

Ранняя диагностика врожденных эндокринопатий с внедрением расширенного неонатального скрининга

А.В. Ершова¹, М.Е. Туркунова¹, А.Ю. Лобенская¹, В.В. Малых¹,
А.О. Вечасова¹, Н.В. Бучинская¹, Н.А. Гладкова¹, Ю.С. Кошева¹,
А.А. Андраева¹, Л.М. Рыбкина¹, О.С. Берсенева², Е.А. Серебрякова¹,
А.Л. Коротеев¹, Е.Б. Башнина²

¹ Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Неонатальный скрининг (НС) на врожденный гипотиреоз (ВГ) и врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН) является ключевым звеном в системе оказания медицинской помощи детям с данными эндокринными заболеваниями, который используется во всем мире на протяжении нескольких десятилетий. В России скрининг на ВГ проводится с 1993 года, а с 2006 года — ВДКН. С введением расширения перечня заболеваний, исследуемых в неонатальный период, с 2023 года изменены и условия его проведения. Так, определены более ранние сроки определения гормональных показателей в качестве критериев диагностики ВГ и ВДКН: на 1–2-е сутки жизни для доношенных детей (вместо 3–5 суток) и 7-е сутки для недоношенных детей (вместо 7–14-х суток жизни). Физиологические особенности динамических гормональных изменений новорожденного ребенка в первую неделю жизни могут привести к увеличению ложноположительных результатов и росту ошибочных диагнозов ВГ и ВДКН.

Цель. Проведение сравнительного анализа результатов неонатального скрининга на ВГ и ВДКН в 2022 и в 2023 годах у новорожденных детей, рожденных в Санкт-Петербурге, при изменении условий взятия крови для определения тиреотропного гормона (ТТГ) при ВГ и 17-гидроксипрогестерона (17ОНПГ) при ВДКН соответственно.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одноцентровое сравнительное исследование. Были проанализированы данные о повышенных результатах в первом сухом пятне при проведении неонатального скрининга на ВГ и ВДКН в 2022 и 2023 годах. Для проведения углубленного статистического анализа сформированы группы новорожденных, родившихся при сроке гестации более 37 полных недель, и весом более 2500 г. Выполнен сравнительный статистический анализ уровня ТТГ и 17ОНПГ в зависимости от срока взятия сухих пятен крови для проведения неонатального скрининга.

Результаты. В 2022 году обследовано 51 203 новорожденных, повышение 17ОНПГ в первом сухом пятне зарегистрировано у 213 (0,4%), в 2023 году обследовано 51 306 новорожденных, отклонения от нормы выявлены у 1373 (2,7%) детей. При сравнении уровня 17ОНПГ в первом сухом пятне в 2022 и 2023 годах установлены статистически значимые различия — медиана показателя выше при более раннем взятии сухих пятен крови для обследования. У доношенных новорожденных с массой более 2500 г в 2022 году (n=44 875) медиана уровня 17ОНПГ 7,5 [5,6–9,9] нмоль/л, в 2023 году (n=46360) — 12,4 [9,7–16,0], (p < 0,001). При сравнении уровня ТТГ в первом сухом пятне в 2022 и 2023 годах выявлены статистически значимые различия — медиана показателя выше при более раннем взятии сухих пятен крови для обследования. У доношенных новорожденных массой более 2500 г в 2022 году (n=44 870) медиана уровня ТТГ 2,0 [1,4–2,7] мкМЕ/мл, в 2023 году (n=46 363) — 3,9 [2,9–5,3], (p < 0,001).

Выводы. Рост числа ложноположительных результатов не сопровождается значимым увеличением ожидаемого количества пациентов с подтвержденным диагнозом. Увеличение количества ложноположительных результатов при исследовании 1-го сухого пятна может быть связано с более ранним взятием крови у новорожденного. Это усложняет лабораторную диагностику, постановку верного диагноза и определяет необходимость возможной коррекции референсных интервалов как 17ОНПГ, так и ТТГ.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, врожденный гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников

Как цитировать

Ершова А.В., Туркунова М.Е., Лобенская А.Ю., Малых В.В., Вечасова А.О., Бучинская Н.В., Гладкова Н.А., Кошева Ю.С., Андраева А.А., Рыбкина Л.М., Берсенева О.С., Серебрякова Е.А., Коротеев А.Л., Башнина Е.Б. Ранняя диагностика врожденных эндокринопатий с внедрением расширенного неонатального скрининга. *Педиатр.* 2025;16(2):29–39. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.57.73.003>

Early diagnosis of congenital endocrinopathies with the introduction of expanded neonatal screening

Anastasia V. Ershova¹, Mariia E. Turkunova¹, Anastasia Yu. Lobenskaya¹, Valeria V. Malyh¹, Anastasia O. Vechkasova¹, Natalia V. Buchinskaya¹, Natalya A. Gladkova¹, Yuliya S. Koshevaya¹, Anna A. Andraeva¹, Lyubov M. Rybkina¹, Olga S. Berseneva², Elena A. Serebryakova¹, Alexander L. Koroteev¹, Elena B. Bashnina²

¹ Diagnostic Center (Medical and Genetic), Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. Neonatal screening (NS) for congenital hypothyroidism (CH) and congenital adrenal hyperplasia (CAH) plays a pivotal role in the early medical care of children with these endocrine disorders and has been utilized globally for several decades. In Russia, screening for CH has been conducted since 1993, and for CAH since 2006. With the expansion of the list of diseases screened for in the neonatal period, the conditions for screening have been revised in 2023. Earlier timeframes for hormonal testing were introduced as diagnostic criteria for CH and CAH: on days 1–2 of life for full-term infants (instead of days 3–5) and on day 7 for preterm infants (instead of days 7–14). The physiological characteristics of dynamic hormonal changes in newborns during the first week of life can lead to an increase in false-positive results and a rise in erroneous diagnoses of CH and CAH.

Objective. To conduct a comparative analysis of neonatal screening results for CH and CAH in 2022 and 2023 among newborns born in Saint Petersburg, considering the changes in the timing of blood sampling for determining thyroid-stimulating hormone (TSH) in CH and 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) in CAH, respectively.

Materials and methods. A retrospective single-center comparative study was conducted. Data on elevated results in the first dried blood spot during neonatal screening for CH and CAH in 2022 and 2023 were analyzed. For detailed statistical analysis, groups of newborns born at ≥ 37 weeks of gestation and weighing ≥ 2500 g were formed. A comparative statistical analysis of TSH and 17-OHP levels was performed based on the timing of dried blood spot collection for neonatal screening.

Results. In 2022, 51,203 newborns were screened, with elevated 17-OHP levels in the first dried blood spot detected in 213 cases (0.4%). In 2023, 51,306 newborns were screened, with deviations from the norm found in 1,373 cases (2.7%). A statistically significant difference in median 17-OHP levels was observed between 2022 and 2023, with higher values associated with earlier blood spot collection. Among full-term newborns weighing ≥ 2500 g in 2022 ($n=44,875$), the median 17-OHP level was 7.5 [5.6–9.9] nmol/L, compared to 12.4 [9.7–16.0] nmol/L in 2023 ($n=46,360$) ($p < 0.001$). Similarly, a statistically significant difference in TSH levels was identified between 2022 and 2023, with higher values observed with earlier blood spot collection. Among full-term newborns weighing ≥ 2500 g in 2022 ($n=44,870$), the median TSH level was 2.0 [1.4–2.7] $\mu\text{IU/mL}$, compared to 3.9 [2.9–5.3] $\mu\text{IU/mL}$ in 2023 ($n=46,363$) ($p < 0.001$).

Conclusion. The increase in the number of false-positive results does not correlate with a significant rise in the expected number of patients with confirmed diagnoses. The rise in false-positive results in the first dried blood spot may be associated with earlier blood sampling in newborns. This complicates laboratory diagnostics and the establishment of an accurate diagnosis, highlighting the need for potential adjustments to the reference intervals for both 17-OHP and TSH.

Keywords: neonatal screening, congenital hypothyroidism, congenital adrenal hyperplasia

To cite this article

Ershova AV, Turkunova ME, Lobenskaya AY, Malyh VV, Vechkasova AO, Buchinskaya NV, Gladkova NA, Koshevaya YuS, Andraeva AA, Rybkina LM, Berseneva OS, Serebryakova EA, Koroteev AL, Bashnina EB. Early diagnosis of congenital endocrinopathies with the introduction of expanded neonatal screening. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):29–39. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.57.73.003>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неонатальный скрининг является важной составляющей системы здравоохранения, направленной на раннее выявление и лечение врожденных заболеваний, в том числе врожденного гипотиреоза и врожденной дисфункции коры надпочечников, которые при отсутствии своевременной диагностики и лечения могут привести к серьезным неврологическим и метаболическим нарушениям.

С 2006 года в Санкт-Петербурге, согласно Приказу Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 № 185¹ и Распоряжению Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 29.05.2006 № 220-р², проводился неонатальный скрининг на пять заболеваний (врожденный гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников, галактоземия, фенилкетонурия, муковисцидоз).

С 01.01.2023 года в Санкт-Петербурге, согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 21.04.2022 № 274н³, Распоряжению Правительства Санкт-Петербурга от 27.12.2022 № 27-рп⁴ и Распоряжению Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 30 декабря 2022 года № 937-р⁵ проводится расширенный неонатальный скрининг (НС). В рамках новой программы неонатального скрининга увеличен спектр заболеваний до 36 нозологий (5 ранее включенных, 29 наследственных болезней обмена, спинальная мышечная атрофия и первичный иммунодефицит) и изменены сроки взятия материала для проведения исследования с 3–5 суток жизни для доношенных и 7–14 суток жизни для недоношенных на 1–2-е сутки жизни для доношенных и 7-е сутки жизни для недоношенных новорожденных.

Понимание последствий сдвига сроков имеет важное значение в практической медицине, поскольку влияет на надежность результатов скрининга, оптимизацию диагностического процесса и качество оказания медицинской помощи. Изменения могут влиять на результаты исследований,

в том числе получение ложноположительных значений НС, которые способны приводить к ненужному беспокойству родителей, дополнительным медицинским обследованиям, расходам и увеличению нагрузки на систему здравоохранения. Ложноположительные результаты скрининговых тестов на врожденный гипотиреоз (ВГ) и врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН) обусловлены различными факторами, включая физиологические особенности новорожденных, технические аспекты проведения и пороговые значения, используемые для интерпретации результатов [9, 10, 12].

В статье представлен сравнительный анализ результатов неонатального скрининга на ВДКН и ВГ с учетом изменившихся условий для обследования новорожденных, рассмотрены актуальные данные о частоте ложноположительных результатов при НС на ВГ и ВДКН в Санкт-Петербурге, а также проанализированы факторы, влияющие на их возникновение. Увеличение числа ложноположительных результатов при неонатальном скрининге создает проблемы для своевременной диагностики ВГ и ВДКН, определяет необходимость оптимизации скрининговых программ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное сравнительное неконтролируемое исследование. Место проведения — Санкт-Петербургское бюджетное государственное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)», г. Санкт-Петербург, Россия. Проанализированы данные неонатального скрининга на ВГ и ВДКН за периоды с 01.01.2022 по 31.12.2022 года и с 01.01.2023 по 31.12.2023 года. Для проведения углубленного статистического анализа сформированы группы новорожденных старше 37-й недели гестации и весом более 2500 г. Выполнен сравнительный статистический анализ уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и 17-гидроксипрогестерона (17ОНПГ) в зависимости от возраста новорожденного ребенка (сутки жизни) при проведении неонатального скрининга. В анализ не вошли данные о новорожденных с подтвержденным при повторном обследовании заболеванием.

Критерии включения: письменное согласие на проведение неонатального скрининга. Критерии исключения: письменный отказ от проведения неонатального скрининга.

Лабораторная диагностика

Определение уровней гормонов (ТТГ и 17ОНПГ) проводится с использованием метода твердофазного иммунофлюоресцентного анализа с временным разрешением (англ. TRFIA — time-resolved fluoroimmunoassay). Положительным результатом считалось значение выше порогового, установленного в лаборатории для каждого исследуемого анализа. Уровень 17-ОНПГ определялся при использовании набора реагентов «17-α-ОН-ПРОГЕСТЕРОН-НЕОСКРИН», ООО «Иммуноскрин». Уровень ТТГ — с помощью набора реагентов AutoDELFIATM Neonatal hTSH kit, Perkin Elmer. Сухие пятна крови брали на фильтровальную бумагу Perkin

¹ Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». Доступно по: <https://base.garant.ru/4182961/> (дата обращения: 29.04.2025).

² Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 29.05.2006 № 220-р «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания в Санкт-Петербурге». Доступно по: <https://base.garant.ru/7989741/> (дата обращения: 29.04.2025).

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». Доступно по: <https://base.garant.ru/404987183/> (дата обращения: 29.04.2025).

⁴ Распоряжение Правительства Санкт-Петербурга от 27.12.2022 № 27-рп «Об утверждении региональной программы «Обеспечение расширенного неонатального скрининга в Санкт-Петербурге на 2023–2025 годы». Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/7800202301020004> (дата обращения: 29.04.2025).

⁵ Распоряжение Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 30 декабря 2022 г. № 937-р «Об организации проведения расширенного неонатального скрининга в Санкт-Петербурге». Дата обращения: <https://base.garant.ru/406404049/> (дата обращения: 29.04.2025).

Elmer 226 или аналогичный Whatman № 903. Референсный интервал 17ОНПГ для доношенных новорожденных — до 27 нмоль/л. Референсный интервал ТТГ для доношенных новорожденных — 9 мЕд/мл.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 4.0.7 (разработчик — ООО «Стат-тех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников

По данным за 2022 год СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)» обследовано 51 203 новорожденных, повышение 17ОНПГ в первом сухом пятне зарегистрировано у 213 (0,4%). Для проведения углубленного статистического анализа была сформирована группа доношенных новорожденных с массой более 2500 г. Таким образом, в 2022 г. обследовано 44 875 доношенных новорожденных детей с массой тела более 2500 г, повышение 17ОНПГ в первом сухом пятне выявлено у 76 человек (0,17%). Медиана уровня 17ОНПГ составила 7,5 [5,6–9,9] нмоль/л. Чаще всего исследование производилось на 3-и или 4-е сутки жизни новорожденного ребенка.

Изменения показателя 17ОНПГ в первом сухом пятне в зависимости от возраста новорожденного ребенка демонстрируют важность временного фактора при проведении скрининговых исследований. Так, было установлено, что уровень 17ОНПГ ниже при обследовании на 5-е сутки жизни в сравнении с 3-м днем жизни (табл. 1).

В 2023 году с введением новой программы НС было обследовано 51 306 новорожденных, при определении 17ОНПГ патологический результат был выявлен у 1373 (2,7%). При этом у 46 360 доношенных новорожденных с массой тела более 2500 г повышение в первом сухом пятне крови было выявлено у 1011 человек (2,18%). Медиана уровня 17ОНПГ составила 12,4 [9,7–16,0] нмоль/л. Преимущественно взятие материала для исследования производилось в возрасте ребенка одни сутки. Однако у 1,9% детей кровь для исследования брали в первые часы жизни до истечения первых суток.

При анализе показателей 17ОНПГ в первом сухом пятне в 2023 году в зависимости от сроков взятия материала была выявлена статистически значимая закономерность снижения показателей по мере возрастания времени жизни после рождения. Установлено, чем старше возраст ребенка при взятии крови на исследование первого сухого пятна при НС, тем ниже уровень 17ОНПГ (табл. 2).

При сопоставлении медиан уровней 17ОНПГ в первом сухом пятне в 2022 и 2023 годах выявлены статистически значимые различия ($p < 0,005$), при более раннем взятии материала для обследования показатель оказался выше (табл. 3). Так, медиана показателя в 2023 году, когда обследовались новорожденные в 1–2-е сутки жизни, составила 12,4 [9,7–16,0] нмоль/л в сравнении с исследованиями в 2022 году при НС в возрасте 3–5 суток жизни 7,5 [5,6–9,9] нмоль/л ($p < 0,001$).

При анализе количества повышенных показателей 17ОНПГ в первом сухом пятне в зависимости от условий проведения НС были установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) и в 2023 году повышенных показателей оказалось больше в сравнении с 2022 годом (табл. 4).

Увеличение числа результатов с превышением допустимых значений при скрининге требует дополнительной уточняющей диагностики, что, в свою очередь, усложняет диагностический процесс и приводит к психологической нагрузке на родителей новорожденных детей. По данным СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», в 2022 году 40 детям был повторно исследован уровень 17ОНПГ в сыворотке крови (уточняющая диагностика), тогда

Таблица 1. 7ОНПГ (нмоль/л) при неонатальном скрининге в зависимости от возраста новорожденного ребенка в 2022 году

Table 1. 17OHP (nmol/l) in neonatal screening according to the age of the newborn in 2022

Возраст новорожденного при скрининге (сутки жизни) / Age of the newborns in screening (day of life)	17ОНПГ (нмоль/л) / 17OHP (nmol/l)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
3	7,8	5,9–10,2	23 041	<0,001*
5	7,3	5,2–9,6	492	

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) / Differences statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица 2. 17ОНПГ (нмоль/л) в сухом пятне при неонатальном скрининге в зависимости от возраста новорожденного ребенка в 2023 году
Table 2. 17OHP (nmol/l) in the dry spot at neonatal screening depending on the age of the newborn in 2023

Возраст новорожденного (сутки жизни) / Age of the newborn (day of life)	17ОНПГ скрининг 2023 год (нмоль/л) / 17OHP screening 2023 year (nmol/l)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
До 1 / Before 1	14,2	11,4–18,6	887	<0,001*
1	12,8	10,1–16,4	37600	1 с.ж. — до 1 с.ж. <0,001 2 с.ж. — до 1 с.ж. <0,001 3 с.ж. — до 1 с.ж. <0,001
2	10,7	8,2–13,8	7776	2 с.ж. — 1 с.ж. <0,001 3 с.ж. — 1 с.ж. <0,001 3 с.ж. — 2 с.ж. = 0,018/
3	9,4	6,5–13,1	97	<0,001* 1 day — before 1 day <0,001 2 day — before 1 day <0,001 3 day — before 1 day <0,001 2 day –1 day <0,001 3 day –1 day <0,001 3 day –2 day = 0,018

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05) / Differences statistically significant (p < 0,05)

Таблица 3. 17ОНПГ (нмоль/л) при неонатальном скрининге в 2022 и 2023 годах

Table 3. 17OHP (nmol/l) in neonatal screening in 2022 and 2023

Год / Year	17ОНПГ скрининг (нмоль/л) / 17OHP screening (nmol/l)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
2022	7,5	5,6–9,9	44 875	<0,001*
2023	12,4	9,7–16,0	46 360	

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05) / Differences statistically significant (p < 0,05).

Таблица 4. Частота ложноположительных результатов неонатального скрининга на ВДКН в 2022 и 2023 годах

Table 4. Frequency of false positive neonatal screening results on CAH in 2022 and 2023

Год / Year	Количество исследований 17ОНПГ в пределах референсных значений / Number of studies of 17OHP within reference values	Количество исследований 17ОНПГ выше референсных значений / Number of studies of 17OHP above reference values	p
2022	44 799 (99,8%)	76 (0,2%)	<0,001*
2023	45 350 (97,8%)	1011 (2,2)	

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05) / Differences statistically significant (p < 0,05).

как в 2023 году дополнительное обследование потребовалось 121 ребенку. В 2022 году диагноз ВДКН в последующем подтвержден 5 пациентам, в 2023 году — 4 пациентам. Рост числа исследований для уточняющей диагностики не привел к увеличению пациентов с вновь диагностированным заболеванием.

Результаты скрининга на врожденный гипотиреоз

По данным за **2022 год**, в СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)» обследовано 51 204 новорожденных, повышение ТТГ в первом сухом пятне при исследовании на 3–5-й день жизни зарегистрировано у 186 детей (0,4%). В группе доношенных новорожденных (44 870 детей с массой тела более 2500 г) повышение ТТГ в первом сухом пятне выявлено у 86 (0,19%). Медиана уровня ТТГ составила 2,0 [1,4–2,7] мкМЕ/мл.

По данным за **2023 год**, в СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)» обследовано 51 388 новорожденных, повышение ТТГ в первом сухом пятне зарегистрировано у 1102 детей (2,1%). В группе доношенных новорожденных (46 365 детей с массой тела более 2500 г) повышение ТТГ в первом сухом пятне выявлено у 847 (1,89%). Медиана уровня ТТГ составила 3,9 [2,9–5,3] мкМЕ/мл.

При анализе медиан показателей ТТГ (мкМЕ/мл) в первом сухом пятне у новорожденных в 1–5-е сутки жизни выявлена определенная зависимость: с возрастом новорожденного снижается значение показателя: чем старше возраст, тем ниже уровень ТТГ (табл. 5).

При сопоставлении медиан уровней ТТГ в первом сухом пятне в 2022 и 2023 годах выявлены статистически значимые различия (p < 0,001), при более раннем взятии материала для обследования медиана ТТГ оказалась выше: 3,9 [2,9–5,3] против 2,0 [1,4–2,7].

При анализе количества повышенных показателей ТТГ в первом сухом пятне были установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$): в 2023 году их оказалось 847 (1,9%), тогда как 86 (0,2%) было в 2022 году.

Вместе с тем в процессе уточняющей диагностики в 2022 году 19 детям были исследованы уровни ТТГ и Т4св в сыворотке крови, в 2023 году эти исследования понадобились 121 ребенку. В 2022 году диагноз ВГ в последующем был подтвержден 13 пациентам, в 2023 — 21 пациенту.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ложноположительные результаты скрининга на ВДКН могут быть обусловлены рядом факторов, включая физиологические колебания уровня 17-гидроксипрогестерона у новорожденных, особенно у недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении. Уровень 17ОНПГ достигает максимальных значений в первые 24–48 часов, что связано с адаптационными процессами эндокринной системы к внеутробной жизни. В ряде международных исследований показано, что уровень 17ОНПГ существенно снижается на 3–5-й день после рождения, это позволяет снизить вероятность ложноположительных результатов при повторном тестировании через несколько дней после первичного скрининга и повысить специфичность диагностики. У недоношенных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении отмечается значительно более высокий

уровень 17ОНПГ, что также отражает адаптивную реакцию на стресс. Таким образом, использование различных пороговых значений для уровня 17ОНПГ может существенно уменьшить количество ложноположительных результатов [5, 6, 8, 10]. В настоящем исследовании мы получили сходные данные, при анализе медиан уровней 17ОНПГ в зависимости от суток взятия образцов при проведении НС видна отчетливая динамика снижения показателей с течением времени (рис. 1).

Для измерения уровня 17ОНПГ применяются различные методы. Твердофазный иммунофлуоресцентный анализ с временным разрешением (англ. TRFIA — time-resolved fluoroimmunoassay) является наиболее распространенным для первичного скрининга на ВДКН. Важной особенностью метода является применение в качестве метки хелатов лантаноидов — европия, который высвобождается при добавлении усиливающего реагента на последней стадии анализа. Степень флуоресценции обратно пропорциональна количеству 17ОНПГ в образце, что позволяет оценить его концентрацию. Однако одной из основных проблем является перекрестное реагирование со стероидными сульфатами, которое может приводить к ложноположительным результатам из-за неспецифического связывания с 21-дeзоксикортизолом, 17-ОН прегненолоном и андростендионом, имеющих схожую структуру с 17ОНПГ. Таким образом, хотя TRFIA является относительно быстрым и недорогим

Таблица 5. ТТГ в первом сухом пятне крови у новорожденных детей при неонатальном скрининге в возрасте 1–5 суток жизни в 2022 и 2023 годах
Table 5. TSH in the first dried blood spot in newborn children at neonatal screening at 1–5 days of life in 2022 and 2023

Возраст новорожденного ребенка (сутки жизни) / Age of the newborn (day of life)	ТТГ скрининг (мкМЕ/мл) / TSH screening (μIU/mL)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
До 1 / Before 1	4,5	3,4–6,0	892	<0,001*
1	4,0	2,9–5,4	37605	1 с.ж. — до 1 с.ж. <0,001 2 с.ж. — до 1 с.ж. <0,001 3 с.ж. — до 1 с.ж. <0,001 4 с.ж. — до 1 с.ж. <0,001
2	3,6	2,6–4,8	7770	5 с.ж. — до 1 с.ж. <0,001 2 с.ж. — 1 с.ж. <0,001 3 с.ж. — 1 с.ж. <0,001
3	1,9	1,4–2,7	23 144	4 с.ж. — 1 с.ж. <0,001 5 с.ж. — 1 с.ж. <0,001 3 с.ж. — 2 с.ж. <0,001
4	2,0	1,4–2,7	21 333	4 с.ж. — 2 с.ж. <0,001 5 с.ж. — 2 с.ж. <0,001 4 с.ж. — 3 с.ж. = 0,009/
5	1,9	1,5 — 2,6	491	<0,001* 1 day — before 1 day <0,001 2 day — before 1 day <0,001 3 day — before 1 day <0,001 4 day — before 1 day <0,001 2 day — 1 day <0,001 3 day — 1 day <0,001 4 day — 1 day <0,001 5 day — 1 day <0,001 3 day — 2 day <0,001 4 day — 2 day. <0,001 5 day — 2 day <0,001 4 day — day = 0,009

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) / Differences statistically significant ($p < 0,05$).

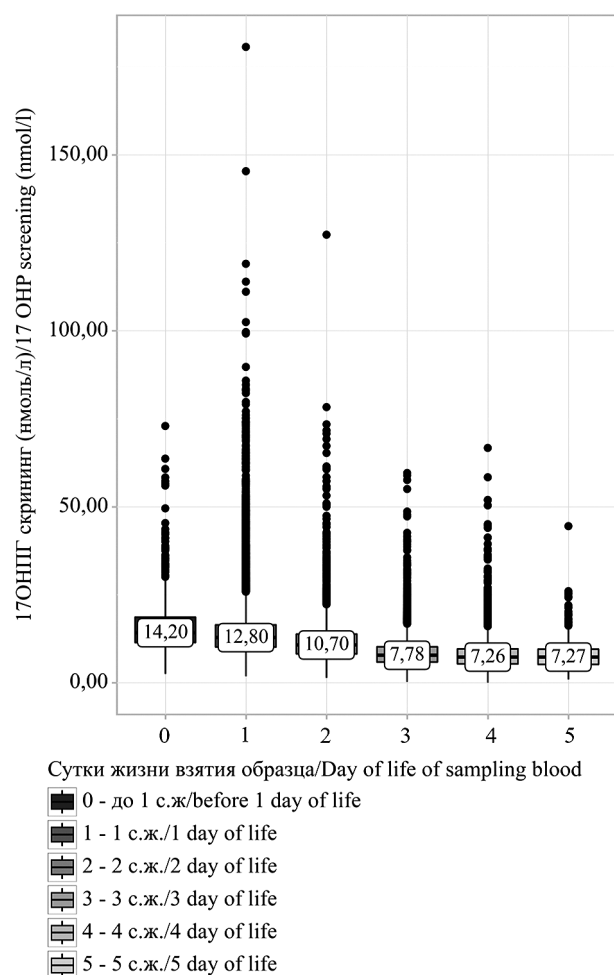


Рис. 1. Изменение медиан уровней 17ОНПГ (нмоль/л) в зависимости от суток жизни взятия образцов для проведения неонатального скрининга в 2022 и 2023 годах

Fig. 1. Change of median levels of 17 OHP depending on the day of life of sampling for neonatal screening in 2022 and 2023

методом, он характеризуется сравнительно высокой частотой ложноположительных результатов [5, 8, 10]. Высокоэффективная жидкостная хроматография масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС/МС) в ряде стран используется как метод второго уровня тестирования для подтверждения положительных результатов, полученных с помощью TRFIA. Этот метод позволяет более точно измерять уровень 17ОНПГ и других стероидов, обладает более высокой специфичностью и чувствительностью, что значительно снижает частоту ложноположительных результатов. Однако из-за высокой стоимости и сложности, требующей специализированного оборудования и квалифицированного персонала, ВЭЖХ-МС/МС не применяется на первом уровне скрининга [2, 10]. Ранее широко применялся радиоиммунный метод, но его использование ограничено из-за необходимости работы с радиоактивными материалами и связанных с этим рисков для радиационной безопасности [10]. В большинстве стран для первичного скрининга в настоящее время применяется TRFIA, а для оценки динамики показателей используется стратегия взятия двух образцов. В некоторых странах при

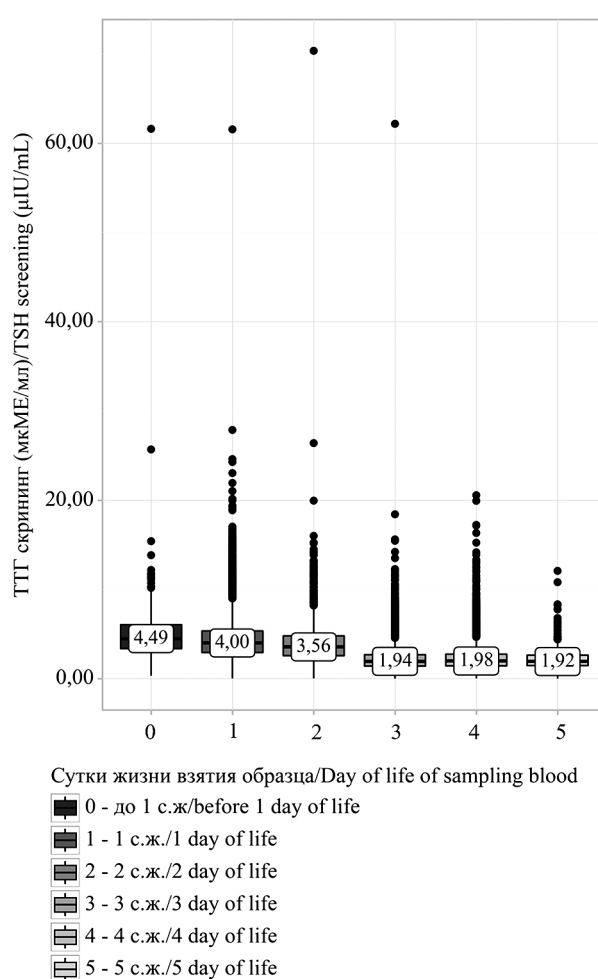


Рис. 2. Изменение медиан уровней ТТГ (мкМЕ/л) в зависимости от суток жизни взятия образцов для проведения неонатального скрининга в 2022 и 2023 годах

Fig. 2. Change of median levels of TSH (μIU/mL) depending on the day of life of sampling for neonatal screening in 2022 and 2023

положительных первичных результатах для подтверждения используется ВЭЖХ-МС/МС, что позволяет повысить точность скрининга [2, 11]. В нашей стране проведение ВЭЖХ-МС/МС на втором этапе НС в настоящее время малодоступно. В Санкт-Петербурге проводится исследование в нескольких образцах при получении патологических результатов при НС, референсы для 17ОНПГ установлены в зависимости от гестационного возраста. Таким образом, возможна оценка показателей в динамике.

Ложноположительные результаты скрининга на ВГ могут быть обусловлены особенностями функционирования гипоталамо-гипофизарной системы после рождения. В первые дни жизни уровень ТТГ у новорожденных может временно повышаться в ответ на адаптацию эндокринной системы к новым условиям, особенно если образцы крови были взяты слишком рано, в пределах первых 24 часов [9, 12]. Максимальные значения ТТГ наблюдаются примерно через 30 минут после рождения, достигая среднего уровня около 80 мЕд/л, что является физиологической реакцией на стресс, приводящей к активации гипоталамо-гипофизарно-

тиреоидной оси. В течение следующих 2–3 дней уровень ТТГ быстро снижается по мере адаптации новорожденного к внеутробной жизни, и к концу первой недели его уровень обычно опускается ниже 10 мЕд/л, что соответствует нормальным показателям для младенцев. Помимо этого, использование различных методов измерения ТТГ и свободного тироксина (Т₄св), а также различия в пороговых значениях, применяемых в разных странах и лабораториях, могут увеличивать частоту ложноположительных результатов [3, 4]. Эти данные подчеркивают важность правильного выбора времени для взятия образцов — рекомендуется проводить взятие крови не ранее чем через 24 часа после рождения [9, 12]. Результаты тестов необходимо интерпретировать с учетом возрастных референсных значений, особенно у недоношенных детей, у которых возможны временные колебания уровня ТТГ и Т₄св вследствие незрелости гипоталамо-гипофизарной системы, чтобы избежать ложноотрицательных результатов [7]. В настоящем исследовании мы получили сходные данные, при анализе медиан уровней ТТГ в зависимости от суток взятия образцов при проведении НС видна отчетливая динамика снижения показателей с течением времени (рис. 2).

При проведении НС на ВГ используется несколько методов для определения уровня ТТГ. Иммунофлуоресцентный анализ с временным разрешением (TRFIA) является широко применяемым методом, основанным на связывании меченого моноклонального антитела с двумя α - и β -субъединицами тиреотропного гормона, при добавлении усиливающего раствора на последней стадии анализа, европий высвобождается и испускает флуоресцентный сигнал, интенсивность которого пропорциональна количеству ТТГ в образце. Простота, точность и относительная доступность делают TRFIA предпочтительным для массовых программ скрининга. Этот метод обладает повышенной чувствительностью и специфичностью, что позволяет обнаруживать низкие концентрации ТТГ [4]. Ранее применялся радиоиммунный анализ (РИА), основанный на использовании радиоактивных меток. Несмотря на высокую чувствительность, РИА постепенно вытесняется из-за требований радиационной безопасности и наличия более современных методов.

В США применяются различные подходы к скринингу, включая первичное измерение ТТГ или Т₄, а также комбинированные подходы. В некоторых штатах рекомендуется проведение повторных тестов у новорожденных с высоким риском (например, недоношенные дети) для повышения точности диагностики [9]. В Европе используется двухступенчатая система скрининга, при которой положительные результаты первичного теста подтверждаются вторичными анализами. Такая стратегия позволяет снизить частоту ложноположительных результатов и учитывать региональные особенности [3, 4, 12]. В России используется иммунофлуоресцентный анализ с временным разрешением, причем исследование ТТГ выполняется в нескольких образцах, что позволяет оценить динамику изменений уровня гормона. Референсные значения варьируют в зависимости от возраста новорожденного [1].

Таким образом, для повышения точности неонатального скрининга на ВДКН необходимо внедрение многоуровневых подходов, включающих использование вторичных тестов, таких как ВЭЖХ-МС/МС, и стандартизацию пороговых значений для уровня 17ОНПГ. Для скрининга на ВГ необходимо учитывать особенности популяции, использовать многоуровневые подходы к тестированию и проводить дополнительные исследования у новорожденных с высоким риском. Кроме того, всеми исследователями подчеркивается важность контроля за временем взятия сухих пятен для НС, во избежание получения образцов, взятых до 24 часов жизни, либо использование возраст-специфических референсных интервалов. Эти меры могут значительно снизить частоту ложноположительных и ложноотрицательных результатов, обеспечивая тем самым раннюю диагностику и своевременное начало лечения новорожденных с ВДКН и ВГ.

ВЫВОДЫ

1. Изменение срока взятия сухих пятен крови для неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и врожденную дисфункцию коры надпочечников с 3–5 суток на 1–2-е сутки жизни приводит к значительному увеличению числа ложноположительных результатов. Это требует дополнительного лабораторного подтверждения, что усложняет диагностический процесс.

2. Особое внимание следует уделить недопустимости взятия образцов в первые 24 часа жизни, так как это значительно повышает вероятность получения ложноположительных результатов. Необходимо формировать строгий контроль, чтобы взятие материала для определения гормональных показателей происходило только после 24 часов жизни новорожденного.

3. Рост числа ложноположительных результатов не сопровождается соответствующим увеличением числа подтвержденных случаев заболеваний.

4. Раннее взятие крови определяет необходимость коррекции референсных значений как для 17ОНПГ, так и для ТТГ, что позволяет повысить точность диагностики и снизить количество ложноположительных результатов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

Благодарности. Авторы выражают благодарность работникам биохимической лаборатории и консультативного отделения СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», врачам родовспомогательных учреждений и медицинских организаций г. Санкт-Петербурга в обеспечении преемственности при проведении неонатального скрининга.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the staff of the biochemical laboratory and the consultative department of the St. Petersburg State Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", doctors of maternity hospitals and medical organizations of St. Petersburg for ensuring continuity in neonatal screening.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширияева Т.Ю., Вагина Т.А., Нагаева Е.В., Чиклаева О.А., Шредер Е.В., Конюхова М.Б., Макрецкая Н.А., Шестопалова Е.А., Митькина В.Б. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз». Проблемы эндокринологии. 2022;68(2):90–103. DOI: 10.14341/probl12880.
2. Bialk E.R., Lasarev M.R., Held P.K. Wisconsin's screening algorithm for the identification of newborns with congenital adrenal hyperplasia. *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(3):33. DOI: 10.3390/ijns5030033.
3. Caiulo S., Corbetta C., Di Frenna M. et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism: the benefit of using differential TSH cutoffs in a 2-Screen program. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):e338–e349. DOI: 10.1210/clinem/dgaa789.
4. Di Dalmazi G., Carlucci M.A., Semeraro D. et al. A detailed analysis of the factors influencing neonatal TSH: results from a 6-year congenital hypothyroidism screening program. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:456. DOI: 10.3389/fendo.2020.00456.
5. Eshragh N., Doan L.V., Connelly K.J. et al. Outcome of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia at two time points. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(2):128–136. DOI: 10.1159/000508075.
6. Held P.K., Bird I.M., Heather N.L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: review of factors affecting screening accuracy. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(3):67. DOI: 10.3390/ijns6030067.
7. Klosinska M., Kaczynska A., Ben-Skowronek I. Congenital hypothyroidism in preterm newborns — the challenges of diagnostics and treatment: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:860862. DOI: 10.3389/fendo.2022.860862.
8. Pode-Shakked N., Blau A., Pode-Shakked B. et al. Combined gestational age- and birth weight-adjusted cutoffs for newborn screening of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3172–3180. DOI: 10.1210/jc.2018-02468.
9. Rose S.R., Wassner A.J., Wintergerst K.A. et al. Congenital hypothyroidism: screening and management. *Pediatrics*. 2023;151(1):e2022060419. DOI: 10.1542/peds.2022-060419.
10. Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043–4088. DOI: 10.1210/jc.2018-01865. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(1):39–40. DOI: 10.1210/jc.2018-02371.
11. Stroek K., Ruiter A., van der Linde A. et al. Second-tier testing for 21-hydroxylase deficiency in the Netherlands: a newborn screening pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):e4487–e4496. DOI: 10.1210/clinem/dgab464.
12. van Trotsenburg P., Stoupa A., Léger J. et al. Congenital hypothyroidism: a 2020–2021 consensus guidelines update—an endo-european reference network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31(3):387–419. DOI: 10.1089/thy.2020.0333.

REFERENCES

1. Peterkova V.A., Bezlepkin O.B., Shiryayeva T.Yu., Vadina T.A., Nagaeva E.V., Chikulaeva O.A., Shredner E.V., Konyukhova M.B., Makretskaya N.A., Shestopalova E.A., Mitkina V.B. Clinical recommendations "Congenital hypothyroidism". *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(2):90–103. (In Russian).
2. Bialk E.R., Lasarev M.R., Held P.K. Wisconsin's screening algorithm for the identification of newborns with congenital adrenal hyperplasia. *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(3):33. DOI: 10.3390/ijns5030033.
3. Caiulo S., Corbetta C., Di Frenna M. et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism: the benefit of using differential TSH cutoffs in a 2-Screen program. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):e338–e349. DOI: 10.1210/clinem/dgaa789.
4. Di Dalmazi G., Carlucci M.A., Semeraro D. et al. A detailed analysis of the factors influencing neonatal TSH: results from a 6-year congenital hypothyroidism screening program. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:456. DOI: 10.3389/fendo.2020.00456.

5. Eshragh N., Doan L.V., Connelly K.J. et al. Outcome of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia at two time points. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(2):128–136. DOI: 10.1159/000508075.
6. Held P.K., Bird I.M., Heather N.L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: review of factors affecting screening accuracy. *Int J Neonatal Screen.* 2020;6(3):67. DOI: 10.3390/ijns6030067.
7. Klosinska M., Kaczynska A., Ben-Skowronek I. Congenital hypothyroidism in preterm newborns — the challenges of diagnostics and treatment: a review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:860862. DOI: 10.3389/fendo.2022.860862.
8. Pode-Shakked N., Blau A., Pode-Shakked B. et al. Combined gestational age- and birth weight-adjusted cutoffs for newborn screening of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(8):3172–3180. DOI: 10.1210/jc.2018-02468.
9. Rose S.R., Wassner A.J., Wintergerst K.A. et al. Congenital hypothyroidism: screening and management. *Pediatrics.* 2023;151(1):e2022060419. DOI: 10.1542/peds.2022-060419.
10. Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043–4088. DOI: 10.1210/jc.2018-01865. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(1):39–40. DOI: 10.1210/jc.2018-02371.
11. Stroek K., Ruiter A., van der Linde A. et al. Second-tier testing for 21-hydroxylase deficiency in the Netherlands: a newborn screening pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):e4487–e4496. DOI: 10.1210/clinem/dgab464.
12. van Trotsenburg P., Stoupa A., Léger J. et al. Congenital hypothyroidism: a 2020–2021 consensus guidelines update—an endocrine reference network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid.* 2021;31(3):387–419. DOI: 10.1089/thy.2020.0333.

ОБ АВТОРАХ

Анастасия Викторовна Ершова, врач клинической лабораторной диагностики, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0007-3110-0046; eLibrary SPIN: 9758-4476; e-mail: ershovaa25@gmail.com

* **Мария Евгеньевна Туркунова**, канд. мед. наук, врач — детский эндокринолог, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)»; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, Тобольская ул., д. 5; ORCID: 0000-0001-5611-2026; eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

Анастасия Юрьевна Лобенская, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая биохимической лабораторией, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-6399-2962; eLibrary SPIN: 9631-2193; e-mail: lobenskaya@mail.ru

Валерия Валерьевна Малых, врач — детский эндокринолог, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-4808-7021; eLibrary SPIN: 5225-2955; e-mail: vinavimed@gmail.com

Анастасия Олеговна Вечкасова, врач-генетик, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-8775-9630; eLibrary SPIN: 2642-3514; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

Наталья Валерьевна Бучинская, канд. мед. наук, врач-генетик, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

AUTHORS' INFO

Anastasia V. Ershova, clinical laboratory diagnostics specialist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0007-3110-0046; eLibrary SPIN: 9758-4476; e-mail: ershovaa25@gmail.com

* **Mariia E. Turkunova**, MD, PhD, children endocrinologist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)"; address: 5 Tobolskaya str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-5611-2026; eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

Anastasia U. Lobenskaya, clinical laboratory diagnostics specialist, Head of the biochemical laboratory, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-6399-2962; eLibrary SPIN: 9631-2193; e-mail: lobenskaya@mail.ru

Valeria V. Malyh, children endocrinologist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-4808-7021; eLibrary SPIN: 5225-2955; e-mail: vinavimed@gmail.com

Anastasia V. Vechkasova, medical geneticist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-8775-9630; eLibrary SPIN: 2642-3514; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

Natalia V. Buchinskaya, MD, PhD, medical geneticist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Наталья Анатольевна Гладкова, врач-генетик, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9912-9538; e-mail: endnat@yandex.ru

Юлия Сергеевна Кошечкина, врач-генетик, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0440-9319; eLibrary SPIN: 1333-0802; e-mail: yulkoshevaya@gmail.com

Анна Аркадьевна Андраева, врач клинической лабораторной диагностики, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0098-4949; eLibrary SPIN: 4832-5677; e-mail: anya.and.94@mail.ru

Любовь Михайловна Рыбкина, врач клинической лабораторной диагностики, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0005-4519-0893; e-mail: 2947003r@rambler.ru

Ольга Сергеевна Берсенева, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии им. В.Г. Баранова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1544-1661; eLibrary SPIN: 6550-2139; e-mail: o.berseneva@mail.ru

Елена Андреевна Серебрякова, врач-генетик, заведующая консультативным отделением СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5602-0156; eLibrary SPIN: 9819-8823; e-mail: el.a.serebryakova@mail.ru

Александр Леонидович Коротеев, канд. мед. наук, главный врач, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1568-3217; eLibrary SPIN: 8702-6057; e-mail: alexkoroteev@mail.ru

Елена Борисовна Башнина, д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии им. В.Г. Баранова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-7063-1161; eLibrary SPIN: 5568-0690; e-mail: bashnina@mail.ru

Natalya A. Gladkova, medical geneticist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-9912-9538; e-mail: endnat@yandex.ru

Yuliya S. Koshevaya, medical geneticist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0440-9319; eLibrary SPIN: 1333-0802; e-mail: yulkoshevaya@gmail.com

Anna A. Andraeva, clinical laboratory diagnostics specialist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0098-4949; eLibrary SPIN: 4832-5677; e-mail: anya.and.94@mail.ru

Lyubov M. Rybkina, clinical laboratory diagnostics specialist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0005-4519-0893; e-mail: 2947003r@rambler.ru

Olga S. Berseneva, MD, PhD, Associate Professor Department of Endocrinology named after V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1544-1661; eLibrary SPIN: 6550-2139; e-mail: o.berseneva@mail.ru

Elena A. Serebryakova, medical geneticist, head of the department, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5602-0156; eLibrary SPIN: 9819-8823; e-mail: el.a.serebryakova@mail.ru

Alexander L. Koroteev, MD, PhD, Head of the Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1568-3217; eLibrary SPIN: 8702-6057; e-mail: alexkoroteev@mail.ru

Elena B. Bashnina, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor Department of Endocrinology named after V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-7063-1161; eLibrary SPIN: 5568-0690; e-mail: bashnina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author