

Н.И. Пенкина¹, Н.Н. Ермолаева², А.Д. Юдицкий¹, А.П. Продеус³

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКИ НА ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»
Минздрава Российской Федерации, г. Ижевск, Российская Федерация;
²БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница»
Минздрава Удмуртской Республики, г. Ижевск, Российская Федерация;
³ГБУЗ МО «Научно-исследовательский институт детства Минздрава
Московской области», Московская область, Российская Федерация

Резюме. *Цель исследования* – анализ результатов обследования детей Удмуртской Республики на первичные иммунодефициты (ПИД), определение групп риска, относящихся к «серой зоне» по данным расширенного неонатального скрининга. *Материалы и методы.* Диагностика врожденных дефектов иммунитета у детей Удмуртской Республики, проведенная в 2022-2024 гг., включала несколько этапов: в 2022 г. обследовано 43 ребенка, родившихся в 2019-2021 гг., с использованием сухих пятен крови, взятых в период новорожденности для неонатального скрининга; в 2023-2024 гг. – 219 детей группы риска на ПИД (совместно с Фондом Подсолнух); в 2023-2024 гг., в рамках расширенного неонатального скрининга – 24622 новорожденных (исследование в ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И.Кулакова» МЗ РФ); в 2024 г. – 12 недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ; в 2024 г. – 14530 новорожденных, родившихся в 2021 г., с использованием сухих пятен неонатального скрининга (исследование в ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П.Бочкова»). Для диагностики ПИД в сухих пятнах крови определяли ДНК TREC и KREC (набор для количественного определения ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции, ООО «АБВ-ТЕСТ», Россия). *Результаты.* Исследование показало целесообразность проведения всех этапов обследования детей на ПИД. На всех этапах исследований были диагностированы ПИД у детей групп риска, что позволило своевременно начать патогенетическую терапию. При проведении расширенного неонатального скрининга выявлена проблема «серой зоны», для которой характерно наличие показателей TREC и KREC выше установленного порогового значения (≥ 100 копий на 10^5 клеток), но ниже значений, указанных в инструкции производителем (TREC — 450 копий 10^5 клеток). Пациенты этой группы имеют высокий риск ранней реализации тяжелых заболеваний, развивающихся у детей с ПИД. Дети, отнесенные к этой категории, требуют повторного определения показателей TREC и KREC, динамического наблюдения педиатром, иммунологом и другими специалистами.

Ключевые слова: дети, первичные иммунодефициты, неонатальный скрининг, TREC, KREC

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Пенкина Надежда Ильинична

nad.penkina@yandex.ru

Дата поступления 24.04.2025

Образец цитирования: Пенкина Н.И., Ермолаева Н.Н., Юдицкий А.Д., Продеус А.П. Результаты обследования детей Удмуртской Республики на первичные иммунодефициты. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2025, Том 22, № 3, с. 270–278, DOI: 10.22138/2500-0918-2025-22-3-270-278

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой группу тяжелых генетически детерминированных заболеваний, вызванных необратимым нарушением того или иного звена иммунитета [1].

Частота ПИД имеет значительные различия, составляет от 1 на 10 тысяч до 1 на 50 тысяч новорожденных. В Российской Федерации по итогам расширенного неонатального скрининга (РНС) в 2023 г. частота составила 1:6872 новорожденных детей [2]. При большинстве ПИД клинические признаки заболевания проявляются в грудном и раннем возрасте. Признаки ПИД многообразны, в первую очередь это тяжело протекающие инфекции, аутоиммунные, онкологические заболевания [3]. Своевременно заподозрить и установить диагноз ПИД по клиническим проявлениям, рутинной лабораторной диагностике представляет сложности для практического врача [4]. Ранняя диагностика и своевременно начатая адекватная терапия ПИД позволяют во многих случаях полностью вылечить пациентов или добиться стабильного общего состояния и улучшения качества жизни больных детей. Проявления ПИД могут возникнуть в любом возрасте, в дальнейшем в зависимости от характера генетической поломки иметь различную степень тяжести течения [5, 6]. Основной проблемой в настоящее время является ранняя диагностика ПИД [7, 8]. Нередко диагноз устанавливают поздно, пациенты не получают нужного лечения, что ухудшает прогноз заболевания. Самый простой и доступный метод ранней диагностики таких заболеваний – массовое обследование новорожденных, или неонатальный скрининг. Тяжелые дефекты иммунной системы могут быть обнаружены с помощью количественного определения ДНК TREC и KREC (маркеров Т- и В-клеточного лимфопоэза, определяющего уровень наивных лимфоцитов). Проведение РНС в Российской Федерации начато в 2023 г. Новорожденным детям ДНК TREC и KREC определяется в образцах крови (сухие пятна) [9, 10]. При проведении РНС в регионах Российской Федерации выявлены пациенты, относящиеся по показателям TREC и KREC к «серой зоне». Значения показателей TREC и KREC у этих детей выше установленного порогового значения (≥ 100 копий на 10^5 клеток), но ниже референсного значения (TREC — 450 копий на 10^5 клеток, KREC — 250 копий на 10^5 клеток) по данным РНС. «Серая зона» включает детей, прошедших РНС, отнесенных к здоровым по результатам скрининга, однако имеющих высокий риск развития различных заболеваний. Эти дети нуждаются в повторном определении показателей TREC и KREC, динамическом наблюдении педиатром, аллергологом-иммунологом и другими специалистами в зависимости от клинических проявлений [11].

Цель работы – анализ результатов обследования детей Удмуртской Республики на первичные иммунодефициты, определение групп риска, относящихся к «серой зоне» по данным расширенного неонатального скрининга.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов обследования детей Удмуртской Республики на первичные иммунодефициты в 2022-2024 гг. Обследование детей республики на ПИД включало несколько этапов.

На первом этапе в 2022 г. ретроспективно обследовано 43 ребенка Удмуртской Республики, родившихся в 2019-2021 гг., на выявление ПИД. Использованы сухие пятна крови, взятые в период новорожденности, для обычного неонатального скрининга на 5 заболеваний (врожденный гипотиреоз, фенилкетонурия, врожденная дисфункция коры надпочечников, галактоземия, муковисцидоз). Это исследование организовано до начала расширенного неонатального скрининга (РНС) на ПИД. Обследованию подлежали дети часто и длительно болеющие, имевшие аллергические заболевания, умершие вне стационара на первом году жизни. Определяли ДНК молекул TREC и KREC в лаборатории БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница» МЗ УР, г. Ижевска.

Второй этап. В 2023 г., Министерством здравоохранения Удмуртской Республики принято решение (Распоряжение МЗ УР от 20.01.2023 г. №0068) об участии в пилотном проекте: «О проведении Пилотного проекта по селективному скринингу на выявление тяжелых форм врожденных ошибок иммунитета (первичного иммунодефицита) у детей, проживающих в Удмуртской Республике, методом количественного определения ДНК молекул TREC и KREC (маркеров Т- и В-клеточного лимфопоэза)» совместно с Фондом Подсолнух. В 2023-2024 гг. обследовано 219 детей Удмуртской Республики группы риска на ПИД. Определение ДНК молекул TREC и KREC проводилось из сухих пятен крови, взятых в период новорожденности для неонатального скрининга, в лаборатории БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница» МЗ УР, г. Ижевска.

Третий этап. В Российской Федерации РНС начат в 2023 г. В течение 2023-2024 гг. в Удмуртской Республике родилось 24712 детей, обследовано 24622 новорожденных детей (99,64%). Исследования

проводились в ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России. В рамках РНС за 2023-2024 гг. детей с ПИД не выявлено. Сведений о наличии результатов анализов, относящихся к «серой зоне» не получено.

Четвертый этап. В 2024 г. организовано дополнительное обследование на ПИД 12 недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела в лаборатории БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница» МЗ УР г. Ижевска из сухих пятен крови.

Пятый этап. В 2024 г. проведено пилотное ретроспективное обследование новорожденных детей на ПИД, родившихся в 2021 г. Для исследования использованы сохранившиеся сухие пятна крови, взятые на неонатальный скрининг. Анализ проводился в ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова», исследовано 14530 проб (в 2021 г. родилось 14750 новорожденных детей), что составило (98,5%).

Для диагностики ПИД в образцах крови (сухие пятна или венозная кровь) определяли ДНК TREC и KREC (набор реагентов для количественного определения ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, ООО «АБВ-ТЕСТ», Россия).

Результаты исследования, обсуждение

Первый этап. В 2022 году проведено доскрининговое исследование TREC и KREC из образцов крови «сухих пятен», взятых на неонатальный скрининг в 2019-2021 гг., 43 детям Удмуртской Республики. Всех пациентов разделили на 3 группы, в зависимости от основной патологии. У всех детей предполагались какие-либо заболевания иммунной системы.

В 1 группе исследование TREC и KREC проведено 5 детям, умершим в возрасте до 1 года с основным патологоанатомическим диагнозом: синдром внезапной смерти. Показатели TREC снижены у всех детей (значения в интервале от 33 до 105, среднее 64,2), KREC – значения в интервале от 230 до 673, среднее 321,6. Возраст смерти детей: до 1 месяца 2 ребенка (40%), в 2 месяца – 1 ребенок (20%), в 3 месяца – 1 ребенок (20%), в 4 месяца – 1 ребенок (20%). Все дети умерли вне стационара (на дому).

Во 2 группе исследование TREC и KREC проведено 25 детям, переносившим частые острые бронхо-легочные заболевания, находящимся в процессе обследования на первичный иммунодефицит. Показатели TREC были снижены у 22 детей (88%), в норме – у 3 детей (12%) (значения в интервале от 29 до 674, среднее 113,3), KREC – значения находились в интервале нормативных значений у 16% детей, снижены – у 16% детей, повышены – у 68% пациентов.

В 3 группе исследование TREC и KREC проведено 8 детям, с диагностированными аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия). Показатели TREC снижены у 62,5% детей, в норме – у 37,5%, KREC – значения находились в интервале нормативных значений у 12,5% детей, снижены у – 50% детей, повышены – у 37,5% пациентов.

Дети, умершие в возрасте до 1 года, с установленным диагнозом: синдром внезапной смерти, пациенты с частыми бронхо-легочными и аллергическими заболеваниями относятся к группе риска на наличие врожденных дефектов иммунитета. Детей с низкими значениями TREC и KREC направили к иммунологу. Различные нарушения иммунного статуса, при проведении дополнительного иммунологического обследования, выявлены у 17 детей. Диагноз ПИД установлен 4 детям, все пациенты в настоящее время получают заместительную терапию иммуноглобулином через фонд «Круг Добра».

Второй этап. В пилотный проект, проведенный совместно с Фондом Подсолнух, были включены дети с различными заболеваниями, отнесенными к группе риска на ПИД. В течение 2023-2024 гг. обследовано 219 детей. Выявлено 10 детей с показателями TREC и 3 ребенка – с KREC ниже референсных значений. Из группы с низкими TREC 1 ребенок умер в возрасте 8 суток, установлен диагноз: бактериальный сепсис. Недоношенность 27 недель. Одному ребенку установлен диагноз ПИД, заместительная терапия проводится через Фонд «Круг Добра». Дополнительное обследование 11 детей с предварительным диагнозом ПИД не подтвердило этой патологии. Дети наблюдаются врачами различного профиля – аллергологом-иммунологом, пульмонологом, гематологом, с различной соматической патологией.

Третий этап. Проведение РНС в Удмуртской Республике начато с 2023 г. В течение 2023-2024 гг. родилось 24712 детей, обследовано 24622 проб (99,64%). Анализ проведен в ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России. В рамках РНС в течение 2023-2024 гг. дети с

ПИД не выявлены. Данные о «серой зоне» в регионе не известны.

Четвертый этап. Учитывая результаты проведенного РНС за 2023-2024 гг., отсутствие выявленных детей с ПИД, принято решение провести селективный скрининг 12 новорожденным детям с ЭНМТ и ОНМТ, относящихся к группе высокого риска на врожденные дефекты иммунитета. Тестирование выявило у 1 ребенка низкие значения TREC. В настоящее время ребенку проводится иммунологическое обследование.

Пятый этап. Пилотное ретроспективное обследование детей на ПИД проведено в 2024 г., рожденных в 2021 г. (по соглашению между ФГБНУ «МГНЦ» имени академика Н.П. Бочкова и Минздравом Удмуртской Республики). Проведен анализ 14530 проб сухих пятен крови, взятых на неонатальный скрининг и хранившихся в медико-генетической консультации. В 2021 году на территории Удмуртской Республики родились 14750 новорожденных, обследовано 98,5% детей. Выявлено 14 детей с подозрением на врожденные ошибки иммунитета – показатели TREC и KREC, находились в «серой зоне». В дальнейшем проведено иммунологическое и молекулярно-генетическое обследование 10 детям. ПИД диагностирован у 3 пациентов (синдром Ди-Джорджи – у двоих детей, ПИД неуточненный – у одного ребенка). Один ребенок не обследован, т.к. выбыл из региона. Все дети имели клинические проявления иммунной недостаточности, переносили частые инфекционные заболевания, тяжело протекавшие, получавшие длительную антибактериальную терапию, иммунотерапию. Из 14 детей этой группы, у 3 пациентов показатели TREC и KREC относились к значениям «серой зоны», дети умерли. Из них, у первого ребенка диагностирован синдром Дауна, ВПС, умер в возрасте 3 месяцев, у второго – внутрижелудочковое кровоизлияние. Недоношенность 26 недель. Вторичный иммунодефицит, умер в возрасте 1,5 месяца, у третьего – бронхолегочная дисплазия. Недоношенность 26 недель. Вторичный иммунодефицит умер в возрасте 8,5 мес.

Численность детского населения в возрасте 0-17 лет в Удмуртской Республике в 2024 г. составляла 321 тыс. Показатель ПИД в Удмуртской Республике в 2024 г. 11,5 на 100 тысяч детского населения (табл. 1). В течение 2018-2024 гг. выявлено 63 ребенка с ПИД. Из них, умерло 7 детей (11,1%).

Таблица 1
Первичная и общая заболеваемость детей Удмуртской Республики первичными иммунодефицитами в 2018–2024 годах (на 100 тысяч детского населения)

Table 1
Primary and general morbidity of primary immunodeficiencies in children of the Udmurt Republic in 2018–2024 (per 100 thousand children)

Показатель	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Впервые диагностированный ПИД (абс.) Newly diagnosed primary immunodeficiency (abs.)	9	13	7	1	17	11	5
Первичная заболеваемость ПИД (на 100 тыс. детского населения) Primary morbidity of primary immunodeficiency (per 100 thousand children)	2,6	3,8	2,1	0,3	5,2	3,4	1,6
Всего детей с ПИД (абс.) Total number of children with primary immunodeficiency (abs.)	28	35	30	20	58	84	37
Общая заболеваемость ПИД (на 100 тыс. детского населения) General morbidity of primary immunodeficiency (per 100 thousand children)	8,2	10,3	8,9	5,9	17,8	16,2	11,5

Приводим клинический случай ребенка из группы риска на ПИД

Девочка от VI беременности, протекавшей на фоне вагинита, инфекции мочевых путей, анемии, пневмонии, миокардита, табакокурения, ожирения, перенесенного Lues. Мать лишена родительских прав на 3 старших детей. Роды IV, при сроке гестации 27 недель, путем операции кесарево сечение.

Оценка по шкале Апгар 2-4 балла. Масса тела при рождении 912 г., длина – 35 см. Состояние после рождения тяжелое. Первичная реанимация в родильном зале, начат мониторинг витальных функций. Обращали внимание гипертермия новорожденного до 39°C, атония, арефлексия. После санации ВДП, проведена интубация трахеи, начата ИВЛ, введен сурфактант. В полном анализе крови у новорожденного лейкоцитоз, нейтропения. Диагностирован бактериальный сепсис новорожденного (пневмония, энтероколит). Синдром дыхательного расстройства у новорожденного. ДНПН степени. Тяжелая асфиксия при рождении. Состояние крайне тяжелое, за счет выраженной дыхательной недостаточности, гемодинамических нарушений на фоне глубокой недоношенности и морфофункциональной незрелости, экстремально низкой массы тела и перенесенной тяжелой асфиксии при рождении. В отделении реанимации проводилась высокочастотная ИВЛ, дважды вводился сурфактант, неоднократно проведена трансфузия эритроцитарной взвеси, СЗП. При обследовании методом ПЦР выявлены цитомегаловирусная и уреоплазменная инфекции. Проводилась антибактериальная и противовирусная терапии. Вместе с тем, состояние прогрессивно ухудшалось, развились полиорганная недостаточность, перфоративный энтероколит. Ребенок умер в возрасте 8 суток.

Патологоанатомический диагноз: Бактериальный сепсис новорожденного: пневмония, язвенно-некротический энтероколит. Недоношенность 27 недель. Экстремально низкая масса тела. При гистологическом исследовании во многих некротизированных тканях подозрение на наличие аспергилл.

Результаты РНС на врожденные ошибки иммунитета – не выявили отрицательных значений показателей. Ретест, проведенный из сухих пятен крови, имел следующие значения: TREC – 252,0 копий на 10^5 лейкоцитов, KREC – 2346,6 копий на 10^5 лейкоцитов. Значения TREC относились к показателям «серой зоны» (100-449 копий на 10^5 лейкоцитов). У ребенка с экстремально низкой массой тела, с рано сформировавшимся сепсисом, с наличием кандидозного поражения многих органов, значений TREC, относящихся к «серой зоне», диагноз врожденного дефекта иммунитета при жизни не был установлен. Недоношенные новорожденные дети, рожденные от матерей с отягощенным течением беременности по инфекционным факторам, являются группой высокого риска на наличие врожденных ошибок иммунитета, подлежат ранней диагностике на эту патологию.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ показал целесообразность всех этапов диагностики ПИД у детей. Исследование на первом, этапе диагностики, до введения ПИД в программу РНС, способствовало диагностике ПИД у 4 детей, назначению заместительной терапии иммуноглобулином через фонд «Круг Добра». На втором этапе обследовано 219 детей группы риска на ПИД. Из них 10 детей имели показателями TREC и 3 ребенка – KREC ниже референсных значений. Одному ребенку установлен диагноз ПИД, заместительная терапия проводится через Фонд «Круг Добра», 1 ребенок умер от тяжелого инфекционного заболевания, у 10 пациентов врожденные ошибки иммунитета не подтверждены, диагностирована различная соматическая патология, проводится лечение. Третий этап с 2023 г., начало РНС. Детей с врожденными поломками иммунитета не выявлено, сведений о «серой зоне» не получено. На четвертом этапе был проведен селективный скрининг 12 новорожденным детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела, пациентов группы высокого риска на ПИД, выявлен 1 ребенок с низкими значениями TREC, ему проводится обследование. На пятом этапе проведено ретроспективное обследование детей, рожденных в 2021 г., до начала РНС, позволило выявить 14 детей, имевших значения TREC и KREC, относящихся к «серой зоне». Из них ПИД диагностирован 3 пациентам (синдром Ди-Джорджи – 2 ребенка, ПИД неуточненный – 1 ребенок). Приведенный клинический случай показал, что недоношенные дети являются группой высокого риска на наличие ПИД, по показателям TREC и KREC у ребенка он относился к «серой зоне». Первичная и общая заболеваемость ПИД в Удмуртской Республике ниже по сравнению Российской Федерацией. Приобретает значение дообследование детей, относящихся к «серой зоне» по показателям TREC и KREC, клиническим проявлениям, характерным для ПИД. Дети с показателями «серой зоны» подлежат своевременной диагностике и динамическому наблюдению по месту жительства у педиатров, аллергологов-иммунологов и других специалистов. Маршрутизация (постскрининговое сопровождение) детей с результатами показателей TREC и KREC, относящихся к «серой зоне» предусматривает проведение ретеста доношенному ребенку в возрасте до 1 месяца, недоношенному – в возрасте 37 недель ПКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Козлов И.Г., Продеус А.П., Корсунский А.А. Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения. Медицинская иммунология. 2017; 19(5): 505-512. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-505-512.
2. Воронин С.В., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В. и др. Расширенный неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: первые итоги и перспективы. Педиатрия. 2024; 103(1): 16-29. doi: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29.
3. Мизерницкий Ю.Л., Зорина И.Е., Рынгаченко Е.С. и др. Маски иммунодефицита: сложный диагностический случай синдрома Ниймеген. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2023; 68(6): 94-98.
4. Болков М. А., Тузанкина И. А., Шинвари Х. З., Черемохин Д. А. Классификация врождённых ошибок иммунитета человека, обновлённая экспертами комитета Международного союза иммунологических обществ в 2019 году. Российский иммунологический журнал. 2021; 24(1): 67–68. doi: 10.46235/1028-7221-975-TIR
5. Meyts I., Bousfiha A., Duff C., et al. Primary immunodeficiencies: a decade of progress and a promising future. Front Immunol. 2021; 18(11): 625753. doi: 10.3389/fimmu.2020.625753.
6. King J.R., Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. J Clin Immunol. 2018; 38(1): 56-66. doi: 10.1007/s10875-017-0455-x.
7. Пенкина Н.И., Ермолаева Н.Н., Кудлай Д.А., Продеус А.П. Ретроспективная диагностика иммунорегуляторных нарушений у детей, требующих диспансерного наблюдения. Врач. 2023; (5): 89-93. <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-05-16>
8. Гордукова М.А., Оскорбин И.П., Мишукова О.В., Зимин С.Б., Зиновьева Н.В., Давыдова Н.В., Смирнова А.С., Никитина И.А., Корсунский И.А., Филипенко М.Л., Продеус А.П. Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. Медицинская иммунология. 2015; 17(5): 467-478. doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-467-478
9. Shinwari K., Bolkov M., Tuzankina I.A., Chereshev V.A. Newborn Screening through TREC, TREC/KREC system for Primary Immunodeficiency with limitation of TREC/KREC. Comprehensive review. Anti-inflammatory & Anti-allergy Agents in Medicinal Chemistry. 2021; 20 (2): 132–149. doi: 10.2174/1871523019999200730171600.
10. Thakar M.S., Hintermeyer M.K., Gries M.G., Routes J.M., Verbsky J.W. A Practical Approach to Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Using the T Cell Receptor Excision Circle Assay. Front Immunol. 2017; 8: 1470. doi: 10.3389/fimmu.2017.01470.
11. Дерябина С.С., Тузанкина И.А., Черемохин Д.А. и др. Пилотный проект неонатального скрининга на первичные иммунодефициты в Свердловской области- от скрининга к диспансеризации. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102(3): 95-106.

Авторы

Пенкина Надежда Ильинична

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации

Доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии

nad.penkina@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4427-3900

Ижевск, Российская Федерация

Ермолаева Наталья Николаевна

БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики,

Заместитель главного врача по организационно-методической работе, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Удмуртской Республики по педиатрии

ermolaeva-rdkb@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-9463-7384

Ижевск, Российская Федерация

Юдицкий Антон Дмитриевич
ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации
Кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Удмуртской Республики по неонатологии
antonyud103ped@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-8547-8158
Ижевск, Российская Федерация

Продеус Андрей Петрович
ГБУЗ МО «Научно-исследовательский институт детства Минздрава Московской области»
Доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный детский аллерголог-иммунолог Минздрава Московской области
prodeus@mail.ru
ORCID ID 0000-0001-5435-1859
Московская область, Российская Федерация

N.I. Penkina¹, N.N. Ermolaeva², A.D. Yuditskiy¹, A.P. Prodeus³

RESULTS OF EXAMINATION OF CHILDREN OF THE UDMURT REPUBLIC FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

¹FSBEI of Higher Education «Izhevsk State Medical Academy»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russian Federation;

²BHI of the Udmurt Republic «Republican Children's Clinical Hospital»

of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russian Federation;

³State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region "Research Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region", Moscow Region, Russian Federation

Abstract. *The aim of the study* is to analyze the results of examination of children of the Udmurt Republic for primary immunodeficiencies, to determine patients of risk groups related to the "gray zone" according to the data of extended neonatal screening. **Materials and methods.** The examination of children of the Udmurt Republic for primary immunodeficiencies in 2022-2024 included several stages. In 2022, 43 children born in 2019-2021 were examined using dried blood spots taken in the neonatal period for neonatal screening. In 2023-2024, 219 children at risk were examined for PID (jointly with the Sunflower Foundation). During 2023-2024, 24, 622 newborns were examined as part of the expanded neonatal screening (the study was conducted at the Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation). In 2024, 12 premature infants with ELBW and VLBW were examined for PID. In 2024, 14,530 newborns born in 2021 were examined using dried blood spots of neonatal screening (the study was conducted at the N.P.Bochkov Research Center for Medical Genetics). To diagnose congenital immune errors, TREC and KREC DNA were determined in blood samples (dried spots or venous blood) (a reagent kit for the quantitative determination of TREC and KREC DNA by real-time polymerase chain reaction, ABV-TEST LLC, Russia). **Results.** The study showed the feasibility of conducting all stages of examining children for primary immunodeficiencies. At all stages of the research, primary immunodeficiencies were diagnosed in children at risk, which made it possible to start pathogenetic therapy in a timely manner. During the extended neonatal screening, a "gray zone" problem was identified, which is characterized by the presence of TREC and KREC values above the established threshold (≥ 100 copies per 10^5 cells), but below the reference value (TREC – 450 copies per 10^5 cells). Patients in this group have a high risk of early implementation of severe diseases developing in children with primary immunodeficiency. Children classified in this category require repeated determination of TREC and KREC values, dynamic observation by a pediatrician, immunologist and other specialists.

Keywords: children, primary immunodeficiencies, neonatal screening, TREC, KREC

There is no conflict of interest.

Contact information of the author responsible for correspondence:

Nadezhda I. Penkina

nad.penkina@yandex.ru

Received 24.04.2025

For citation: Penkina N.I., Ermolaeva N.N., Yuditskiy A.D., Prodeus A.P. Results of examination of children of the Udmurt Republic for primary immunodeficiencies. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2025, Vol. 22, no. 3, pp. 270–278. DOI: 10.22138/2500-0918-2025-22-3-270-278 (In Russ)

REFERENCES

1. Korsunsky I.A., Gordukova M.A., Kozlov I.G., Prodeus A.P., Korsunsky A.A. Clinical and epidemiological aspects of primary immunodeficiency states and their early detection. *Medical Immunology*. 2017; 19(5): 505-512. (in Russ)doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-505-512.
2. Voronin S.V., Zakharova E.Yu., Baidakova G.V. et al. Expanded neonatal screening for hereditary diseases in Russia: first results and prospects. *Pediatrics*. 2024; 103(1): 16-29. (in Russ)doi: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29.
3. Mizernitsky Yu.L., Zorina I.E., Ryngachenko E.S. et al. Masks of immunodeficiency: a complex diagnostic case of Nijmegen syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2023;68(6):94-98.
4. Bolkov M.A., Tuzankina I.A., Shinvari H.Z., Cheremokhin D.A. Classification of congenital errors of human immunity, updated by experts of the committee of the International Union of Immunological Societies in 2019. *Russian Journal of Immunology*. 2021; 24(1): 67–68. (in Russ)doi: 10.46235/1028-7221-975-TIR
5. Meyts I., Bousfiha A., Duff C., et al. Primary immunodeficiencies: a decade of progress and a promising future. *Front Immunol*. 2021; 18(11): 625753. doi:10.3389/fimmu.2020.625753.
6. King J.R., Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *J Clin Immunol*. 2018; 38(1): 56-66. doi:10.1007/s10875-017-0455-x.
7. Penkina N.I., Ermolaeva N.N., Kudlai D.A., Prodeus A.P. Retrospective diagnostics of immunoregulatory disorders in children requiring outpatient observation. *Doctor*. 2023; (5): 89-93. (in Russ)doi:10.29296/25877305-2023-05-16
8. Gordukova M.A., Oskorbin I.P., Mishukova O.V., Zimin S.B., Zinovieva N.V., Davydova N.V., Smirnova A.S., Nikitina I.A., Korsunsky I.A., Filipenko M.L., Prodeus A.P. Development of a reagent kit for the quantitative determination of TREC and KREC DNA molecules in whole blood and dried blood spots by multiplex real-time PCR. *Medical immunology*. 2015; 17(5): 467-478. (in Russ)doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-467-478
9. Shinwari K, Bolkov M, Tuzankina I.A., Chereshnev V.A. Newborn Screening through TREC, TREC/KREC system for Primary Immunodeficiency with limitation of TREC/KREC. *Comprehensive review. Anti-inflammatory & Anti-allergy Agents in Medicinal Chemistry*. 2021; 20 (2): 132–149. doi: 10.2174/1871523019999200730171600.
10. Thakar M.S., Hintermeyer M.K., Gries M.G., Routes J.M., Verbsky J.W. A Practical Approach to Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Using the T Cell Receptor Excision Circle Assay. *Front Immunol*. 2017; 8: 1470. doi: 10.3389/fimmu.2017.01470.
11. Deryabina S.S., Tuzankina I.A., Cheremokhin D.A. et al. Pilot project of neonatal screening for primary immunodeficiencies in the Sverdlovsk region - from screening to medical examination. *Pediatrics. Journal im. G.N.Speransky*. 2023;102(3):95-106.

Authors

Nadezhda I. Penkina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Izhevsk State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology

nad.penkina@yandex.ru
ORCIDID: 0000-0003-4427-3900
Izhevsk, Russian Federation

Natalya N. Ermolaeva
State Healthcare Institution of the Udmurt Republic “Republican Children’s Clinical Hospital” of the Ministry of Health of the Udmurt Republic
Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Chief Pediatrician of the Ministry of Health of the Udmurt Republic
ermolaeva-rdkb@mail.ru
ORCIDID:0000-0001-9463-7384
Izhevsk, Russian Federation

Anton D. Yuditsky
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Izhevsk State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation
MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Chief Specialist of the Ministry of Health of the Udmurt Republic in Neonatology
antonyud103ped@mail.ru
ORCIDID: 0000-0001-8547-8158
Izhevsk, Russian Federation

Andrey P. Prodeus
State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Research Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region”
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Pediatric Allergist-Immunologist of the Ministry of Health of the Moscow Region
prodeus@mail.ru
ORCIDID 0000-0001-5435-1859
Moscow Region, Russian Federation