

К вопросу о перспективах преконцепционного скрининга доноров гамет в эру расширенного неонатального скрининга

Амплеева М.А.¹, Ефимова И.Ю.¹, Мухина А.А.^{1,2}, Балинова Н.В.¹, Першин Д.Е.², Потапова И.В.³, Баирова Т.А.⁴, Астахова Т.А.⁴, Беяева Е.В.⁴, Самбялова А.Ю.⁴, Ершова О.А.⁴, Воронин С.В.¹, Щербина А.Ю.², Куцев С.И.¹, Марахонов А.В.¹

1 – ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д.1

2 – ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева
Минздрава России
119198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

3 – ГБУЗ Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница
664078, г. Иркутск, ул. Микрорайон Юбилейный, д. 100

4 – ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16

С января 2023 г. на территории Российской Федерации проводится расширенный неонатальный скрининг (РНС), включающий в себя определение маркеров TREC/KREC, которые позволяют заподозрить в первую очередь тяжелую комбинированную иммунную недостаточность (ТКИН) и агаммаглобулинемию (АГГ) до развития тяжелых инфекционных осложнений. В ходе РНС выявлен мальчик с уровнем KREC равным 0 копий/10⁵ клеток и выраженным снижением числа В-лимфоцитов. При полноэкзомном секвенировании выявлен ранее описанный патогенный вариант в гене *BTK* в гемизиготной форме, что в совокупности подтвердило наличие у ребенка Х-сцепленной агаммаглобулинемии, тип 1. Ребенок родился в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий с использованием донорской яйцеклетки. С учетом развития генетических технологий применение преконцепционного скрининга в отношении доноров гамет может явиться разумной перспективой, для оценки возможности внедрения которой потребуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, первичные иммунодефициты, донорская яйцеклетка, преконцепционный скрининг.

Для цитирования: Амплеева М.А., Ефимова И.Ю., Мухина А.А., Балинова Н.В., Першин Д.Е., Потапова И.В., Баирова Т.А., Астахова Т.А., Беяева Е.В., Самбялова А.Ю., Ершова О.А., Воронин С.В., Щербина А.Ю., Куцев С.И., Марахонов А.В. К вопросу о перспективах преконцепционного скрининга доноров гамет в эру расширенного неонатального скрининга. *Медицинская генетика* 2025; 24(5): 45-48.

Автор для корреспонденции: Амплеева М.А.; e-mail: masha.ampleeva@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для ФГБНУ «МГНЦ».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.05.2025

Принята: 10.06.2025

On the question of perspectives of preconception screening of gamete donors in the era of expanded neonatal

Ampleeva M.A.¹, Efimova I.Yu.¹, Mukhina A.A.^{1,2}, Balinova N.V.¹, Pershin D.E.², Potapova I.V.³, Bairova T.A.⁴, Astahova T.A.⁴, Belyaeva E.V.⁴, Sambyalova A.Yu.⁴, Ershova O.A.⁴, Voronin S.V.¹, Shcherbina A.², Kutsev S.I.¹, Marakhonov A.V.¹

1 – Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechie st., Moscow, 115522, Russian Federation

2 – Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
1, Samory Mashela st., Moscow, 117198, Russian Federation

3 – Irkutsk regional clinical hospital, winner of the «Mark of the Honor» award
100, Yubileiny, Irkutsk, 664078, Russian Federation

4 – Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
16, Timiryazeva st., Irkutsk, 664003, Russian Federation

Since January 2023 expanded neonatal screening (ENS) has been carried out in the Russian Federation, including the determination of TREC/KREC markers, which allow one to suspect primarily severe combined immunodeficiency (SCID) and agammaglobulinemia (AGG) before the development of severe infectious complications. Screening revealed a boy with a decrease in KREC to 0 copies/10⁵ cells and a marked decrease in the number of B-lymphocytes. Whole exome sequencing revealed a hemizygous pathogenic variant in the *BTK* gene, which was previously described in patient with X-linked agammaglobulinemia, type 1. The child was born as a result of in vitro fertilization using donor oocyte. Given the development of genetic technologies, the introduction of preconception screening for gamete donors is a reasonable prospect which however requires further investigation.

Keywords: neonatal screening, primary immunodeficiencies, donor egg, preconception screening.

For citation: Ampleeva M.A., Efimova I.Yu., Mukhina A.A., Balinova N.V., Pershin D.E., Potapova I.V., Bairova T.A., Astahova T.A., Belyaeva E.V., Sambyalova A.Yu., Ershova O.A., Voronin S.V., Shcherbina A., Kutsev S.I., Marakhonov A.V. On the question of perspectives of preconception screening of gamete donors in the era of expanded neonatal. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(5): 45-48. (In Russian).

Corresponding author: Ampleeva M.A.; e-mail: masha.ampleeva@gmail.com

Funding. This study was supported by the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Research Centre for Medical Genetics.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 29.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Введение

Неонатальный скрининг — массовое обследование новорожденных на наследственные заболевания, раннее выявление которых может привести к назначению таргетной терапии, изменить течение заболевания, предотвратить негативные последствия генетической патологии и последующую инвалидизацию. С января 2023 г. на территории Российской Федерации (РФ) проводится расширенный неонатальный скрининг (РНС), включающий в себя определение маркеров TREC/KREC [1,2]. TREC (эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора) и KREC (рекомбинационные кольца каппа-делеционного элемента) являются маркерами Т- и В-лимфопоэза, соответственно [2,3], а их снижение позволяет в первую очередь заподозрить тяжелую комбинированную иммунную недостаточность (ТКИН), другие формы Т-клеточных иммунодефицитов и агаммаглобулинемию (АГГ) до развития тяжелых инфекционных осложнений.

Неонатальный скрининг состоит из двух этапов: выявление группы риска и подтверждающая диагностика [1]. Современная генетическая диагностика позволяет установить точную причину заболевания — конкретный генетический вариант, который привел к наследственному заболеванию. Второй этап скрининга на первичные иммунодефициты, при необходимости, включает полноэкзомное секвенирование и установление точного молекулярно-генетического диагноза. Следует помнить, что обследование пациента не заканчивается выявлением генетического заболевания и позволяет осуществить медико-генетическое консультирование семьи. Особого внимания заслуживают случаи, когда обследование ребенка и родителей разобщено — например, при использовании донорского материала при планировании беременности.

Цель исследования: описать клинический случай ребенка, родившегося в результате применения ЭКО с донорским материалом.

Пациенты и методы

Представляем вашему вниманию случай младенца 1 месяца, мужского пола, рожденного от 2-й беременности, роды 1, матери 34 года, отцу 37 лет. Беременность состоялась с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с применением донорской яйцеклетки (донору 26 лет), в связи с тем, что первая беременность закончилась выкидышем на сроке 5 недель. Беременность протекала с угрозой отслойки плаценты в 6 недель, УЗИ скрининги без патологии. Роды путем кесарева сечения на сроке 39 недель, вес 3700 г, рост 53 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Раннее развитие в соответствии с возрастными нормами.

Результаты

При проведении РНС у младенца выявлено снижение KREC до 0 копий/ 10^5 клеток. В ходе подтверждающей диагностики подтверждено снижение KREC при нормальных значениях TREC. При иммунофенотипировании лимфоцитов периферической крови (ИФТ) в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» методом проточной цитометрии выявлено полное отсутствие В-лимфоцитов (0 кл/мкл). Кровь ребенка направлена на полноэкзомное секвенирование для уточнения диагноза. Выявлен однократно описанный ранее как патогенный (HGMD_ID CS2024204) вариант нуклеотидной последовательности в гене *BTX* (chrX:101357584C>G) в гемизиготном состоянии, приводящий к нарушению сайта сплайсинга (NM_000061.2:c.1103-1G>C). Выявленный вариант не зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD v3.1.2. Предсказательные алгоритмы расценивают данный вариант как повреждающий паттерн сплайсинга. Варианты в гене *BTX* описаны, в частности, у пациентов с X-сцепленной АГГ, тип 1 (OMIM: 300755). По совокупности сведений данный вариант был расценен как патогенный, у пациента подтвержден диагноз X-АГГ.

Учитывая X-сцепленный тип наследования заболевания, вариант мог быть унаследован только от донора яйцеклетки либо возникнуть *de novo* (рис. 1). В связи с тем, что для зачатия ребенка использованы ВРТ точно установить, является ли вариант унаследованным от донора, либо возник *de novo*, затруднительно. Однако, с учетом возможности феномена гонадного мозаицизма [4], риск рождения ребенка с той же патологией сохранится в последующих беременностях даже в случае, если в крови донора вариант выявлен не будет, поэтому важно не использовать материал того же донора вне зависимости от выявления у нее варианта.

Обсуждение

Согласно приказу Минздрава России от 31.07.2020 N 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», донорами ооцитов могут стать женщины в возрасте 18–35 лет, физически и психически здоровые и прошедшие медико-генетическое консультирование. Из обязательных генетических видов обследования в приказе указано только кариотипирование.

В эру современных технологий высокопроизводительного секвенирования (NGS, next generation sequencing) можно рассмотреть возможность расширения обследования доноров гамет на носительство моногенных заболеваний в рамках прекоцепционного скрининга [5], что становится еще более актуальной задачей в связи с тем, что от донора гамет в среднем рождается больше детей, чем суммарный коэффициент рождаемости в популяции [6,7]. Прекоцепционный скрининг позволяет рассчитать риски рождения детей с моногенными заболеваниями у конкретной пары, в том числе с учетом использования донорского материала [8].

Дополнительными обследованиями доноров гамет могут стать:

- тестирование на частые патогенные генетические варианты (в том числе приводящие к развитию частых наследственных заболеваний);
- обследование на основе NGS панелей, включающих гены, ассоциированные с аутосомно-рецессивными и X-сцепленными заболеваниями и высокой частотой носительства патогенных и вероятно-патогенных вариантов [9];
- исследования на основе полноэкзомного либо полногеномного секвенирования, которые позволя-

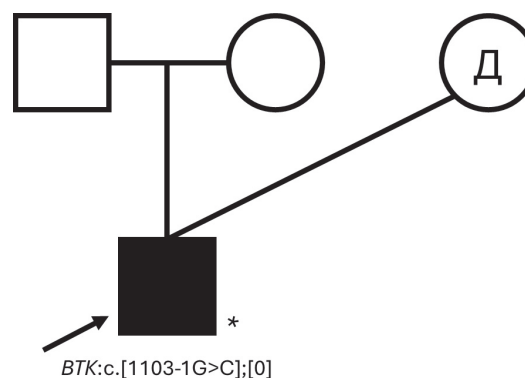


Рис. 1. Родословная ребенка с X-сцепленной агаммаглобулинемией, выявленного при скрининге на ПИД.

Fig. 1. Pedigree of a child with X-linked agammaglobulinemia identified during PID screening.

ют выявлять носительство редких наследственных заболеваний.

В настоящее время в большинстве случаев использования донорского материала подобного развернутого генетического обследования не проводится, поэтому вероятно повторение описанной в настоящей статье ситуации. В таком случае возникает этическая дилемма. С одной стороны, имеет место сложность передачи информации от центра, проводящего обследование новорожденных, в учреждения (в том числе коммерческие клиники), осуществляющие ВРТ, в частности, вследствие анонимности донорства и отсутствия согласия донора на проведение данного вида генетического обследования. С другой стороны, информация о носительстве патогенного варианта донором в данном случае может предотвратить рождение других больных детей, в том числе и в семье самого донора. Таким образом, порядок действия в таких сложных случаях заслуживает дополнительной регламентации.

Безусловно, целесообразность внедрения прекоцепционного скрининга для доноров гамет должна быть определена не только с учетом медицинской обоснованности, но и по результатам проведения оценки медико-экономической эффективности.

Заключение

Внедрение прекоцепционного скрининга в отношении доноров гамет могло бы снизить риск рождения больных детей при использовании вспомогательных репродуктивных технологий.

Литература

1. Воронин С.В., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В. и др. Расширенный неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: первые итоги и перспективы. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2024;103(1):16–29.
2. Marakhonov A.V., Efimova I.Y., Mukhina A.A. et al. Newborn Screening for Severe T and B Cell Lymphopenia Using TREC/KREC Detection: A Large-Scale Pilot Study of 202,908 Newborns. *J Clin Immunol*. 2024;44(4):93.
3. Kwok J.S.Y., Cheung S.K.F., Ho J.C.Y. et al. Establishing simultaneous T cell receptor excision circles (TREC) and K-deleting recombination excision circles (KREC) quantification assays and laboratory reference intervals in healthy individuals of different age groups in Hong Kong. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1411.
4. Lee M., Lui A.C.Y., Chan J.C.K. et al. Revealing parental mosaicism: the hidden answer to the recurrence of apparent de novo variants. *Hum Genomics*. 2023;17(1):91.
5. Глотов А.С., Насыхова Ю.А., Двойнова Н.М. и др. Перспективы прекоцепционного генетического скрининга на этапе планирования беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2023;72(6):173–192.
6. Janssens P.M., Nap A.W., Bancsi L.F. Reconsidering the number of offspring per gamete donor in the Dutch open-identity system. *Hum Fertil (Camb)*. 2011;14(2):106–14.
7. Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). Суммарный коэффициент рождаемости [интернет]. Доступно по ссылке: <https://fedstat.ru/indicator/31517> (дата доступа — 10.03.2025 г.).
8. Bayefsky M.J., Keefe D.L., Caplan A.K. Determining the right «dose» of genetic testing for gamete donors. *Fertil Steril*. 2023;120(5):1042–1047.
9. Gregg A.R., Aarabi M., Klugman S et al. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). 2021;23(10):1793–1806.

References

1. Voronin S.V., Zakharova E.Yu., Baydakova G.V., et al. Rasshirennyy neonatal'nyy skринing na nasledstvennyye zaboлевaniya v Rossii: pervyye itogi i perspektivy [Advanced neonatal screening for hereditary diseases in Russia: first results and future prospects]. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics n.a. G.N. Speransky]. 2024; 103 (1): 16–29. (In Russ.)
2. Marakhonov A.V., Efimova I.Y., Mukhina A.A. et al. Newborn Screening for Severe T and B Cell Lymphopenia Using TREC/KREC Detection: A Large-Scale Pilot Study of 202,908 Newborns. *J Clin Immunol*. 2024;44(4):93.
3. Kwok J.S.Y., Cheung S.K.F., Ho J.C.Y. et al. Establishing simultaneous T cell receptor excision circles (TREC) and K-deleting recombination excision circles (KREC) quantification assays and laboratory reference intervals in healthy individuals of different age groups in Hong Kong. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1411.
4. Lee M., Lui A.C.Y., Chan J.C.K. et al. Revealing parental mosaicism: the hidden answer to the recurrence of apparent de novo variants. *Hum Genomics*. 2023;17(1):91.
5. Glotov A.S., Nasykhova Y.A., Dvoynova N.M., et al. Perspektivy prekontseptsionnogo geneticheskogo skринinga na etape planirovaniya beremennosti [Prospects for preconception genetic screening at the pregnancy planning stage]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of obstetrics and women's diseases]. 2023;72(6):173–192. (In Russ.)
6. Janssens P.M., Nap A.W., Bancsi L.F. Reconsidering the number of offspring per gamete donor in the Dutch open-identity system. *Hum Fertil (Camb)*. 2011;14(2):106–14.
7. Yedinaya mezhvedomstvennaya informatsionno-statisticheskaya sistema (YEMISS). Summarnyy koeffitsiyent rozhdayemosti [internet]. Dostupno po ssylke: <https://fedstat.ru/indicator/31517> [Unified Interdepartmental Information and Statistical System. Total Fertility Rate [Internet]. Available at: <https://fedstat.ru/indicator/31517>] (access date: 10.03.2025). (In Russ.)
8. Bayefsky M.J., Keefe D.L., Caplan A.K. Determining the right «dose» of genetic testing for gamete donors. *Fertil Steril*. 2023;120(5):1042–1047.
9. Gregg A.R., Aarabi M., Klugman S et al. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). 2021;23(10):1793–1806.