ
НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

TABLE 1
PHENOTYPES AND IDENTIFIED GENE VARIANTS
IN PATIENTS WITH ESTABLISHED HEREDITARY DISEASES

Пациент	Фенотип	Ген	Вариант	Заболевание	OMIM
1	Судороги, вялость, гепатоспленомегалия	<i>AMT</i>	Гетерозиготный, с.959G>A, p.Arg320His Гетерозиготный с.452_466del, p.Lys151_Leu155del	Некетотическая гиперглицинемия	620398
2	Судороги	<i>AMT</i>	Гетерозиготный, с.959G>A, p.Arg320His Гетерозиготный с.452_466del, p.Lys151_Leu155del	Некетотическая гиперглицинемия	620398
3	Судороги, гипотония	<i>FGF12</i>	Гетерозиготный с.155G>A, p.Arg52His	Эпилептическая энцефалопатия 47-го типа	617166
4	Судороги, мышечная гипотония	<i>SCN2A</i>	Гетерозиготный с.754A>G, p.Met252Val	Эпилептическая энцефалопатия развития 48-го типа	613721; 607745
5	Судороги, гипокальциемия	<i>CARS</i>	Гетерозиготный с.2180T>A, p.Leu727Gln	Аутосомно-доминантная гипокальциемия 1-го типа	601198; 239200
6	Вялость, мышечная гипотония	<i>SPEN</i>	Гетерозиготный с.628_649del, p.Thr210GlyfsTer149	Синдром Прадера – Вилли, форма с нарушением метилирования гена <i>SNRPN</i>	176270
		<i>SNRPN</i>	Гиперметилирование		
7	МВПР*. Укорочение конечностей, микрогнатия, расщелина губы и нёба	<i>COL2A1</i>	Гетерозиготный с.905C>T, p.Ala302Val	Дисплазия Кniest	156550
8	МВПР. Атриовентрикулярная коммуникация, двусторонний крипторхизм, аномалии стоп, дизморфии лица. Судороги		Гетерозиготная дупликация на 10-й хромосоме, включающая 4 белок-кодирующих гена (<i>BTRC</i> , <i>DPCD</i> , <i>FBXW4</i> , <i>POLL</i>)	Синдром дупликации 10q24.32	246560
9	МВПР. Тетрада Фалло, дизморфии лица, аномалии строения пальцев, аномалии ушных раковин.		Мозаичная форма трисомии 14	Мозаицизм, трисомия по 14-й хромосоме	
10	Врождённая дисфункция коры надпочечников	<i>CYP21A2</i>	Гомо-/гемизиготный с.332_339del, p.Gly111ValfsTer21	Врождённая дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы	201910
11	Врождённая дисфункция коры надпочечников	<i>CYP21A2</i>	Гетерозиготный вариант с.844G>T, p.Val282Leu	Врождённая дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы	201910
12	Поликистоз почек	<i>PKD1</i>	Гетерогенный с.11630del, p.Gly3877AlafsTer68	Поликистоз почек	173900
13	Врождённая аниридия	<i>PAX6</i>	Гетерозиготный с.823C>T, p.Arg275Ter	Аниридия	106210

Примечание. МВПР – множественные врождённые пороки развития

ОБСУЖДЕНИЕ

Пилотные проекты по использованию молекулярно-генетической диагностики в рамках неонатального скрининга проводятся в разных странах мира. В проекте NEXUS, учёные обследовали две когорты детей – здоровых и имеющих клинические отклонения в их состоянии [18]. В пилотном рандомизированном исследовании BabySeq также изучалось применение молекулярно-генетической диагностики у здоровых и больных новорождённых без исключения из исследования тех, у кого подозревается генетическое заболевание [21]. Авторы обоих исследований отмечали сложности в интерпретации полученных вариантов у здоровых детей при отсутствии фенотипических проявлений [18, 21].

Наше исследование показало высокую эффективность полноэкзомного секвенирования для диагностики наследственных заболеваний у новорождённых с различной соматической патологией. В данной работе частота находок различной степени значимости составила 31,2 % среди обследованных, а у 16,2 % выявлены патогенные и вероятно патогенные варианты, ассоциированные с развитием моногенных заболеваний. При анализе литературы в своих работах D. Dimmock и соавт. и O. Seyhan-Birsoy и соавт. также приводят данные о диагностике генетических заболеваний у 15 % новорождённых, нуждающихся в интенсивных методах лечения [9, 21]. Однако, по результатам L.K. Willing и соавт., частота выявляемых патогенных вариантов генов у новорождённых, находящихся в отделении интенсивной терапии, выше и составляет 57 % среди обследованных [22]. Вероятно, это можно объяснить разными критериями включения в исследования.

В представленной работе большинство обследованных имели ВПР и симптомы поражения нервной системы. Это также сопоставимо с опубликованными исследованиями, где указывается, что наиболее часто полноэкзомное секвенирование проводилось среди пациентов с врождёнными аномалиями и нейрометаболическими нарушениями [13, 22].

Несмотря на то, что в исследование было включено больше всего детей с ВПР, наибольшее число патогенных и вероятно патогенных вариантов выявлено среди пациентов с поражением ЦНС. Генетические находки разной степени значимости обнаружены у 52,6 % детей, полноэкзомное секвенирование у которых было выполнено в связи с преимущественным поражением ЦНС, и у 69 % новорождённых с судорогами. Это показывает высокую долю наследственной патологии среди новорождённых с поражением ЦНС, особенно проявляющимся судорогами.

По нашим результатам, генетические находки были обнаружены у 18 % пациентов с врождёнными пороками развития, при этом наиболее часто наследственные заболевания были ассоциированы с мультисистемными аномалиями, включающими пороки сердечно-сосудистой системы, челюстно-лицевой области и аномалии скелета.

Необходимо отметить, что более половины пациентов с диагностированными генетическими находками имели распространённые проблемы новорождённых,

такие как асфиксия, недоношенность, вирусные и бактериальные инфекции. Таким образом, наличие у ребёнка распространённого «негенетического» заболевания не должно быть исключающим наследственную патологию.

ВЫВОДЫ

Проведённое нами исследование показывает высокую эффективность полноэкзомного секвенирования в комплексе диагностических мероприятий у новорождённых с различной соматической патологией. Наши результаты демонстрируют, что до 30 % пациентов неонатальных стационаров с различными соматическими заболеваниями могут иметь генетическую природу. При этом у 16,2 % выявляются патогенные и вероятно патогенные варианты моногенных заболеваний и в 2,5 % – хромосомные aberrации, не диагностированные в ходе цитогенетического исследования. Среди патологических состояний наиболее часто ассоциированы с наследственными заболеваниями судороги, а также мультисистемные врождённые пороки развития.

Наше исследование показывает высокую долю наследственной патологии в структуре неонатальных заболеваний, что свидетельствует о потребности внедрения полноэкзомного секвенирования в программу обследования новорождённых с различной соматической патологией.

Финансирование

Работа проводилась в рамках Соглашения с Министерством здравоохранения России № 056-02-2024-214 от 15.02.2024.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferreira CR, van Karnebeek CDM. Inborn errors of metabolism. *Handb Clin Neurol*. 2019; 162: 449-481. doi: 10.1016/b978-0-444-64029-1.00022-9
2. Nguengang Wakap S, Lambert DM. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: Analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2020; 28: 165-173. doi: 10.1038/s41431-019-0508-0
3. Немчинова Н.В., Баирова Т.А., Бельских А.В., Бугун О.В., Рычкова Л.В. Оценка референсных интервалов ацилкарнитинов у новорождённых Сибири. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 86-99. [Nemchinova NV, Bairova TA, Belskikh AV, Bugun OV, Rychkova LV. Assessment of reference intervals of acylcarnitines in newborns in Siberia. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 86-99. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7-5-1-10
4. 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.

[Voronin SV, Kutsev SI. Neonatal screening for hereditary diseases in Russia: Yesterday, today, and tomorrow. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2022; 10(4): 34-39. (In Russ.)). doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-34-39

5. Roth TL, Marson A. Genetic disease and therapy. *Annu Rev Pathol*. 2021; 24(16): 145-166. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032626

6. Guo MH, Gregg AR. Estimating yields of prenatal carrier screening and implications for design of expanded carrier screening panels. *Genet Med*. 2019; 2(9): 1940-1947. doi: 10.1038/s41436-019-0472-7

7. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, et al. ACMG SF v. 3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2021; 23(8): 1381-1390. doi: 10.1038/s41436-021-01172-3

8. Berg JS, Agrawal PB, Bailey DB, Beggs AH, Brenner SE, Brower AM, et al. Newborn sequencing in genomic medicine and public health. *Pediatrics*. 2017; 139(2): 20162252. doi: 10.1542/peds.2016-2252

9. Dimmock D, Caylor S, Waldman B, Benson W, Ashburner C, Carmichael JL, et al. Project Baby Bear: Rapid precision care incorporating rWGS in 5 California children's hospitals demonstrates improved clinical outcomes and reduced costs of care. *Am J Hum Genet*. 2021; 108(7): 1231-1238. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.05.008

10. Veldman A, Kiewiet MBG, Heiner-Fokkema MR. Towards next-generation sequencing (NGS)-based newborn screening: A technical study to prepare for the challenges ahead. *Int J Neonatal Screen*. 2022; 8(1): 17. doi: 10.3390/ijns8010017

11. Barbitoff YA, Polev DE, Glotov AS, Serebryakova EA, Shcherbakova IV, Kiselev AM, et al. Systematic dissection of biases in whole-exome and whole-genome sequencing reveals major determinants of coding sequence coverage. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 2057. doi: 10.1038/s41598-020-59026-y

12. Delot EC, Vilan E. Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development. *Nat Rev Genet*. 2021; 22(9): 588-602. doi: 10.1038/s41576-021-00365-5

13. Schofield D, Rynehart L, Shrestha R, White SM, Stark Z. Long-term economic impacts of exome sequencing for suspected monogenic disorders: Diagnosis, management, and reproductive outcomes. *Genet Med*. 2019; 21(11): 2586-2593. doi: 10.1038/s41436-019-0534-x

14. Elfatih A, Mohammed I, Abdelrahman D, Mifsud B. Frequency and management of medically actionable incidental findings from genome and exome sequencing data: A systematic review. *Physiol Genomics*. 2021; 53(9): 373-384. doi: 10.1152/physiolgenomics.00025.2021

15. Esquerda M, Palau F, Lorenzo D, Cambra FJ, Bofarull M, Cusi V, et al. Ethical questions concerning newborn genetic screening. *Clin Genet*. 2021; 99(1): 93-98. doi: 10.1111/cge.13828

16. Grody WW, Thompson BH, Gregg AR, Bean LH, Monaghan KG, Schneider A, et al. ACMG position statement on prenatal/preconception expanded carrier screening. *Genet Med*. 2013; 15(6): 482-483. doi: 10.1038/gim.2013.47

17. Ceyhan-Birsoy O, Machini K, Lebo MS, Yu TW, Agrawal PB, Parad RB, et al. A curated gene list for reporting results of newborn genomic sequencing. *Genet Med*. 2017; 19(7): 809-818. doi: 10.1038/gim.2016.193

18. Roman TS, Crowley SB, Roche MI, Foreman AKM, O'Daniel JM, Seifert BA, et al. Genomic sequencing for newborn screening: Results of the NC NEXUS Project. *Am J Hum Genet*. 2020; 107(4): 596-611. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.08.001

19. Holm IA, Agrawal PB, Ceyhan-Birsoy O, Christensen KD, Fayer S, Frankel LA, et al. The BabySeq project: Implementing genomic sequencing in newborns. *BMC Pediatrics*. 2018; 18(1): 225. doi: 10.1186/s12887-018-1200-1

20. Померанцева Е.А., Докшукина А.А., Дегтярева А.В., Масленников Д.Н., Трофимов Д.Ю., Дегтярев Д.Н. Критерии оценки фенотипа новорожденного для формирования группы повышенного риска генетических заболеваний. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2022; 10(4): 47-53. [Pomerantseva EA, Dokshukina AA, Degtyareva AV, Maslennikov DN, Trofimov DYU, Degtyarev DN. Criteria of phenotype assessment of newborn for the group formation with increased risk of genetic diseases. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2022; 10(4): 47-53. (In Russ.)). doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-47-53

21. Ceyhan-Birsoy O, Murry JB, Machini K, Lebo MS, Yu TW, Fayer S, et al. Interpretation of genomic sequencing results in healthy and ill newborns: Results from the BabySeq Project. *Am J Hum Genet*. 2019; 104(1): 76-93. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.11.016

22. Willing LK, Petrikin JE, Smith LD, Saunders CJ, Thiffault I, Miller NA, et al. Whole-genome sequencing for identification of Mendelian disorders in critically ill infants: A retrospective analysis of diagnostic and clinical findings. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(5): 377-387.

Сведения об авторах

Богоносова Галина Петровна – аспирант лаборатории педиатрии, врач-неонатолог, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; врач-неонатолог, ОГБУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница», e-mail: us.galina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9039-2743>

Бугун Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: clinica_zam1@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>

Ионушен Светлана Владимировна – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; врач анестезиолог-реаниматолог, ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр им. Малиновского М.С.», e-mail: ionouche@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7660-2695>

Астахова Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: tatjana_astahova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>

Голобкова Ирина Михайловна – клинический ординатор кафедры нервных болезней по специальности «генетика», ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: i_golobkova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-8158-5142>

Докшукина Алина Алексеевна – врач-генетик Института репродуктивной генетики, врач-неонатолог, научный сотрудник консультативного педиатрического отделения отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: alina.dokshukina.gen@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4424-0271>

Шубина Екатерина – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией анализа геномных данных Института репродуктивной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: e_shubina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4383-7428>

Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Дегтярев Дмитрий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: d.degtiarev@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8975-2425>

Трофимов Дмитрий Юрьевич – доктор биологических наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН, директор Института репродуктивной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: d_trofimov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1569-8486>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Мартынович Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кабинетом Детского центра орфанных заболеваний, ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», e-mail: mn-07@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5428-602X>

Иванова Ольга Геннадьевна – врач анестезиолог-реаниматолог, ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр им. Малиновского М.С.», e-mail: olgaivgir81@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5527-4904>

Конonenko Марина Ивановна – врач-неонатолог ОГБУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница», e-mail: 29marinared74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2354-0635>

Колодина Виктория Олеговна – врач-неонатолог, ОГБУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница», e-mail: doc.v.k@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1996-0621>

Кузнецова Нина Николаевна – врач-неонатолог, ОГБУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница», e-mail: knn-67@mail.ru, <https://orcid.org/0000000158707752>

Ахмедзянова Маргарита Рашидовна – младший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: med-lab-gen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1677-3054>

Information about the authors

Galina P. Bogonosova – Postgraduate at the Laboratory of Pediatrics, Neonatologist, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Neonatologist, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital, e-mail: us.galina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9039-2743>

Olga V. Bugun – Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Clinical Work, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: clinica_zam1@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>

Svetlana V. Ionushene – Cand. Sc. (Med.), Anesthesiologist-Reanimatologist, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Anesthesiologist-Reanimatologist, M.S. Malinovsky Irkutsk City Perinatal Centre, e-mail: ionouche@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7660-2695>

Tatyana A. Astakhova – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tatjana_astakhova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>

Irina M. Golobokova – Clinical Resident in Genetics at the Department of Nervous Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: i_golobokova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-8158-5142>

Alina A. Dokshukina – Geneticist at the Institute of Reproductive Genetics, Neonatologist, Research Officer at the Pediatric Outpatient Department, Institute of Neonatology and Pediatrics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: alina.dokshukina.gen@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4424-0271>

Jekaterina Shubina – Cand. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory for Genomic Data Analysis, Institute of Reproductive Genetics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: e_shubina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4383-7428>

Tatyana A. Bairova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Dmitriy N. Degtyarev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: d.degtiarev@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8975-2425>

Dmitry Yu. Trofimov – Dr. Sc. (Biol.), Professor of the RAS, Corresponding Member of the RAS, Director of the Institute of Reproductive Genetics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: d_trofimov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1569-8486>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Natalya N. Martynovich – Dr. Sc. (Med), Professor, Head of the Department of Pediatric Centre for Orphan Diseases, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region, e-mail: mn-07@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5428-602X>

Olga G. Ivanova – Anesthesiologist-Reanimatologist, M.S. Malinovsky Irkutsk City Perinatal Centre, e-mail: olgaivgir81@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5527-4904>

Marina I. Kononenko – Neonatologist, Children's Clinical Hospital of Irkutsk, e-mail: 29marinared74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2354-0635>

Viktoria O. Kolodina – Neonatologist, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital, e-mail: doc.v.k@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1996-0621>

Nina N. Kuznetsova – Neonatologist, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital, e-mail: knn-67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5870-7752>

Margarita R. Akhmedzyanova – Junior Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: med-lab-gen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1677-3054>