Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БАЧИЕВА ЛЕЙЛА ИБРАГИМОВНА

ЗНАЧЕНИЕ TREC/KREC КАК МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ИММУНИТЕТА И ВТОРИЧНЫХ ЛИМФОПЕНИЙ У ДЕТЕЙ

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Барычева Людмила Юрьевна

Ставрополь – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Врожденные дефекты иммунитета (ВДИ) – группа гетерогенных, генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся повышенной восприимчивостью к инфекциям, злокачественным новообразованиям, лимфопролиферативным аутоиммунным/ аутовоспалительным и аллергическим расстройствам [24, 30, 32, 33]. Распространенность ВДИ в мире колеблется от 1,5 до 18,8 на 100 000 жителей и определяется этническими особенностями, культурой кровнородственных браков, уровнем развития медицины и социально-экономическими условиями в стране [15, 17, 21, 143].

Благодаря достижениям в области секвенирования генома, оптимизации методов клеточной и геномной терапии, выживаемость пациентов с врожденными иммунодефицитами существенно возросла [21, 24, 30, 261]. При этом эффективность лечения зависит от скорости установления диагноза. Ранняя диагностика существенно улучшает исходы, повышает показатели выживаемости и качества жизни, снижает нагрузку на здравоохранение [1, 5, 12, 13]. Поздняя верификация диагноза приводит к развитию рецидивирующих инфекций, тяжелых осложнений и преждевременной гибели пациентов [2, 9, 15, 25].

Целесообразность неонатального скрининга на тяжелую комбинированную иммунную недостаточность (ТКИН) признана медицинским сообществом большинства стран, показана его экономическая эффективность [43, 130, 286]. В качестве маркеров ВДИ определяют кольца эксцизии Т- (TREC) и В-лимфоцитов (KREC) в сухих пятнах крови новорожденных [4, 7, 11, 12, 261, 298].

Согласно международным данным, в рамках расширенного неонатального скрининга (РНС) удается диагностировать не только ТКИН, но

и другие врожденные дефекты иммунитета – иммунокостные дисплазии, синдромы Луи-Бар [29, 61, 62], Ниймеген [28, 85, 87, 207], Якобсена [85, 256, 289], Мак-Кьюсик [37, 39, 79], делеции 22q11.2 [47, 217, 274], дефекты генов *BCL11B*, *EPG5*, *DIAPH1* [12, 143], наследственные агаммаглобулинемии [78, 298]. На больших когортах новорожденных показано, что уровень TREC и/или KREC может снижаться и при вторичных лимфопениях, не связанных с ВДИ, в том числе у недоношенных, младенцев с аномалиями сердца и сосудов, желудочно-кишечного тракта, при неонатальном лейкозе [34, 35, 185, 267]. Однако прогностическая значимость этого снижения изучена недостаточно [49, 234, 250].

Несмотря на успешное внедрение неонатального скрининга в практику более 40 стран мира, стратегии скрининга не до конца определены, обсуждаются пороговые значения TREC/KREC, а также алгоритмы последующего наблюдения за новорожденными с аномальными показателями [10, 76, 167, 189]. Большое значение имеет анализ РНС в отдельных странах и регионах с оценкой распространенности и структуры ВДИ, числа ложноположительных результатов и совпадений с молекулярно-генетическим диагнозом [11, 12, 192].

Принимая во внимание существующие сложности лабораторной верификациии первичных иммунодефицитов, целесообразным является определение чувствительности и специфичности метода TREC/KREC для скрининговой диагностики ВДИ у более старших детей в отделениях многопрофильного стационара.

Степень разработанности темы исследования

Неонатальный скрининг является уникальным методом диагностики Т- и В-клеточных лимфопений до развития тяжелых инфекций и важным инструментом формирования национальных регистров первичных иммунодефицитов [10, 187, 189]. Уроки неонатального скрининга в мире

свидетельствуют о том, что комбинированные ИДС встречаются чаще, чем предполагалось ранее [116, 196], а ряд синдромальных иммунодефицитов сопровождаются выраженной Т-клеточной лимфопенией [45, 93, 194]. В единичных исследованиях установлено, что вторичные лимфопении встречаются в 3 раза чаще, чем ВДИ и могут приводить к летальному исходу [43, 56, 101, 124].

В рамках пилотных проектов показана эффективность скрининга новорожденных на ВДИ в отдельных регионах Российской Федерации [11, 17, 21]. С первого января 2023 года в России стартовал расширенный неонатальный скрининг на 36 заболеваний, в число которых вошли врожденные дефекты иммунитета, однако оценка его региональных результатов еще не осуществлена [18, 19]. Не изучена структура наследственно обусловленных и вторичных Т- и В-клеточных лимфопений по данным РНС в Ставропольском крае, а также возможности использования анализа TREC/KREC для прогнозирования инфекционных осложнений у недоношенных новорожденных и младенцев с врожденными пороками развития.

По данным ряда исследовательских центров, анализ TREC/KREC может быть эффективным для диагностики ВДИ в поликлиниках и стационарах у пациентов, имеющих настораживающие признаки первичных иммунодефицитов [26, 29, 143]. Продемонстрированы профили TREC/KREC при комбинированых [43, 56, 101, 195] и синдромальных ИДС [29, 44, 97, 217], а также дефектах антителообразования [78, 298]. Однако диагностическая ценность метода TREC/KREC для верификации отдельных нозологий ВДИ на сегодняшний день окончательно не определена [6, 20, 233, 265, 290].

Цель исследования: повышение эффективности диагностики врожденных дефектов иммунитета у детей с помощью количественного определения TREC и KREC.

Задачи исследования:

1. Определить распространенность, клинические особенности и молекулярно-генетическую структуру врожденных дефектов иммунитета и вторичных лимфопений, по данным расширенного неонатального скрининга в Ставропольском крае.

2. Оценить уровень колец эксцизии Т-клеточного рецептора (TREC) и рекомбинационных колец В-клеточного рецептора (KREC) у детей из групп риска (недоношенные новорожденные, младенцы с пороками сердца и желудочно-кишечного тракта).

3. Провести сравнительный анализ TREC и KREC у детей с врожденными дефектами иммунитета в регистре первичных иммунодефицитов Ставропольского края.

4. Установить наличие взаимосвязей показателей TREC и KREC с данными иммунофенотипирования у детей с врожденными дефектами иммунитета.

5. Определить прогностическую ценность определения колец эксцизии Т-клеточного и рекомбинационных колец В-клеточного рецептора у детей с первичными иммунодефицитами.

Научная новизна исследования

Впервые осуществлен анализ данных расширенного неонатального скрининга новорожденных Ставропольского края на первичные иммунодефициты. Впервые показано, что доля врожденных дефектов иммунитета у пациентов с аномальными показателями TREC/KREC составляет 35,7%, вторичных лимфопений – 64,3%.

Впервые установлено, что частота первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае достигает 1 на 7266 новорожденных.

Впервые выявлено, что среди детей с вторичными лимфопениями преобладают недоношенные (66,7%), госпитализированные в отделение

реанимации и интенсивной терапии (88,9%), развившие системные инфекции неонатального периода (66,7%).

Впервые показано снижение медианы показателей TREC/KREC у недоношенных новорожденных, а также младенцев с пороками развития сердца и желудочно-кишечного тракта, вошедших в программу регионального скрининга Ставропольского края.

Впервые выполнена оценка показателей TREC/KREC у больных с генетически верифицированным диагнозом врожденных дефектов иммунитета в регистре Ставропольского края.

Впервые зарегистрировано значительное снижение медианы показателей TREC/KREC при комбинированных и синдромальных иммунодефицитах, KREC – нарушениях антителообразования. Впервые установлено, что низкие показатели TREC коррелируют с данными иммунофенотипирования.

Впервые доказано, что уровень TREC имеют высокую предсказательную ценность для диагностики тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, синдромальных иммунодефицитов, KREC – для дефектов антителообразования.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Анализ результатов неонатального скрининга имеет практическое значение для врачей-иммунологов, генетиков и педиатров. Представленные в работе данные о скринговой и подтверждающей диагностике первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае, включая ретесты, иммунофенотипирование, молекулярно-генетические исследования могут использоваться для интерпертации результатов популяционного скрининга в других регионах.

Определение нозологической структуры врожденных дефектов иммунитета в Ставропольском крае по результатам неонатального скрининга

имеет значение для эпидемиологической характеристики этих генетически детерминированных заболеваний, а также формирования регионального и национального регистров ВДИ.

Представленные в исследовании сведения о преобладании среди аномальных TREC/KREC не связанных с ВДИ лимфопений, выявленных у недоношенных новорожденных, младенцев с пороками развития, тяжелыми поражениями ЦНС имеют значение для врачей-неонатологов и могут использоваться для определения тактики лечения.

Полученные в работе данные о пороговом значении показателей KREC, повышающем риск развития тяжелых инфекций и госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, могут применяться в практике врачей неонатологов и реаниматологов для назначения иммунозаместительной терапии.

Проведенный в диссертационном исследовании анализ на когорте пациентов с ВДИ в регистре СК, свидетельствующий об эффективности метода TREC/KREC, является теоретической предпосылкой для его применения при постнатальной верификации ВДИ.

Подтвержденные в работе данные о высокой эффективности метода TREC/KREC для верификации тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, иммунодефицитов с синдромальными проявлениями, а также дефектов антителообразования, позволяют рекомендовать его в качестве скринингового у детей разного возраста с настораживающими признаками ВДИ в отделениях многопрофильного стационара.

Использование установленных пороговых значений количества копий TREC/KREC позволят улучшить диагностику тяжелого комбинированного иммунодефицита, синдромальных ИДС, атаксии-телеангиэктазии, синдрома ДиДжорджи, дефектов синтеза антител на этапе раннего диагностического скрининга.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры иммунологии с курсом ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в дизайне ретроспективного когортного исследования, обора клинических случаев, а также исследования «случай-контроль» с применением клинических, эпидемиологических, инструментальных методов, а также методов полимеразной цепной реакции, проточной цитофлуориметрии, молекулярно-генетических и статистических методов.

Объект исследования – новорожденные дети с аномальными показателями колец эксцизии генов Т- и В-клеточных рецепторов по данным расширенного неонатального скрининга на территории Ставропольского края, младенцы с пороками сердца и желудочно-кишечного тракта, а также недоношенные дети, госпитализированные в отделения ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1» и ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» г. Ставрополя; пациенты с врожденными дефектами иммунитета, зарегистрированные в регистре первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае.

Предмет исследования – кольца эксцизии генов Т- и В- клеточных рецепторов в сухих пятнах крови неонатального скрининга у новорожденных детей, пациентов с врожденными пороками развития и недоношенных детей, больных с диагностированными врожденными дефектами иммунитета.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 113 от 17.11.2022 г.). Клиническое, инструментальное и лабораторное обследование детей выполнялось на базе ГБУЗ СК «КДКБ», ГБУЗ СК «СККПЦ №1» (Ставрополь), НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева (Москва). Мультиплексный анализ TREC/KREC в рамках неонатального

скрининга осуществлялся на базе референсной лаборатории ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» (Краснодар), ретест, а также молекулярно-генетическое исследование в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва), исследование фенотипа лимфоцитов в иммунологической лаборатории НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. По данным неонатального скрининга, частота встречаемости врожденных дефектов иммунитета среди новорожденных достигает 0,01% (1:7265), вторичных лимфопений – 0,03% (1:4036). В молекулярно-генетической спектре заболеваний определяются дефекты генов *IL2RG, ATM, NBN, RMRP, IGLL1*.

2. В структуре причин вторичных лимфопений преобладают недоношенность (66,7%) и пороки развития (22,2%) с уровнем летальности 33,3%.

3. У детей групп риска (недоношенные, новорожденные с пороками развития сердца, желудочно-кишечного такта) отмечаются низкие уровни колец эксцизии Т-клеточного рецептора (TREC) и рекомбинационных колец В-клеточного рецептора (KREC), что может предрасполагать к развитию инфекционных осложнений.

4. Показатели TREC имеют высокую предсказательную ценность для верификации тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, синдромальных иммунных дефектов, микроделеции 22q11.2, атаксии-телеангиэктазии, число копий KREC – синдромальных иммунодефицитов, а также нарушений антителообразования. Они могут использоваться для диагностики врожденных дефектов иммунитета в отделениях многопрофильного стационара.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным объемом выборки, использованием современных лабораторных методов, воспроизводимостью результатов исследований, применением компьютерных программ статистического анализа полученных данных. Представленные в диссертационном исследовании данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований, опубликованных в отечественной и зарубежной научной литературе.

Публикации и апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международном молодежном форуме, посвященном 85-летию СтГМУ «Неделя науки 2023» (Ставрополь, 2023), международном молодежном форуме «Наука без границ» (Ставрополь, 2024), IV международной научной конференции «Современные проблемы клеточной инженерии, иммунологии и аллергологии» (Минск, 2024), межкафедральной конференции кафедр иммунологии с курсом ДПО, факультетской педиатрии, госпитальной педиатрии, детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ставрополь, 2025).

По материалам опубликовано 10 работ, из них 6 статей – в журналах из перечня ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Практическое использование результатов исследования

Результаты диссертационного исследовании внедрены в практику работы отделений ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», ГБУЗ

СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1», включены в лекционный курс и используются на практических занятиях на кафедрах факультетской педиатрии, иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет».

Личное участие автора в получение научных результатов

Диссертант принимал участие в выборе темы и разработке дизайна исследования, анализе данных неонатального скрининга, внесенных в электронную базу ВИМИС «АКиНЕО», отборе недоношенных новорожденных, младенцев с пороками сердца, желудочно-кишечного тракта, пациентов с генетически-подтвержденным диагнозом врожденных дефектов иммунитета, их клиническом наблюдении, анализе данных медицинской документации, регистрации количества копий TREC/KREC, оценке исходов заболевания. Диссертантом самостоятельно осуществлен анализ и трактовка полученных данных, написан текст диссертации и автореферата.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1, 3.

ГЛАВА 1. СКРИНИНГОВАЯ ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ИММУНИТЕТА. КЛИНИЧЕСКИЕ ДОСТИЖЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Скрининг новорожденных на тяжелую комбинированную иммунную недостаточность и наследственные агаммаглобулинемии в мире

Неонатальный скрининг новорожденных позволяет выявить младенцев с рядом тяжелых заболеваний на доклинической стадии, когда ранняя диагностика и своевременно начатая терапия предотвращают серьезные последствия. В 1963 году R. Guthrie и A. Susi начали массовый неонатальный скрининг на фенилкетонурию [135], а пять лет спустя Дж. М. Уилсон и Ф. Юнгнер определили критерии включения заболевания в программы скрининга [294]. Использовались различные аналитические методы, которые включали: тесты на ингибирование бактерий, радиоиммуноанализы, иммуноанализы с колориметрическими, флуорометрическими или люминометрическими измерениями и, начиная с конца 1990-х годов, тандемную масс-спектрометрию, за которой вскоре последовали технологии на основе ДНК. Постепенно панель проверяемых нарушений расширялась, а в настоящее время появилась возможность проводить скрининг на 40–50 состояний с использованием одной капли крови [114, 118, 260].

Врожденные дефекты иммунитета представляют собой гетерогенную группу заболеваний, большинство из которых возникают в младенчестве и приводят к значительной смертности. В настоящее время описано 559 различных ВДИ, и это число продолжает быстро увеличиваться [142, 144, 270]. Многие пациенты переживают длительную «диагностическую одиссею», что приводит к задержке лечения и последующему увеличению заболеваемости, смертности и ухудшению исходов [5, 7, 172].

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН) является одной из наиболее тяжелых форм ВДИ, которая проявляется низким содержанием или отсутствием Т-лимфоцитов, в связи с чем скрининг новорожденных на Т-клеточную лимфопению – хороший вариант для выявления заболевания [174, 244, 270]. Первоначально для диагностики было предложено определять количество лимфоцитов с помощью общего анализа крови [76], однако метод был недостаточно чувствительным. Впоследствии рассматривался вариант скрининга популяций Т-клеток в пуповинной крови с помощью проточной цитометрии [125], но стратегия оказалась дорогостоящей и трудоемкой.

В процессе созревания Т- и В-лимфоцитов на территории центральных органов иммунной системы критически важными являются процессы рекомбинации генов для генерации разнообразных репертуаров Т (TCR) - и В-клеточных (BCR) рецепторов, позволяющих распознавать неограниченное количество антигенов [43, 192]. В процессе перестройки TCR удаленные фрагменты ДНК образуют эксцизионные кольца (TREC), которые экспортируются в цитоплазму Т-лимфоцитов [192, 236]. KREC образуются в наивных В-лимфоцитах при формировании BCR в результате удаления κ-делеционных колец эксцизии. TREC и KREC стабильны, нерепликативны и являются оптимальными маркерами для оценки наивных Т- и В-лимфоцитов, образовавшихся в тимусе и красном костном мозге [8, 92, 236].

В 2005 году Ки Чан и Дженнифер Пак впервые описали применение анализа TREC для крупномасштабного популяционного скрининга ТКИН и других форм Т-клеточной лимфопении [82], а с 2008 года определение уровня TREC является методом выбора для диагностики тяжелых форм Т-клеточных лимфопений у новорожденных [43, 236, 256]. Впоследствии, учитывая потенциальную пользу KREC для верификации ВДИ, был описан мультиплексный анализ TREC/KREC, который позволяет одновременно выявлять младенцев с тяжелыми формами врожденных дефектов иммунитета, проявляющимися Т- и/или В-клеточной лимфопенией [31, 192].

В настоящее время многие страны оптимизировали стратегию неонатального скрининга, однако в некоторых, все еще продолжаются дискуссии о включении врожденных дефектов иммунитета в их программы [45, 56, 93, 122, 123, 132, 193, 202, 230, 250].

Нами осуществлен анализ результатов расширенного неонатального скрининга ряда Европейских, североамериканских, азиатских стран, а также стран Ближнего Востока. В обзоре Speckmann C. с соавторами (2023 г.) [231] представлены результаты скрининга более 1,8 млн новорожденных Германии. Задокументированы данные 88 пациентов с выявленными первичными причинами врожденной Т-клеточной лимфопении. 25 из 88 (28%) пациентов были классифицированы как ТКИН. У 10 из 88 (11%) диагностирован атипичный ТКИН или синдром Омена, а 7 из 88 (8%) были отнесены к группе идиопатической лимфопении. Кроме того, у 46 из 88 (52%) пациентов наблюдались признаки синдромальных нарушений, однако генетические мутации были выявлены у 43 пациентов (наиболее частый вариант (43%) – микроделеция 22q11.2). Ещё у 21 пациента была подтверждена вторичная лимфопения, связанная с недоношенностью и желудочно-кишечной лимфангиэктазией. В результате общая частота пациентов с ПИД в Германии составила 1:21 000.

Из 44 287 новорожденных, обследованных за первые 14 месяцев проекта RareScreen в Польше и Германии, верифицированы 4 ВДИ – ТКИН, ОВИН, аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия, синдром Ниймеген. Еще один положительный результат был связан с иммуносупрессивной терапией матери во время беременности. Также в исследуемой когорте идентифицирован один случай идиопатической лимфопении [194].

Гатри-карты 115786 новорожденных были собраны в рамках расширенного неонатального скрининга в Стокгольме. В общей сложности 21 случаев были отозваны для последующей оценки иммунного статуса, в результате чего выявлено три типичных SCID (заболеваемость оценивается как 1: 38500). Еще у 9 новорожденных диагностированы синдромальные ИДС:

у четырех – синдром делеции 22q11, один CHARGE-синдром, у четырех – другие синдромы. Вторичная лимфопения отмечалась у 5 детей. У четырех не было выявлено очевидной причины положительного результата скрининга [124].

В Новой Зеландии с 1 декабря 2017 г. по 30 ноября 2020 г. на ТКИН было обследовано 191 075 младенцев. В 67 случаях результаты выходили за пределы референсных показателей. Идентифицировано 2 случая с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью. Кроме того, выявлено 11 случаев синдромальных ИДС, в том числе 8 случаев синдрома ДиДжорджи, три CHARGE-синдрома, 7 случаев отнесены к группе вторичных лимфопений, а 1 к идиопатической. Полученные результаты скрининга в Новой Зеландии соответствуют об ожидаемой частоте SCID в популяции, которая составляет 1:50–100 000 [163, 198].

Из стран Юго-Восточной Азии только Сингапур включил ТКИН в неонатальный скрининг. Среди 35888 новорожденных, обследованных за первый год, было выявлено 13 случаев Т-клеточных лимфопений. У одного пациента диагностирован синдром ДиДжорджи, у 6 из 13 (46,1%) – вторичная лимфопения (в результате сепсиса в 2-х случаях, трисомии 21 хромосомы, водянки, хилоторакса, крайней недоношенности), а у 6 из 13 (46,1%) – идиопатическая лимфопения. Ни один случай ТКИН не был диагностирован вне скрининга в период исследования, что может говорить об эффективности скрининга [82]. Значения TREC и KREC были измерены у 137 484 новорожденных в Японии в период с апреля 2017 г. по декабрь 2021 г. Аномальный уровень эксцизионных колец генов Т- и В-клеточных рецепторов выявлен у 145 пациентов (0,11%), а генетический диагноз установлен у 2-х детей с ТКИН (1 из 68 742 новорожденных) и у 10-ти с синдромальными проявлениями [287].

Учитывая, что частота близкородственных браков в регионе MENA (Саудовская Аравия, Кувейт, Бахрейн, Катар, Объединенные Арабские Эмираты, Оман, Йемен, Иордания, Ирак, Израиль, Палестина, Сирия, Ливан,

Иран, Турция, Египет, Судан, Тунис, Ливия, Алжир, Марокко и Мавритания) составляет 65%, ожидаемый уровень ПИД в странах Ближнего Востока в 20 раз выше по сравнению с Северной Америкой и Европой [54, 115, 266]. Так, при оценке данных неонатального скрининга на предмет ТКИН в Израиле за пять лет, было обнаружено 32 случая. Частота тяжелой комбинированной иммунной недостаточности составила 1: 29000. Ранняя диагностика обеспечила своевременную ТГСК, что привело к 91% выживаемости пациентов [69]. В Саудовской Аравии были проанализированы данные 8718 новорожденных, прошедших скрининг. Среди 16 образцов с аномальными показателями TREC, в трех случаях был подтвержден ТКИН. В результате частота SCID составила 1: 2906 [137].

Внесение тяжелой комбинированной иммунной недостаточности в национальный список состояний, при которых следует проводить скрининг новорожденных [144], стало переломным моментом в диагностике и лечении ТКИН в США. В 2014 году, основываясь на данных программы скрининга новорожденных из 10 штатов и народа Навахо, была опубликована распростаненность ТКИН, которая составила 1: 58 000, что почти вдвое превышало оценку, полученную в предыдущих исследованиях [199].

В настоящее время во всех 50-ти штатах США, а также округах Колумбия, Гуам и Пуэрто-Рико внедрён скрининг для ранней диагностики тяжелой комбинированной иммунной недостаточности [51, 159]. В 2019 году был опубликован отчет об опыте и результатах 6,5-летнего скрининга более 3,25 миллионов новорожденных на ТКИН в Калифорнии. В результате SCID диагностирован у 50 младенцев, что позволило своевременно начать иммунореконструктивную терапию. Еще 162 случая Т-клеточной лимфопении были отнесены к группе синдромальных ИДС, наиболее распространенными среди которых оказались: микроделеция 22q11.2 (47 случаев), трисомия 21 хромосомы (8), атаксия-телеангиэктазия (5), CHARGE-синдром (3). Вторичная лимфопения была диагнострована у 25 новорожденных, идиопатическая – у 33. Почти все дети с вторичной Т-клеточной лимфопенией

находились на лечении в отделениях интенсивной терапии из-за выявленных первичных заболеваний, за исключением тех, чьи матери принимали иммунодепрессанты во время беременности [198].

За десять лет в штате Массачусетс неонатальный скрининг прошли 720038 новорожденных. Ретроспективный анализ данных 2072 младенцев с положительным результатом скрининга показал, что только 237 новорожденных (0,03%) соответствовали критериям для направления на иммунофенотипирование. Данные о субпопуляциях лимфоцитов были доступны для 184 из 237 младенцев, у девяти из которых был диагностирован тяжелый комбинированный иммунодефицит, у семи – другие комбинированные иммунодефициты, у трех – атимия. Заболеваемость ТКИН в Массачусетсе за 10-летний период составила 1 на 80000. Все пациенты с ТКИН получили куративную терапию в виде ТГСК/генной терапии со 100% выживаемостью [265].

157172 младенцев подвергнуты скринингу на SCID в штате Висконсен в период с сентября 2018 г. по март 2021 г. Результаты 50% младенцев, направленных на подтверждающее тестирование, оказались ложноположительными. У 13-ти пациентов обнаружены различные типы Т-клеточной лимфопений (идиопатическая, вторичная). У 5-ти младенцев диагностирован синдром ДиДжорджи, у 2-х – гипоплазия хрящевой ткани, у 3-х – CHARGE-синдром, атаксия-телеангиэктазия и ТКИН с мутацией *RAG* c.2974A>G SCID [63].

Несмотря на то, что ВДИ считаются редкими заболеваниями, в мире насчитывается более шести миллионов больных. При этом от 70 до 90% остаются недиагностированными [226]. Сегодня научные доказательства эффективности и рентабельности программ скрининга продемонстрированы во многих странах [42, 43, 99, 112, 275]. Однако во всем мире существуют большие расхождения между доступностью и финансовой обеспеченностью разных стран, несмотря на глобальный научный прогресс с растущим числом диагностических инструментов и лучших вариантов лечения.

1.2. Вторичные лимфопении и аномальные показатели TREC/KREC

Наряду с ранней диагностикой младенцев с врожденными ошибками иммунитета, неонатальный скрининг выявляет вторичные лимфопении, связанные с врожденными пороками сердца и желудочно-кишечного тракта, неонатальным лейкозом, иммуносупрессивной терапией матери во время беременности, а также с недоношенностью [7, 9, 123, 204, 293].

Более высокая частота аномальных результатов количества TREC у недоношенных новорожденных отмечается во многих исследованиях. Впервые на это указано при анализе результатов скрининга в США, где количество младенцев с гестационным возрастом менее 37 недель составило 13% [199]. В Швеции 40% новорожденных с низкими показателями колец эксцизии генов Т- и В-клеточных рецепторов родились преждевременно, кроме того, частота ретеста недоношенных в 17 раз превышала аналогичные показатели доношенных новорожденных (0,52% против 0,03%) [193, 204].

При исследовании 80 сухих образцов крови Черемохин Д.А. обнаружил положительную корреляционную связь между гестационным возрастом новорожденного и содержанием молекул TREC. Однако не было выявлено статистически значимой связи между количественным содержанием маркеров В-лимфоцитов (KREC), гестационным возрастом и массой новорожденного, что свидетельствует о высокой эффективности гуморального иммунитета уже на ранних этапах внутриутробного развития [31].

Учитывая, что скрининг недоношенных представляет особые трудности при интерпретации низких значений TREC/KREC, многие программы НС опубликовали рекомендации по ведению детей из этой группы. Как правило, они включали в себя повторные ретесты по достижению 37 недель постконцептуального возраста (гестационный возраст при рождении плюс постнатальный возраст), что дает время иммунной системе ребенка созреть с последующей нормализацией показателей [101, 203, 241, 263, 265]. Этот факт подтверждается данными скрининга новорожденных в Висконсине, где

значения TREC увеличиваются на 9,8% за каждую неделю беременности [263]. Кроме того, в Израиле были собраны и повторно проанализированы пятна крови TREC у недоношенных детей. Авторы исследовали скорость увеличения TREC в неделю у 4212 недоношенных новорожденных. Индивидуальная динамика была чрезвычайно разнообразной и скорость увеличения TREC хорошо коррелировала с гестационным возрастом, особенно у крайне недоношенных детей (с гестационным возрастом менее 28 недель). Количество копий колец эксцизии в пятнах крови значительно возрастало в течение 2-х недельного периода между 28 и 30 неделями беременности, что может сигнализировать о важном периоде созревания в развитии Т-клеток [123].

Чрезвычайно важно отличать незрелость иммунной системы, как временный фактор, связанный с гестационным возрастом от врожденных аномалий, поскольку Т-клеточная лимфопения у недоношенных детей может быть этапом физиологического развития тимуса [81, 192, 293]. Нормальное производство TREC начинается на ранних стадиях эмбрионального развития, примерно на 13 неделе, и постепенно увеличивается на протяжении всей беременности [94, 162]. Количество В-клеток значительно возрастает в системе кровообращения плода с середины второго триместра и остается на высоком уровне в течение всего третьего триместра, снижаясь перед самым рождением [220]. Известно, что процесс созревания и дифференцировки лимфоцитов в тимусе заметно отстает по срокам от созревания В-клеток в костном мозге, поэтому у недоношенных детей нередко регистрируются низкие уровни маркера Т-клеточного неогенеза (TREC) при «нормальных» уровнях KREC [80, 165, 230, 249].

Среди этиологических факторов вторичных лимфопений важную роль играют врожденные пороки сердечно-сосудистой системы. При этом Т-клеточная лимфопения у новорожденных может протекать не только как результат хромосомных аберраций, но и как несиндромальное состояние [44, 262]. Интересными являются данные об общей эмбриологии сердца и тимуса.

Тимус развивается из энтодермы третьего глоточного кармана и клеток нервного гребня сердца [132, 134], которые дают начало выносящим путям сердца с дугой аорты, аорте и легочным артериям [71, 113].

В целом, врожденные пороки сердца встречаются с частотой 1: 100, в том числе конотрункальные пороки составляют 10 – 15% [74, 116, 191]. Дефекты выносящего тракта часто встречаются при хромосомных аберрациях, при этом синдром ДиДжорджи наблюдается у 18% из этих больных [79].

Gul K. A. с соавторами проанализировали уровень TREC у 125 детей с различными пороками сердца. Авторы показали, что у новорожденных с синдромом ДиДжорджи и конотрункальными пороками сердца уровень TREC значительно ниже, чем у несиндромных пациентов. Следовательно, Т-клеточная лимфопения в большей степени обусловлена делецией 22q11.2 [262]. По данным скрининга 3 миллионов новорожденных в десяти штатах США, пороки сердца были обнаружены у 7% младенцев [199]. Средний уровень TREC у 575 детей с врожденной патологией был ниже, чем в общей популяции новорожденных (180,2 копий/мкл против 312,5 копий/мкл). Кроме того, определение уровня TREC позволило стратифицировать группу новорожденных с высоким риском инфекций [261].

Состояние матери и лекарственные средства, принимаемые во время беременности, могут повлиять на уровень TREC/KREC. Например, иммуносупрессивная терапия, которая необходима в связи аутоиммунными заболеваниями, а также злокачественными новообразованиями [14, 16, 80, 229]. Так, низкие уровни KREC были отмечены de Felipe с соавторами в небольшой группе испанских детей, рожденных от матерей, получавших азатиоприн. Так как препарат может проникать через плаценту (и обладает мутагенным действием), он обычно противопоказан во время беременности. Поскольку В-лимфоциты заметно более чувствительны к лекарственно-индуцированному апоптозу, снижение количества копий KREC не удивительно [230].

В рамках пилотной программы в Швеции было приведено крупномасштабное исследование с одновременным определением TREC и KREC, включившее 58834 ребенка. Среди 64 новорожденных с низкими показателями, 13 детей были рождены от матерей, получавших иммунодепрессанты во время беременности (азатиоприн, меркаптопурин). При этом уровень TREC и KREC спонтанно нормализовался после 2-10 недель [204]. Очень низкий уровень лимфоцитов описан у младенца, рожденного от матери с рассеянным склерозом, принимавшей во время беременности финголимод, который действует, секвестрируя лимфоциты в тимусе и лимфатических узлах, предотвращая их высвобождение [182].

В большинстве случаев вторичная лимфопения, связанная с использованием иммунодепрессантов матерью, разрешается к возрасту 4 месяцев. Поэтому младенцы, не имеющие других показаний, не нуждаются в профилактической или заместительной терапии и могут быть вакцинированы [80, 182, 204].

Аномальные показатели TREC/KREC нередко определяются и при неонатальном лейкозе, что связано с обширной инфильтрацией костного мозга и подавлением нормального созревания лимфоцитов. Нормализация показателей возможна после успешного лечения и восстановления функций костного мозга [101].

В 12% случаев низкий уровень Т- и В-клеток, обнаруженный в неонатальном скрининге, связан с пороками желудочно-кишечного тракта. При гастрошизисе и атрезии кишечника наблюдается аномальное развитие лимфатической системы и, как следствие, потеря лимфоцитов, со снижением количества копий колец эксцизии [138, 293]. Хирургическая или медикаментозная коррекция, как правило, приводят к увеличению TREC/KREC [138, 198, 261].

1.3. Вариации TREC/KREC при комбинированных иммунодефицитах и нарушениях синтеза антител

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН) представляет собой группу генетически гетерогенных первичных иммунодефицитных состояний, связанных с аномальной дифференцировкой и/или функцией Т-клеток, а также с различной степенью дефектов развития В- и NK-клеток [84, 142, 143, 259]. Согласно последнему отчету Международного союза иммунологических обществ (IUIS, Берлин, Германия) патогенные варианты более чем в 20 генах признаны причиной данной патологии [143]. Дефекты тяжелой комбинированной иммунной недостаточности классифицируют в соответствии с иммунологическим фенотипом и подразделяют на ТКИН с отсутствием Т-лимфоцитов, но наличием В-лимфоцитов (Т-В+ТКИН) или ТКИН с отсутствием как Т-лимфоцитов, так и В-лимфоцитов (Т-В-ТКИН). Обе основные группы включают формы с лимфоцитами естественных киллеров (NK) или без них. Независимо от иммунологического фенотипа, пациенты имеют сходные клинические признаки, в том числе тяжелые инфекции дыхательных путей с ранним началом, хроническую диарею и задержку развития [84, 214]. Стоит учитывать, что при рождении и в раннем младенчестве больные могут не иметь симптомов из-за защитного действия материнских антител, а также минимального контакта с патогенами. Однако в возрасте 4-6 месяцев возможно развитие рецидивирующих инфекций, вызываемых как обычными, так и условно-патогенными микроорганизмами [97, 112, 235].

До появления неонатального скрининга распространенность ТКИН оценивалась как 1 случай на 100 000 живых новорожденных. Сейчас известно, что частота встречаемости составляет около 1 на 50 000 – 60 000 в европейской и североамериканской популяциях [172, 184, 189, 233]. На территории РФ рождаемость детей с ТКИН составляет 1 на 142 000 (от 9 до 17 пациентов в год) [36].

Также считалось, что SCID в 50% случаев вызван Х-сцепленными мутациями в IL2RG, а среди аутосомно-рецессивных форм дефицит аденозиндезаминазы (ADA) являлся наиболее распространенным. Однако на основании опыта неонатального скрининга в 11 штатах с 2010 по 2014 год было обнаружено, что ТКИН *IL2RG* составлял только 19% детей, ADA-SCID – 10%, в то время как ТКИН *RAG1* – 15% [184, 199]. Поскольку ТКИН является редким заболеванием, которое сопровождается угрожающими жизни нарушениями здоровья, не определяется стандартными клиническими обследованиями и имеет куративную терапию, эффективность которой зависит от времени установления диагноза, стала очевидной необходимость и целесообразность скрининга [172, 234]. Количественное определение кругов эксцизии Т-клеточных рецепторов (TREC) из высушенных пятен крови, позволяет выявлять младенцев с ТКИН в периоде новорожденности, чтобы обеспечить терапию до развития инфекционных осложнений [82, 233, 290].

Скрининг SCID был впервые представлен в Висконсине и Массачусетсе (США) в 2008 году [256, 263] и далее включен в Рекомендованную единую группу скрининга США в 2010 году [76]. Данному примеру последовали и другие страны, демонстрируя экономическую эффективность скрининга SCID [136, 281].

Так, калифорнийская программа скрининга за первые годы выявила 50 младенцев с SCID, 49 (94%) из которых получили терапию в виде аллогенной ТГКС, аутологичной скорректированной клеточной генной терапии или заместительной терапии, продемонстрировавших хорошую выживаемость (94%) [235]. А в швейцарской когорте новорожденных выявлен один случай ТКИН, успешно трансплантированный в возрасте 2-х месяцев [204]. Аналогичные результаты получены за два года скрининга в Каталонии (Испания), где РНС позволил своевременно направить ребенка с ТКИН в специализированный центр для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [122].

Хотя выявление младенцев с ТКИН было предполагаемой целью программ скрининга новорожденных, стало очевидно, что в дополнение к

этому анализ также будет выявлять младенцев с Т- и В-клеточной лимфопенией, вызванной другими первичными и вторичными причинами [293]. Например, низкие уровни TREC/KREC были обнаружены у лиц с синдромом делеции 22q, при атаксии-телеангиэктазии и других комбинированных иммунодефицитных заболеваниях, а также дефектах антителообразования [43, 56, 101, 195, 217, 298].

Ранняя диагностика необходима для предотвращения осложнений и снижения смертности, ведь около 70-90% пациентов с ВДИ остаются недиагностированными во всем мире [95, 104, 170].

Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия) – это нарушение репарации ДНК, вызванное мутациями в гене Ataxia Teleangiectasia Mutated (*ATM*), приводящее к нейродегенерации с прогрессирующей атаксией, телеангиэктазиями, предрасположенностью к злокачественным новообразованиям, а также чувствительностью к радиации и иммунодефицитом [61, 155]. Контролируя клеточный цикл и репарацию ДНК, АТМ играет важную роль в развитии и функционировании как клеточной, так и гуморальной иммунной системы. Развитие соответствующего репертуара рецепторов Т-клеток (TCR) зависит от восстановления разрывов, вызванных рекомбинацией V(D)J, путем негомологичного соединения концов (NHEJ), которому способствует АТМ [64, 65, 156].

У пациентов с классической АТ нет клинических проявлений в течение первого года жизни, однако прогрессирующие симптомы начинаются вскоре после этого. Ранняя диагностика помогает начать специализированную помощь в виде профилактической антибактериальной терапии и заместительной терапии иммуноглобулинами при рецидивирующих инфекциях, а также адаптированного лечения злокачественных новообразований [62, 111, 282].

Обзор литературы показывает, что иммунологическое проявление синдрома Луи-Бар сильно варьирует: концентрации IgA низкие в более чем 50% случаев, уровни IgM повышены в 60% случаев, а IgG ниже референсных показателей в 10–18% случаев. Количество Т-лимфоцитов может снижаться

со временем в 30–75% случаев, однако глубокая лимфопения у новорожденных не распознавалась до введения НС [46, 61, 154].

Впервые АТ идентифицирована с помощью неонатального скрининга в 2012 году в когорте шведских новорожденных [94]. Внедрение скрининга на первичные иммунодефициты в Оторно (Канада) позволило выявить четырех пациентов с атаксией-телеангиэктазией, диагностика которых в противном случае была бы отложена до появления неврологической симптоматики и развития тяжелых инфекций. Также это позволило провести генетическое консультирование для членов семьи, особенно матерей, которые, как носители, имеют повышенный риск развития рака груди и других злокачественных новообразований [62, 126]. Заболевание также было обнаружено у 5 новорожденных с патологическим уровнем маркеров Т-клеточных рецепторов в детской больнице Лос-Анджелеса (CHLA) [196].

Boyarchuk O. с соавторами попытались установить информативность анализа TREC/KREC для диагностики атаксии-телеангиэктазии. Уровень маркеров Т- и В- клеточных рецепторов был определен в крови у 25 пациентов с установленным диагнозом. Авторы пришли к выводу о том, что уровень TREC может служить предиктором заболевания, так как выявлена значительная разница с контрольной группой ($p<0,001$) [286]. В Калифорнии в ходе проведения РНС были выявлены 2 клинически здоровых младенца с аномальным уровнем TREC, которым впоследствии подтвердили синдром Луи-Бар с помощью WES. Ранняя диагностика позволила избежать введения живой ротовирусной вакцины, противопоказанной больным с дефектом иммунной системы [196].

Как и атаксия-телеангиэктазия, синдром Ниймеген (ранее известный как вариант АТ1) представляет собой нарушение репарации ДНК, связанное с хромосомной нестабильностью и иммунным дефицитом, которое может быть выявлено с помощью скрининга TREC [209]. Это редкий аутосомно-рецессивный синдром, вызванный мутациями в гене *NBN* (ранее называвшемся НС1), расположенном в 8q21 [87, 271]. Микроцефалия, задержка роста, первичный иммунодефицит и предрасположенность к

злокачественным новообразованиям – основные признаки заболевания [85, 211]. Продукт гена *NBN* (нибрин) – является частью белкового комплекса Mre11/Rad50/Nibrin, который участвует в восстановлении двуцепочечных разрывов ДНК. Такие разрывы возникают как промежуточные продукты в физиологических условиях, таких как рекомбинация V(D)J во время раннего развития Т- и В-клеток и переключение класса иммуноглобулинов в зрелых В-лимфоцитах, но чаще всего они возникают в результате воздействия мутагенных факторов [169, 210, 269].

Распространенность синдрома Ниймеген во всем мире оценивается в 1:100 000 живорождений [210], но с отчетливо более высокой распространенностью среди населения Центральной и Восточной Европы, т. е. в Чешской Республике, Польше, России и Украине [208]. Доля пациентов, идентифицированных в этих популяциях, коррелирует с высокой частотой носительства основной мутации *NBN*, c.657_661del5 (p.K219fsX19), которая оценивается в 1 случай на 177 новорожденных, что является результатом эффекта основателя [210].

При оценке результатов скринига новорожденных на польско-германской границе, благодаря низкому уровню эксцизионных колец реаранжировки генов Т-клеточных рецепторов, а также последующему анализу иммунного статуса, был верифицирован один пациент с синдромом Ниймеген [194]. Также один пациент был диагностирован в результате скрининга 3,2 миллионов младенцев в Калифорнии [194].

При проспективном исследовании когорты российский пациентов с синдромом Ниймеген была продемонстрирована потенциальная польза TREC/KREC для ранней диагностики, причем KREC можно использовать в качестве маркера тяжести заболевания, так как его уровень коррелировал с аутоиммунными и онкологическими осложнениями [232].

Синдром Вискотта-Олдрича (WAS) – это сцепленное с Х-хромосомой заболевание, частота которого оценивается в 1 на 100 000 новорожденных мальчиков, вызванное гемизиготными мутациями в гене *WAS* и характеризующееся микротромбоцитопенией, экземой, прогрессирующим

иммунодефицитом Т- и В-клеток, а также повышенным риском аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований [117, 177].

Ген *WAS* кодирует одноименный белок, который экспрессируется только в кроветворных клетках (за исключением эритроцитов) и важен для передачи сигналов от рецепторов на поверхности клетки к актиновому цитоскелету [53, 276, 296]. Кроме того, он участвует в ряде внутренних функций Т-лимфоцитов, включая пролиферацию и дифференцировку клеток, посредством актин-зависимых и актин-независимых механизмов. *WASP* играет важную роль в иммунном гомеостазе В-лимфоцитов, будучи вовлеченным в развитие селезеночной маргинальной зоны, а также в регуляцию взаимодействий зародышевых центров лимфатических узлов [140, 295]. Ранняя диагностика WAS позволяет провести лечение с помощью трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), что предотвращает повторные госпитализации, прогрессирующее повреждение органов и преждевременную смерть [94, 246].

Несмотря на то, что количество Т- и В-лимфоцитов снижается в более позднем возрасте у пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича [246], гетерогенность заболевания обеспечивает неожиданно положительный результат скрининга [164, 206]. Например, Nourizadeh M. с соавторами оценили уровень ТРЕК и КРЕС у пациентов с установленным диагнозом ПИД, в результате у двух из девяти пациентов были низкие числа копий TREC [206]. Схожие результаты были получены при обследовании детей с синдромом Вискотта-Олдрича в Саудовской Аравии [283].

Хряще-волосяная гипоплазия (СНН, тип Мак-Кьюсика) является редкой формой скелетной дисплазии, а также синдромальным иммунодефицитом [292]. Это аутосомно-рецессивное состояние вызвано вариантами в некодирующем РНК-гене *RMRP* (РНК-компонент митохондриальной РНК-процессирующей эндорибонуклеазы, РНКазы MRP) [279]. Заболевание имеет разнообразное распределение признаков и симптомов, включая низкий рост (100%), дисплазию скелета (100%), гипоплазию волос (93%), гипопластическую анемию у детей (79%), иммунодефицит (56%),

гипопигментацию кожи, а также дисплазию ногтей, задержку развития, желудочно-кишечные заболевания, дефектный сперматогенез и повышенный риск злокачественных новообразований [247, 292].

Патогенез поражения иммунной системы при синдроме Мак-Кьюсик сложен и включает дефект клеточного цикла, нарушение поддержания теломер и измененную регуляцию генов [57, 253]. Клинически иммунная дисфункция проявляется рецидивирующей патологией верхних и нижних дыхательных путей, аутоиммунными заболеваниями, увеличением частоты злокачественных новообразований [57, 73, 133, 292].

Хряще-волосяная гипоплазия, как правило, распространена среди амишей и финнов, с частотой 1: 1340 и 1: 23 000 соответственно [179]. Так, а штате Огайо в результате НС было выявлено 8 пациентов-амишей с аномальными результатами TREC. Все пациенты были генетически гомогенны и имели общую мутацию-основательницу *RMRP* 71 A>G. Последующее иммунологическое исследование подтвердило необходимость проведения ТГСК у трех пациентов в связи с глубоким Т-клеточным дефицитом [49]. В финской когорте детей с СНН продемонстрировано, что низкие TREC связаны с более тяжелыми клиническими проявлениями у 56 детей и взрослых [57]. Kainulainen L. с соавторами сообщили еще о двух случаях синдрома Мак-Кьюсик. В результате длительного наблюдения за иммунным статусом больных, был сделан вывод о том, что недектерируемые TREC являются подтверждением дисфункции тимуса и указывают на необходимость раннего ТГСК [168]. Эти данные позволяют предположить, что текущий анализ TREC, используемый в НС, может помочь стратифицировать пациентов с хряще-волосиной гипоплазией в период новорожденности.

Еще одно редкое аутосомно-рецессивное мультисистемное расстройство – синдром Шимке (SIOD), характеризуется стероидрезистентным нефротическим синдромом, спондилоэпифизарной дисплазией, низким ростом и вариабельным Т-клеточным иммунодефицитом [175, 248]. Заболевание обусловлено биаллельными мутациями в гене,

кодирующем *SMARCAL1* (SWI/SNF-связанный матрикс-ассоциированный актин-зависимый регулятор хроматина, подсемейство A-like 1), который участвует в репликативно-связанной репарации ДНК и поддержании теломер [187, 251]. В 80% случаев у больных наблюдается дефицит Т-лимфоцитов: снижение уровня CD4 [175].

Синдром делеции *22q11.2* (синдром ДиДжорджи, CDG) является наиболее частым синдромом хромосомной микроделеции и характеризуется нарушением развития 3 и 4 глоточных дуг [74, 274]. Распространенность составляет 1 на 3000 – 6000 живорождений [37, 224]. Заболевание характеризуется неоднородной клинической картиной, включая пороки сердца, лицевой дисморфизм, рецидивирующие инфекции и аутоиммунные заболевания, эндокринопатии, дисфункцию мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта, а также аномалии развития нервной системы [37, 39, 177, 185]. Приблизительно у 75% пациентов при синдроме делеции 22 хромосомы наблюдаются признаки иммунодефицита, что связано с гипоплазией/аплазией тимуса [177, 274]. Поэтому было бы логично ожидать аномальных уровней TREC. Это предположение было неоднократно подтверждено с введением неонатального скрининга на ТКИН, учитывая, что CDG наиболее частая синдромальная патология, являющаяся причиной Т-клеточной лимфопении [37, 149, 157, 250].

Согласно опубликованным результатам ряда программ скрининга, число младенцев с синдромом ДиДжорджи составлет 3-15% [39, 74]. Так, за 6,5 лет скрининга в Калифорнии было верифицировано 22 ребенка с синдромальной Т-клеточной лимфопенией, две трети из которых имели мутацию в 22 хромосоме [198], а в Нью-Йорке за первые два года скрининга новорожденных на ВДИ, синдром ДиДжорджи выявлен в 14,8% случаях [197].

В октябре 2019 года впервые новорожденный с полным синдромом ДиДжоржи, выявленный с помощью скрининга, был направлен на трансплантацию тимуса [231]. В последующем, согласно отчету из больницы Грейт-Ормонд-стрит (GOSH) (Лондон, Соединенное Королевство), еще 8 младенцев с атимией, причиной которой являлась делеция 22 хромосомы,

были своевременно трансплантированы. Авторы подчеркивают преимущество скрининга для бестимусных пациентов благодаря более раннему выявлению и началу терапии до развития осложнений [158, 231].

Синдромы гипер-IgM (HIGM) представляют собой группу редких генетических нарушений, приводящих к потере управляемой Т-клетками рекомбинации переключения класса иммуноглобулинов (CSR) и/или дефектной соматической гипермутации, а также нарушенной активации Т-клеток [110, 146, 212, 228, 238]. Как и в случае других первичных иммунодефицитов, могут развиваться серьезные инфекции, аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования [91, 139, 277].

Х-сцепленный вариант, вызываемый CD40L мутацией, является наиболее распространенной формой HIGM и составляет около 65–70% всех случаев [238]. Нарушение взаимодействия CD40L-CD40 между CD4+Т-клеткой и антигенпрезентирующей клеткой (АПК) известно, как основная причина синдромов HIGM. Взаимодействие CD40L-CD40 является первым шагом в стимуляции В-лимфоцитов для рекомбинации переключения классов (CSR) и соматической гипермутации (SHM), приводящей к образованию различных изотипов Ig [103, 110, 272, 300].

Dasouki M. с соавторами хотели показать способность триплексного анализа TREC/KREC/ACTB идентифицировать пациентов с подтвержденными ПИД, однако положительных результатов в отношении гипер-IgM синдрома получено не было [106]. Аналогичные результаты опубликовали Roifman C. M. с соавторами [107], а также Borte S. с соавторами [192].

Синдром гипериммуноглобулинемии Е (HIES) – это редкое генетически детерминированное первичное иммунодефицитное расстройство с мультисистемным поражением [121, 219]. Существует две различные формы HIES: аутосомно-доминантная (AD-HIES) и аутосомно-рецессивная (AR-HIES) [129, 148]. AD-HIES обусловлен мутацией в гене *STAT3* в более чем двух третях случаев (70%), у пациентов наблюдаются аномалии в различных системах, включая иммунную, соединительную ткань, скелет и сосуды [147].

Патогенные варианты этого гена приводят к усилению продукции иммуноглобулина Е плазматическими клетками, потере модуляционной способности продуцировать IL-6, IL-10 и IFN-гамма, а также дефекту хемотаксиса нейтрофилов. Отсутствие противовоспалительного действия IL-10, вероятно, является причиной неадекватной воспалительной реакции, наблюдаемой у пациентов с синдромом Джоба. IL-6 играет существенную роль в генезе клеток Th17, которые, в свою очередь, осуществляют защиту от бактерий и внеклеточных грибов [121, 145, 221, 288].

Аутосомно-рецессивный синдром гипер-IgE сопровождается рецидивирующими инфекциями кожи и легких, чувствительностью к вирусным инфекциям, таким как контагиозный моллюск, герпетическая и папилломавирусная инфекции, ветряная оспа, а также поражениями центральной нервной системы [257]. AR-HIES вызван мутациями гена тирозинкиназы 2 (*TYK2*) и дедикатора цитокинеза 8 (*DOCK8*), причем дефект *DOCK8* является более распространенным [68].

При анализе маркеров Т- и В-клеточных рецепторов у пациентов с ПИД в Иране, у шести из семи больных с мутацией в гене *DOCK8* отмечались аномальные TREC/KREC. Напротив, у 4-х детей с AD-HIES показатели были в пределах нормы [164]. Поскольку рецессивные мутации *DOCK8* связаны с нарушением активации Т-клеток (CD4+ и CD8+), Dasouki M. с соавторами решили продемонстрировать уровень TREC у трех детей с AR-HIES из кровнородственной пакестанской семьи. В результате у всех детей отмечались показатели ниже референсных значений. Авторы пришли к выводу, что гипер-IgE также синдром следует учитывать при оценке аномальных показателей TREC, выявленных с помощью НС [106].

Дефекты с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета составляют более 50% от всех ВДИ. Глобальный систематический обзор реестров ВДИ (104 614 пациентов) [131] и глобальный отчет сети центров Jeffrey Modell (JMCN) (187 988 пациентов) [130] продемонстрировали, что дефекты антителообразования (51,9% и 45,1% соответственно) являются наиболее часто регистрируемыми врожденными

дефектами иммунитета в мире. Наиболее распространенной генетической причиной агаммаглобулинемии является XLA, которая составляет около 85% случаев [78, 298]. Менее 15% пациентов имеют аутосомно-рецессивные формы, включающие редкие мутации в генах, кодирующих тяжелую цепь μ, Igα, Igβ, λ5, BLNK и p85α (*PI3K*) [83, 127, 141, 242]. Кроме того, было описано несколько генетических мутаций, вызывающих аутосомно-доминантную агаммаглобулинемию (*LRRC8*, *TOP2B*) [40, 78, 188].

Раннее выявление пациентов с дефектом антителообразования крайне необходимо, поскольку хронические заболевания легких у этих пациентов являются результатом поздней диагностики, а также одним из наиболее пагубных факторов для прогноза и качества жизни [52, 92, 254]. Несмотря на успехи в области геномики, диагностическая частота данной группы остается низкой (<20% случаев) [72].

Как и Т-клетки, В-лимфоциты также подвергаются перестройке вариабельных, разнообразных и соединяющих доменов (рекомбинация V(D)J) с целью получения уникальных рецепторов антигенов В-клеток, в результате чего формируется эписомальная кольцевая ДНК (каппа-рекомбинирующие эксцизионные кольца, KREC). В 2007 году van Zelm M. C. с соавторами описали этот процесс и разработали анализ KREC с использованием ПЦР [243]. А в 2011 году Nakagawa N. с соавторами продемонстрировали пользу этого метода для выявления новорожденных с дефицитом В-лимфоцитов, так как копии KREC отсутствовали в образцах крови у пациентов с агаммаглобулинемией [239].

Как показала практика неонатального скрининга в мире, новорожденные с тяжелыми формами дефицита В-лимфоцитов легко идентифицируются с помощью анализа KREC. Так, с момента запуска скрининга ПИД в Японии, обнаружены 2 младенца с болезнью Брутона. В результате низкого числа копий маркеров В-клеточных рецепторов, новорожденным инициировали заместительную терапию иммуноглобулинами, а также отменили вакцинацию [186]. Toker O. с соавторами опубликовали данные о недектерируемых KREC у двух пациентов с мутацией в гене Btk [69], в работе Borte S. все

новорожденные с Х-сцепленной агаммаглобулинемией имели низкие/нулевые KREC [192].

Однако есть и противоположное мнение: Корсунский И. с соавторами утверждают, что TREC и KREC по отдельности или в сочетании не демонстрируют хороших результатов при диагностике ИДС с дефектом антителообразования, а в поставке диагноза основную роль имеет измерение иммуноглобулинов сыворотки крови. Однако определение уровня TREC и KREC является полезным дополнительным инструментом, помогающим дифференцировать комбинированный иммунодефицит и дефицит антител, особенно в условиях ограниченного доступа к проточной цитометрии [119].

Таким образом, мультиплексный анализ следует рассматривать не только, как мощный инструмент доклинической диагностики ТКИН и Х-сцепленной агаммаглобулинемии, но и важный метод для первоначального скрининга детей с другими тяжелыми ПИД, что имеет большое значение для предотвращения осложнений у детей с недиагностированными ВДИ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование проводилось на кафедре иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России в дизайне когортного обсервационного исследования, обзора клинических случаев, а также исследования «случай-контроль».

Первый этап исследования включал в себя ретроспективный анализ данных, полученных в ходе расширенного неонатального скрининга новорожденных, родившихся в период с 1 января 2023 года по 30 июня 2024 года на территории Ставропольского края. В качестве биологического материала использовались высушенные пятна капиллярной крови на картах неонатального скрининга (ООО «Гринвэн», Россия; «Wallac oy», Финляндия). Забор крови у доношенных новорожденных производился в возрасте 24-48 ч., у недоношенных – 144-168 ч. (Приказ Минздрава РФ от 21.04.2022 №274Н). Для проведения первичного тестирования методом ПЦР в режиме реального времени тест-бланки доставлялись в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар. Применялись тест-системы «ТК-SMA» Генериум.

При положительном результате (количество копий TREC и/или KREC менее 100 на 10^5 лейкоцитов), выполнялся 1 этап подтверждающей диагностики повторно взятого тест-бланка капиллярной крови в ФГБНУ «МГНЦ им. им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва).

При подтверждении аномальных результатов TREC и/или KREC в ретесте ребенок в экстренном порядке вызывался на второй этап подтверждающей диагностики, кровь отправлялась в НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева (Москва) для определения фенотипа иммунных клеток и в ФГБНУ «МГНЦ им. им. акад. Н.П. Бочкова» для молекулярно-генетического исследования. В том случае, если ребенок находился на госпитализации, забор крови для подтверждающей диагностики осуществлялся в стационаре.

Недоношенные младенцы обследовались по достижению 37 недель постконцептуального возраста.

При расширенном иммунофенотипировании методом проточной цитометрии в федеральном центре определялись популяции лимфоцитов Т-хелперов (CD3+CD4+), T-naïve cells (CD4+CD45RA+CD197+), T-central memory cells (CD4+CD45RA-CD197+), Effector memory cells (CD4+CD45RA-CD197-), TEMRA (CD4+CD45RA+CD197-), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+), T-naïve cells (CD8+CD45RA+CD197+), T-central memory cells (CD8+CD45RA-CD197+), Effector memory cells (CD8+CD45RA-CD197-), TEMRA (CD8+CD45RA+CD197-), а также В-лимфоцитов (CD3−CD19+), NK-клеток (CD3−CD16+CD56+) и NKT-клеток (CD3+CD16+CD56+).

При наличии показаний по результатам ИФТ (CD3+ менее $1,5*10^9$/л, CD19+ менее $0,4*10^9$/л, CD3+CD45RA+ менее 60%) проводилось определение делеции 22q11.2 и 10p14 в крови методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). В случае отрицательного результата выполнялось полноэкзомное секвенирование.

При выявлении мутантного гена устанавливался диагноз первичного иммунодефицита, ребенок обследовался на базе иммунологических отделений федеральных центров. Новорожденных с низкими показателями иммунокомпетентных клеток при отсутствии патогенных мутаций включали в группу вторичных лимфопений.

Клинические данные пациентов с ВДИ и вторичными лимфопениями, представленные в исследовании, получены при их объективном осмотре, а также анализе медицинских карт стационарного больного, выписок из историй болезни при их госпитализации в ГБУЗ СК «КДКБ», ГБУЗ СК «СККПЦ №1», НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ.

На втором этапе исследования осуществлен анализ показателей неонатального скрининга у пациентов групп риска – 100 недоношенных детей (группа I), 43 младенцев с пороками сердца (группа II) и 19 – пороками

желудочно-кишечного тракта (группа III). В качестве контрольной группы (КГ) отбирали результаты 100 здоровых доношенных новорожденных. В работе использованы данные неонатального скрининга по Ставропольскому краю, внесенные в электронную базу ВИМИС «АКиНЕО» с 01.01.23. по 30.06.24.

Определены медианы количества копий TREC/KREC у недоношенных детей (100) в группе Ia по сравнению со здоровыми доношенными детьми контрольной группы (100 детей). Выполнен анализ данных в зависимости от сроков гестации – у 30 экстремально недоношенных (менее 28 нед.), 30 глубоко недоношенных (28-32 нед.), 40 умеренно недоношенных детей (32-37 нед.), а также в зависимости от статуса ОРИТ в группе Ib (18 детей) и не-ОРИТ в группе Ic (20 детей). Дети со статусом ОРИТ находились на госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ СК «СККПЦ №1».

Критерии соответствия

Критерии включения в группу I:

• группа исследования (Ia): недоношенные младенцы (сроки гестации 22-37 нед.) / группа сравнения: здоровые доношенные младенцы (сроки гестации > 37 нед.);

• группа исследования (Ib): недоношенные младенцы, госпитализированные в ОРИТ (сроки гестации 22-37 нед.) / группа сравнения (Ic): недоношенные младенцы, не госпитализированные в ОРИТ (сроки гестации 22-37 нед.).

Критерии невключения в группу I:

• недоношенные младенцы с врожденными пороками сердца и сосудов, ЖКТ, мочеполовой системы, внутриутробными инфекциями, а также рожденные от матерей, получавших иммуносупрессивную терапию.

Критерии включения в группу II:

• группа исследования: новорожденные с пороками сердца и сосудов / группа сравнения: здоровые доношенные новорожденные.

Критерии невключения в группу II:

• недоношенные младенцы с пороками сердца при сроках гестации менее 32 недель, новорожденные с другими пороками развития кроме ВПС, внутриутробными инфекциями, а также рожденные от матерей, получавших иммуносупрессивную терапию.

Критерии включения в группу III:

• группа исследования: новорожденные с пороками ЖКТ / группа сравнения: здоровые доношенные новорожденные.

Критерии невключения в группу III:

• недоношенные младенцы с пороками ЖКТ при сроках гестации менее 32 недель, новорожденные с другими пороками развития кроме ЖКТ, внутриутробными инфекциями, а также рожденные от матерей, получавших иммуносупрессивную терапию.

Для всех групп обязательным было наличие информированного добровольного согласия на обработку данных, подписанного родителем или опекуном. Пациенты не включались в исследование при его отсутствии.

На третьем этапе работы осуществлен ретроспективый анализ колец эксцизии реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов у пациентов с генетически верифицированным диагнозом ВДИ. В исследуемую группу включены 44 пациента из регистра первичных иммунодефицитов Ставропольского края, в том числе с комбинированной иммунной недостаточностью (9), синдромальными ИДС (25), иммунной дисрегуляцией (5), дефектами антителообразования (5). В качестве контрольной группы обследованы 45 условно здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии соответствия

Критерии включения:

• группа исследования: пациенты с генетически подтвержденным диагнозом первичного иммунодефицита / группа сравнения: здоровые дети близкие по возрасту и полу.

Критерии невключения:

• дети с малыми и транзиторными формами врожденных дефектов иммунитета (селективный дефицит IgA, транзиторная младенческая гипоиммуноглобулинемия, синдром Маршалла);

• отсутствие информированного добровольного согласия на обработку данных, подписанного родителем или опекуном.

Детекция числа копий TREC/KREC и фенотипа иммунокомпетентных клеток осуществлялась во время верификации диагноза на базе отделений ГБУЗ СК КДКБ и иммунологического отделения ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева с 2017 по 2024 г. Ретроспективный анализ клинических и лабораторных данных пациентов осуществлен на основании медицинской документации (выписки из историй болезни, амбулаторные карты) и результатов их динамического наблюдения на базе отделения гематологии и детской онкологии ГБУЗ СК КДКБ.

Определение количества копий TREC/KREC выполнялось в иммунологической лаборатории ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева методом ПЦР в режиме реального времени с использованием реактивов ABV-тест, Генериум [232]. В соответствии с инструкцией производителя пороговыми значениями TREC у детей в возрасте 0-1 год считали 200 копий на 10^5 клеток, 1-6 лет – 80 копий на 10^5 клеток, 6-18 лет – 30 копий на 10^5 клеток. Граничные значения KREC составили 250, 100 и 40 копий на 10^5 клеток соответственно.

При фенотипировании иммунных клеток на базе отделения клинической лабораторной диагностики АНМО «СККККДЦ» использовался метод проточной цитометрии. Содержание лейкоцитов, лимфоцитов и субпопуляций лимфоцитов определяли методом одноплатформенной технологии

гетерогенного гейтирования по панлейкоцитарному маркеру $CD45^+$ и показателям светорассеивания с применением калибровочных частиц Flow-Count Fluorospheres фирмы Beckman Coulter, США.

Субпопуляционный состав лимфоцитов оценивали на лазерном проточном цитометре Cytomicx FC 500 фирмы Beckman Coulter, США с помощью одно- и двухпараметрических реагентов линии IQTest: CD19-PC5, HLA-DR-PC5, CD3-FITC/CD4-PE, CD8-PC5, CD3-FITC/CD (16+56)-PE, CD45-ECD фирмы Beckman Coulter, США.

Определение иммуноглобулинов сыворотки (IgA, IgG, IgM) осуществляли с помощью реактивов фирмы Beckman Coulter, США, методом иммунотурбидиметрии.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью програмного обеспечения «Primer of Biostat 4,0», «Statistica 10.0» (StatSoft, США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Качественные данные представляли в виде абсолютного числа с указанием долей (%). Расчет статистической значимости различий качественных признаков оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Количественные значения в случае нормального распределения представляли в виде средней и стандартного отклонения (M±SD), при распределении, отличном от нормального – медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Нормальность распределения контролировали с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для сравнения двух несвязанных выборок использовали U-критерий Манна-Уитни, при множественных сравнениях количественных признаков – критерии Крускала-Уоллиса, Ньюмена-Кейлса, Данна. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Корреляционный анализ выполняли, рассчитывая коэффициент корреляции Пирсона.

Для определения предикторной ценности применяли анализ ROC-кривых с определением AUC, точки отсечения cut-off, чувствительности (Se), специфичности (Sp), предсказательной значимости.

ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА TREC/KREC ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ИММУНИТЕТА И ВТОРИЧНЫХ ЛИМФОПЕНИЙ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

3.1. Результаты неонатального скрининга на первичные иммунодефициты в Ставропольском крае (01.01.23. – 30.06.24.)

3.1.1. Характеристика новорожденных с аномальными показателями TREC/KREC

В период с 01 января 2023 года по 30 июня 2024 года в Ставропольском крае рождено 36774 детей, неонатальный скрининг прошли 36324 детей. Всего было собрано 36324 образцов, что составило 98,8% от всех новорожденных за исследуемый период (табл. 1, рис. 1).

Из 36324 протестированных образцов нормальные значения TREC и/или KREC получены у 36245 (99,8%) детей, которые в дальнейшем считались условно здоровыми и были исключены из наблюдения (рис. 1).

В 79 (0,2%) случаях определялись низкие показатели TREC или KREC, в 17 (21,5%) – только TREC, 57 (72,1%) – KREC, в 5 случаях – обоих показателей. Недектируемое значение KREC установлено у 1 пациента.

Повторное тестирование выполнено в 77 (97,5%) случаях, средние сроки выполнения ретеста для доношенных составили 25,6±4,96 дней, для недоношенных – 46,67±10,61 дней (ретест проводился после достижения новорожденными постконцептуального возраста 37 недель).

Двое пациентов не дожили до подтверждающей диагностики. У одного из новорожденных с верифицированным синдромом Дауна и врожденной аноректальной атрезией диагностирован неонатальный миелобластный лейкоз (фенотип бластных клеток CD34+CD38+HLADR-CD117+CD13+CD33+CD15-CD11b-CF11c-CD56-CD7-CD2-CD14-CD64-). Гибель наступила на 12-й день, причиной смерти явились полиорганная недостаточность, ДВС-синдром.

Таблица 1 – Количество ретестов и подтверждающих тестов в неонатальном скрининге на ВДИ в СК (01.01.2023-30.06.2024)

Количество новорожденных в СК (01.01.2023 по 30.06.2024)	36774	100%
TRECCut-off (>100*10^5лейкоцитов)		
KREC Cut-off (>100*10^5лейкоцитов)		
Кол-во протестированных образцов	**n**	**%**
Первое тестирование	36324	98,8
Ретест	79	0,2
Кол-во проб с низкими TREC и KREC		
Первое тестирование	5	0,02
Ретест	0	0
Количество проб с низкими TREC		
Первое тестирование	17	0,05
Ретест	7	0,02
Количество проб с недетектируемыми TREC		
Первое тестирование	0	0
Ретест	1	0,003
Количество проб с низкими KREC		
Первое тестирование	56	0,15
Ретест	5	0,02
Количество проб с недетектируемыми KREC		
Первое тестирование	1	0,003
Ретест	1	0,003
Количество пациентов, направленных на ИФТ	14	0,04
Количество пациентов, направленных на генетическое исследование	14	0,04
ТКИН и другие Т- и В-клеточные цитопении	5	0,014
Вторичные Т- и В-клеточные цитопении	9	0,025

Второй ребенок – недоношенный мальчик, смерть которого наступила в позднем неонатальном периоде от прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне врожденной внутриутробной инфекции с преобладанием геморрагического синдрома.

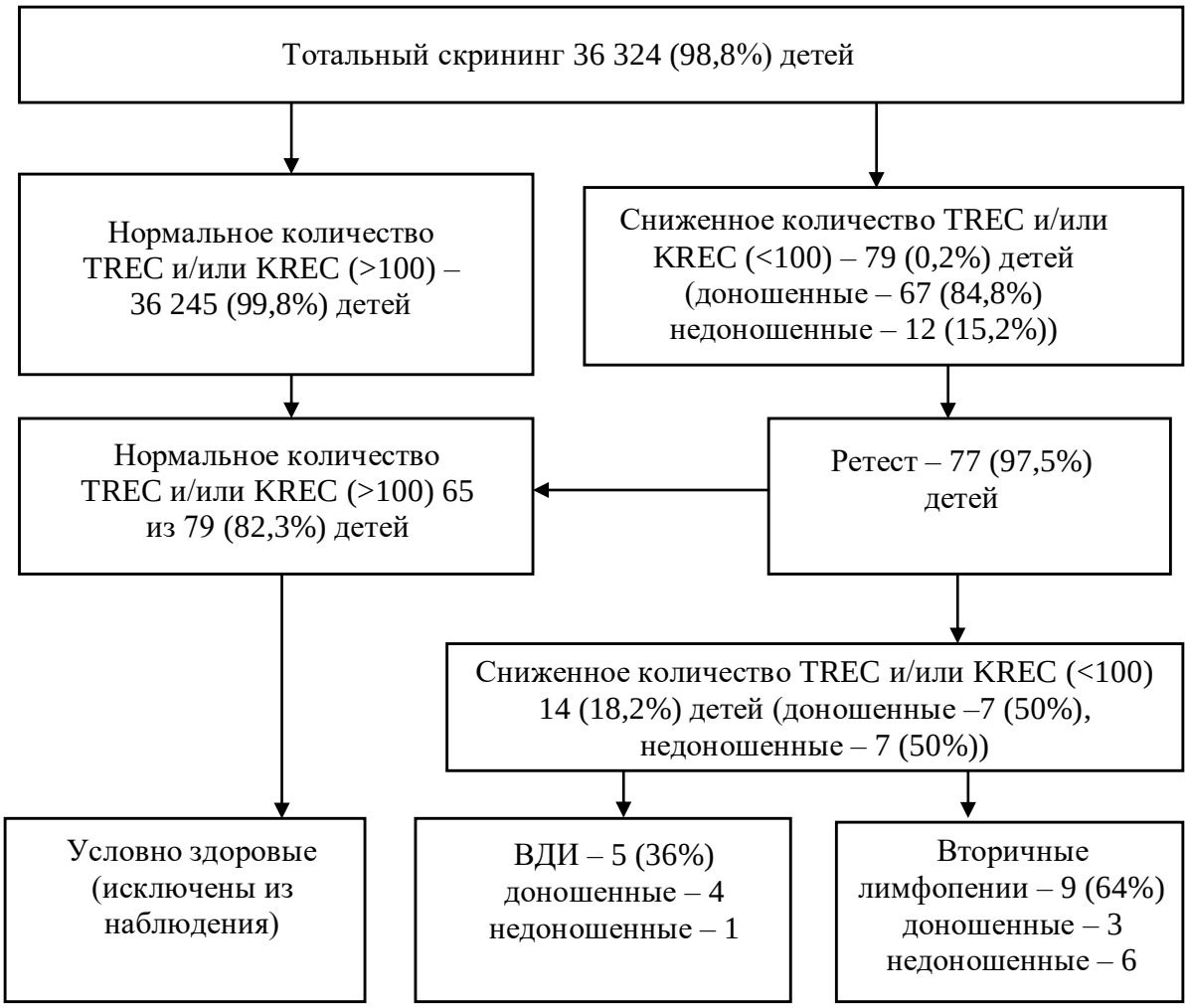


Рис. 1– Неонатальный скрининг на ВДИ в СК (01.01.2023 – 30.06.2024)

У 14 (18,2%) детей низкие значения колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов подтверждены при повторном тестировании, в том числе снижение TREC – 8 (10,4%), только KREC – 6 (7,6%) (табл. 1). Таким образом, частота Т-клеточных лимфопений в когорте новорожденных детей Ставропольского края составила 0,02%, В-клеточных лимфопений – 0,01%.

В группе детей с аномальными TREC/KREC количество девочек – 4 (28,6%), мальчиков – 10 (71,4 %) (табл. 2). Пре и перинатальные осложнения отмечены в 10 (71,4%) случаях в виде инфекций во время беременности – 6 (43%), хориоамнионита – 1 (7%), хронической плацентарной недостаточности – 2 (14%), угрозы прерывания беременности – 1 (7%).

Таблица 2 – Демографическая характеристика новорожденных с положительными результатами скрининга на ВДИ в СК

Демографическая характеристика	Группа детей с аномальными показателями TREC/KREC
Мальчики, n (%)	10 (71,4)
Девочки, n (%)	4 (28,6)
Масса при рождении, г	2387,1±321,92
Пре/перинатальные осложнения, n (%)	10 (71,4%)
Естественные роды, n (%)	6 (43%)
Плановое ОКС, n (%)	4 (28,5%)
Экстренное ОКС n (%)	4 (28,5%)
Недоношенные n (%)	7 (50%)

Через естественные родовые пути родились 6 (43%) детей, путем плановой ОКС – 4 (28,5%), экстренной ОКС – 4 (28,5%). Средняя масса при рождении составила – 2387,1±321,92 г. Недоношенными были 7 (50%) из 14 детей, в том числе умеренно недоношенными – 3, сильно недоношенными – 1, экстремально недоношенными – 3. При анализе анамнестических данных ни в одном из 14 случаев не зарегистрированы факторы материнской иммуносупрессии. Гестационный сахарный диабет диагностирован у 4 (28,5%) матерей, ожирение – у 3 (21,4%). У одного ребенка установлен семейный анамнез, отягощенный по первичным иммунодефицитам (у умершего брата генетически подтвержден тяжелый комбинированный Х-сцепленный иммунодефицит с дефектом в гене *IL2RG*).

Второй этап подтверждающей диагностики (расширенное иммунофенотипирование) выполнен у 14 (100%) детей (табл. 3). Данные ИФТ получены на 44,29±6,32 день. Согласно критериям, установленным Консорциумом по лечению первичного иммунодефицита, подозрение на ТКИН формируется при содержании: CD3+ менее 300 клеток/мкл, а также клеток CD3/CD4 с наивными маркерами клеточной поверхности (CD3+CD4+CD45RA+) менее 20% [270].

Таблица 3 – Данные иммунофенотипирования у пациентов с низкими показателями TREC и/илиKREC

	П1	П2	П3	П4	П5	П6	П7	П8	П9	П10	П11	П12	П13	П14
TREC, копий на 10^5 кл	0	11541	56	553	92	98	64	98	1080	5039	3515	3	0	1342
KREC, копий на 10^5 кл	7856	96	257	0	494	5023	743	9344	96	36	75	118	3039	96
WBC, 10^6/мл	4,55	11,14	7,82	8,05	7,78	9,43	4,21	4,36	9,5	11,97	4,9	8,63	4,59	11,19
Лимфоциты, 10^6/мл (%)	1,68 (37)	8,13 (73)	2,11 (27)	3,94 (49)	5,13 (66)	3,96 (42)	2,1 (52)	1,48 (34)	3,6	7,78 (65)	3,28 (67)	2,07 (24)	1,33 (29)	4,14 (37)
CD3+, кл/мкл (%)	98 (5,8)	6644 (81,7)	817 (38,7)	2722 (69)	4621 (90)	2151 (54,3)	1289 (58,9)	941 (63,5)	3600	6645 (85,4)	2557 (77,9)	1166 (56,3)	313 (23,5)	3474 (83,9)
CD3+CD4+, кл/мкл (%)	63 (64,5)	4804 (72,3)	537 (65,7)	1739 (63,9)	2066 (44,7)	1503 (69,9)	242 (18,8)	700 (74,4)	2400	5349 (80,5)	1737 (67,9)	918 (78,8)	167 (53,3)	2254 (64,9)
CD4+CD45RA+CD197+, кл/мкл (%)	3 (4,3)	4001 (83,3)	361 (67,2)	1534 (88,2)	1549 (75)	1300 (86,5)	155 (63,9)	611 (87,3)		4894 (91,5)	1332 (76,7)	485 (53,1)	35 (20,7)	1894 (84)
CD4+CD45RA-CD197+, кл/мкл (%)	3 (4,3)	562 (11,7)	154 (28,6)	132 (7,6)	213 (10,3)	11 (0,7)	43 (17,7)	28 (4,0)		278 (5,2)	302 (17,4)	192 (20,9)	52 (31,2)	214 (9,5)
CD4+CD45RA-CD197-, кл/мкл (%)	31 (49,4)	187 (3,9)	13 (2,4)	54 (3,1)	190 (9,2)	36 (2,4)	34 (14,2)	21 (3,0)		107 (2)	85 (4,9)	119 (13)	63 (37,6)	59 (2,6)
CD4+CD45RA+CD197-, кл/мкл (%)	27 (42,2)	53 (1,1)	10 (1,8)	21 (1,2)	114 (5,5)	156 (10,4)	10 (4,2)	40 (5,7)		70 (1,3)	17 (1,0)	119 (13)	18 (10,6)	90 (4,0)
CD3+CD8+, кл/мкл (%)	30 (30,9)	1515 (22,8)	180 (22)	838 (30,8)	2505 (54,2)	576 (26,8)	400 (31)	208 (22,1)	590	990 (14,9)	780 (30,5)	216 (18,5)	39 (12,4)	1174 (33,8)
CD8+CD45RA+CD197+, кл/мкл (%)	0 (0,5)	1279 (84,4)	162 (90,3)	808 (96,4)	849 (33,9)	548 (95,1)	96 (24)	173 (83)		929 (93,8)	734 (94,1)	176 (81,4)	22 (56,9)	1025 (87,3)
CD8+CD45RA-CD197+, кл/мкл (%)	0 (0)	61 (4,0)	10 (5,4)	9 (1,1)	30 (1,2)	0 (0)	18 (4,5)	1 (0,6)		18 (1,8)	19 (2,4)	3 (1,4)	2 (3,9)	26 (2,2)
CD8+CD45RA-CD197-, кл/мкл (%)	23 (76,5)	59 (3,9)	4 (2,2)	3 (0,3)	506 (20,2)	0 (0)	212 (53,1)	16 (7,6)		13 (1,3)	9 (1,1)	8 (3,7)	6 (14,7)	7 (0,6)
CD8+CD45RA+CD197-, кл/мкл (%)	7 (23)	117 (7,7)	4 (2,2)	18 (2,2)	1120 (44,7)	28 (4,9)	74 (18,5)	18 (8,8)		32 (3,2)	19 (2,4)	29 (13,6)	10 (24,6)	116 (9,9)
CD19+, кл/мкл (%)	929 (55,2)	49 (0,6)	51 (2,4)	36 (0,9)	144 (2,8)	1224 (30,9)	280 (12,8)	448 (30,2)	50	31 (0,4)	62 (1,9)	29 (1,4)	383 (28,8)	132 (3,2)
CD3-CD16+CD56+, кл/мкл (%)	29 (1,7)	1342 (16,5)	0 (0)	1104 (28)	298 (5,8)	487 (12,3)	7 (0,3)	93 (6,3)	520	1019 (13,1)	588 (17,9)	799 (38,6)	635 (47,7)	501 (12,1)
T-NK-cells CD3+CD56+, кл/мкл (%)	657 (39)	24 (0,3)	1242 (58,8)	8 (0,2)	390 (7,6)	4 (0,1)	617 (28,2)	1 (0,1)		0 (0)	3 (0,1)	0 (0)	0 (0)	4 (0,1)

Лимфопения, требующая дополнительной диагностики, определяется при уровне CD3+– 300-1500 клеток/мкл, CD3+CD45RA+ <60%, CD19+<400 кл/мкл [9].

Т- и/или В-лимфопения подтверждена у 100% детей. Легкая Т-клеточная лимфопения (CD3+) в исследуемой когорте установлена у 5-ти детей, тяжелая – у одного, снижение CD19+-клеток выявлено в 11 случаях (табл. 3). Сравнительный анализ результатов проточной цитометрии и значений TREC/KREC продемонстрировал, что 6 из 6 пациентов (100%) с низкими показателями KREC имели сниженное количество CD19+ клеток, не превышающее уровень 400 кл/мкл (в диапазоне 31 – 132 кл/мкл).

У 6 из 8 пациентов с аномальными показателями TREC наблюдалось снижение CD3+ - лимфоцитов. Низкие значения CD4+ отмечены у 7-ми новорожденных, CD8+ – у 6-ти, наивных Т-хелперов (CD4+CD45RA+CD197+) – у 5-ти, наивных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+CD45RA+CD197+) – у 6-ти. Снижение уровня НК-клеток (CD3-CD16+CD56+) отмечено в 4-х случаях.

Один младенец с тяжелой Т-клеточной лимфопенией (менее 300 кл/мкл) был экстренно госпитализирован в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ СК КДКБ с последующей маршрутизацией в клинику «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Генетическое исследование выполнено у 14 детей, в том числе определение делеции 22q11.2 и 10p14 методом FISH – в 100% случаях, полноэкзомное секвенирование – у 14-ти пациентов.

3.1.2. Врожденные дефекты иммунитета

Врожденные дефекты иммунитета верифицированы у 5 детей, в том числе ТКИН (1), синдромальные ИДС (3), нарушения антителообразования (1) (табл. 4).

Таблица 4 – Врожденные дефекты иммунитета в неонатальном скрининге на врожденные дефекты иммунитета в Ставропольском крае (01.01.23 - 30.06.24)

Пациент	П1	П2	П3	П4	П5
Ген	IL2RG	ATM	NBN	RMRP	IGLL1
Координаты гена	chrX:70329158C>T	chr11:108201008C>T	Chr8:GRCh38.p3	chr9:35657988T>C chr9:35657795C>T	chr22:23573483G>A
Мутация	c.677G>A	c.7375C>T	c.657_661delACAAA	n.31A>G n.224G>A	c.425C
Дефект синтеза белка	p.(Arg226His)	p.(Arg2459Cys)	p.Lys219AsnfsTer16		p.(Prol42Leu)
Зиготность, тип наследования	Гемизигота, Х-сцепленный	Гомозигота, аутосомно-рецессивный	Гомозигота, аутосомно-рецессивный	Компаунд-гетерозигота, аутосомно-рецессивный	Гомозигота, аутосомно-рецессивный
Аллели в популяции	н/д	0,000035	0,000197	н/д 0,000007	0,0010278
Иммунный фенотип	ТКИН	Атаксия-телеангиэктазия	Синдром Ниймиген	Иммунодефицит с метафизарной хондродисплазией	Аутосомно-рецессивная гипоиммуно-глобулинемия

В структуре синдромальных иммунодефицитов подтверждены атаксия-телеангиэктазия, синдромы Ниймиген и Мак-Кьюсика. Таким образом, частота первичных Т-клеточных лимфопений в СК составила 0,01% от числа обследованных (1:7265), в том числе распространенность ТКИН – 1:36324, Т-клеточных лимфопений в структуре синдромальных ПИД – 1:12108. У одного ребенка выявлен врожденный дефект антителообразования (1:36324).

Пациент 1. Мальчик от 3-ей беременности, 3-х срочных родов (сроки гестации: 38 недель 5 дней). Нормальные масса тела и рост при рождении: 3200 г, 54 см. По данным расширенного неонатального скрининга – недетектируемые уровни TREC (0 копий на 10^5 клеток в ретесте), нормальные показатели KREC (7856 копий на 10^5 клеток). При иммунофенотипировании – резкое снижение числа CD3+ – 98 кл/мкл, CD3+CD4+ – 63 кл/мкл, CD3+CD8+ – 30 кл/мкл, практически отсутствуют наивные Т-хелперы (CD3+CD4+CD45RA+CD197+ – 3 кл/мкл) и Т-цитотоксические лимфоциты (CD3+CD8+CD45RA+CD197+ – 0 кл/мкл). Уровень CD19+-клеток нормален – 929 кл/мкл. Один из его родных братьев здоров, другой – умер в возрасте 4 мес. с диагнозом: генерализованная ЦМВИ. Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность.

По данным РНС у пациента выявлена мутация в экзоне 5 гена *IL2RG* chrX:70329158*C>T,* приводящая к замене аминокислоты p.(Arg226His) в гомо/гемизиготном состоянии. В возрасте 3 мес. мальчик перенес успешную трансплантацию ТГСК от гаплоидентичного донора (отец). Приживление трансплантата на Д+27. Через 11 месяцев после ТГСК трансплантат функционирует удовлетворительно, линейный химеризм: CD3+>97%, гранулоциты 20-30%, моноциты 20-30%, CD19+0-60%. Признаков РТПХ, активной инфекции нет. Учитывая наличие удовлетворительной иммунореконституции (CD3+ – 7023 кл/мкл, CD3+CD4+ – 1292 кл/мкл, CD3+CD8+ – 5429 кл/мкл, CD19+705 – кл/мкл), рекомендовано начало профилактической вакцинации. Прогноз благоприятный.

Пациент 2. Девочка от 2-ой беременности, 2-х родов. Масса при рождении 2300 г, длина 47 см. При первичном тестировании в рамках РНС зарегистрированы низкие показатели TREC (32 копии на 10^5 клеток) и KREC (26 копий на 10^5 клеток), в ретесте подтверждены лишь низкие TREC (56 копий на 10^5 клеток). При иммунологическом исследовании определялись признаки иммунодефицитного состояния (CD3+ – 817 кл/мкл, CD3+CD4+ – 537 кл/мкл, CD3+CD8+ – 180 кл/мкл, CD19+ – 51 кл/мкл). В течение 4-х месяцев жизни отмечены три инфекционных эпизода, в том числе правосторонняя верхнедолевая пневмония, острый отит, бронхит с парентеральным введением антибактериальных средств.

При полноэкзомном секвенировании обнаружены 2 вероятно патогенные мутации в гене *ATM*, обе в гомозиготном состоянии (в интроне 18 – chr11:108139338C>T c.2838+3 del, приводящая к делеции нуклеотида, и в экзоне 51 – chr11:108201008C>T c.7375 C>T, приводящая к мисенс-замене нуклеотида и аминокислоты p.Arg2459Cys). При анализе сегрегации мутации в семье, у отца и матери выявлен генетический дефект пробанда c.7375C>T p.(Arg2459Cys) в гетерозиготном состоянии. Девочке диагностирован синдромальный комбинированный иммунодефицит – атаксия-телеангиэктазии (синдром Луи-Бар). При динамическом наблюдении в возрасте 7 мес. – увеличение уровня АФП в 15 раз (171 нг/мл), прогрессирующее снижение всех популяций лимфоцитов (CD3+ – 620 кл/мкл, CD3+CD4+ – 390 кл/мкл, CD3+CD8+ – 150 кл/мкл, CD3+CD4+CD45RA+CD197+ – 32 кл/мкл, CD3+CD8+CD45RA+CD197+ – 38 кл/мкл, CD19+ – 100 кл/мкл, переключенных В-лимфоцитов IgD-IgM-CD27+ – 2,9 кл/мкл), гипоиммуноглобулинемия: IgA – 0,01 г/л, IgM – 0,84 г/л, IgG – 0,80 г/л. Учитывая высокий риск инфекционных осложнений, девочке назначена заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов и профилактическая антибактериальная терапия (ко-тримоксазол).

Пациент 3. Девочка от 1-й беременности, срочных родов в 38 недель, вес при рождении 2310 г, рост 49 см, при рождении констатирована

микроцефалия. По результатам неонатального скрининга на врожденные дефекты иммунитета – снижение TREC до 3 копий на 10^5 лейкоцитов. Согласно результатам иммунофенотипирования – лимфопения до 2070 кл/мкл, снижение CD3+ (1166 кл/мкл), CD3+CD4+ (918 кл/мкл), CD3+CD8+ (216 кл/мкл), наивных Т-хелперов (487 кл/мкл), Т-цитотоксических лимфоцитов (176 кл/мкл), а также CD19-клеток (29 кл/мкл). По результатам генетического исследования (секвенирование по Сенгеру) выявлена мутация в гене *NBN* с 657_661delACAAA (p.Lys219AsnfsTer16) в гомозиготном состоянии. Подтвержден диагноз: первичный иммунодефицит, комбинированный вариант, синдром Ниймиген. В возрасте 3-х месяцев у ребенка глубокий Т-клеточный иммунодефицит (CD3+ – 450 кл/мкл, CD3+CD4+ – 350 кл/мкл, CD3+CD8+ – 70 кл/мкл, CD3+CD4+CD45RA+CD197+ – 320 кл/мкл, CD3+CD8+CD45RA+CD197+ – 105 кл/мкл, CD19+ – 100 кл/мкл, переключенных В-лимфоцитов IgD-IgM-CD27+ – 1,1 кл/мкл), гипериммуноглобулинемия IgG – 2,49 г/л, повышение IgA – 0,77 г/л, IgM – 2,79 г/л. В связи с нарушением специфического антителообразования и прогрессирующим Т-клеточным иммунодефицитом инициирована заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами, противомикробная профилактика препаратом азитромицин.

Пациент 4. Девочка от 3-й беременности, 2-х срочных родов в 40 недель. Вес при рождении 3800 г, рост 54 см, ОША 8-9 баллов. При скрининговом исследовании эксцизионных колец реаранжировки генов установлен низкий уровень KREC при рождении (53 на 10^5 лейкоцитов) и недетектируемые значения в ретесте. В иммунном статусе уровень CD19 менее 1% (31 кл/мкл), остальные популяции лимфоцитов в пределах референсных значений. При секвенировании «клинического» экзома (6640 генов) методом NGS выявлена миссенс мутация в 3-м экзоне гена лямда – цепи иммуноглобулинового рецептора пре В-лимфоцита в гомозиготном состоянии (*IGLL1* c.425C>Tp.(Prol42Leu)). При анализе сегрегации мутации в семье, у отца и матери выявлен генетический дефект ребенка *IGLL1* c.425C>T в

гетерозиготном состоянии. Подтвержден первичный иммунодефицит – аутосомно-рецессивный дефект антителообразования. В возрасте 5-ти месяцев у девочки определяется прогрессирующее снижение сывороточных иммуноглобулинов (IgG – 2,10 г/л, IgA – 0,11 г/л, IgM – 0,59 г/л).

Пациент 5. Ребенок от 5-й беременности, рожден на 37-й неделе гестации с массой 2060 г, ОША – 7-8 баллов. При рождении отмечено укорочение верхних и нижних конечностей и шеи. По результатам первичного тестирования в РНС получено существенное снижение уровня TREC (13 на 10^5 лейкоцитов) и неопределяемые значения TREC в ретесте (0 на 10^5 лейкоцитов). Показатели KREC не изменены (3039 на 10^5 лейкоцитов). При иммунологическом исследовании на этапе подтверждающей диагностики установлено существенное снижение популяций Т-лимфоцитов: CD3+ – 313 кл/мкл, CD3+CD4+ – 167 кл/мкл, CD3+CD8+ – 39 кл/мкл, наивных Т-хелперов – 20% (35 кл/мкл), недифференцированных Т-цитотоксических клеток – 56,9% (22 кл/мкл). Уровень CD19-клеток составил 28,8% (635 кл/мкл). При экзомном секвенировании определены две ранее не описанные мутации в гене *RMRP* в компаунд-гетерозиготном состоянии: chr9:35657988T>C с нуклеотидной заменой n.31A>G и chr9:35657795*C>T* и нуклеотидной заменой n.224G>A. При анализе сегрегации мутации в семье, у отца и матери выявлен генетический дефект *RMRP* в гетерозиготном состоянии. Подтвержден редкий синдромальный иммунодефицит с метафизарной хондродиспазией (синдром Мак-Кьюсика).

3.1.3. Вторичные лимфопении

Вторичные Т- и/или В-клеточные лимфопении (не-ВДИ) диагностированы у 9 детей (табл. 5). Восемь (88,9%) пациентов в раннем неонатальном периоде находились в отделении ОРИТ.

Таблица 5 – Характеристика пациентов с вторичной лимфопенией в неонатальном скрининге СК

Пациент	Гестационный возраст	TREC/ KREC	Ретест TREC/ KREC	Лимфоциты кл/мкл (%)	CD3+ кл/мкл (%)	CD19+ кл/мкл (%)	CD3+CD4+ CD45RA+ кл/мкл (%)	Диагноз	Исход
П1	26 недель	86/61	92/464	5130 (66)	4621 (90)	144 (2,8)	2066 (45)	Крайне недоношенная. Неонатальная пневмония. ГИЭ 3 ст. НЭК 3Б. Перитонит. Анемия 3 ст.	Разрешение лимфопении
П2	27 недель	32/205	98/5023	3960 (42)	2151 (54)	1224 (31)	1300 (86)	Крайне недоношенный. Бактериально-микотический сепсис. ГИЭ 3 ст. ВЖК 3 ст. Прогрессирующая окклюзионная гидроцефалия	Разрешение лимфопении
П3	38 недель	72/70	1080/96	3600 (41)	3300 (89)	50 (2%)	-	Асфиксия 3 ст. ВПС: дисплазия створки клапана ЛА. БЭН. Транзиторная младенческая гипоиммуноглобулинемия	Разрешение лимфопении
П4	26 недель	20/160	58/652	1482 (34)	941 (63,5)	448 (30)	611 (87)	Крайне недоношенный. ГИЭ 3 ст. ВЖК 2 ст. Двусторонняя пневмония, сепсис	Смерть в 5 мес.
П5	30 недель	55/12	67/743	2190 (52)	1289 (569)	280 (13)	155 (64)	Сильно недоношенный. Ранний неонатальный сепсис. ГИЭ 3 ст. ВЖК 3 ст. Гидроцефалия ПВЛ.	Разрешение лимфопении
П6	41 неделя	2000/34	11541/94	5920 (86)	5150 (87)	370 (6,3)	4001 (83)	Клинически здоров	Разрешение лимфопении
П7	34 недель	133/0	533/0	3940 (49)	2722 (69)	36 (0,9)	1534 (88)	Умеренно недоношенный. ГИЭ 3 ст Неонатальная пневмония, септическое течение. Гидроцефалия. Тетрапарез. Эпилепсия. Острое повреждение почек	Смерть в 3 мес.
П8	40 неделя	1632/77	3515/75	3280 (67)	2557 (78)	62 (1,9)	1332 (68)	Тромбоцитопения н/э. ГИЭ 3 ст. ВЖК 2 ст. ДН 2 ст.	Разрешение лимфопении
П9	34 недели	2140/39	1342/96	4140 (37)	3474 (83,9)	132 (3,2)	1844 (84)	Синдром Эдвардса. ВПС. Общий АВ-канал. ДМПП. ДМЖП. Атрезия пищевода. ГИЭ 3 ст. Неонатальная пневмония. ДН 3 ст.	Смерть в 5 мес.

В 2 (22,2%) случаях верифицированы пороки развития, в том числе порок сердца (11,1%), сочетанный порок сердца и ЖКТ в структуре синдрома Эдвардса (11,1%). У 7 (77,7%) младенцев регистрировалось тяжелое гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, ВЖК 2-3 степени, у 6 (66,7%) развился ранний бактериально-микотический сепсис или тяжелая неонатальная пневмония, у одного – некротизирующий энтероколит с перфорацией и последующей лапаротомией. Идиопатическая Т-клеточная лимфопения установлена у 1 (11,1%) здорового ребенка.

Пятеро (55,5%) детей восстановили уровень Т-лимфоцитов после разрешения инфекционного процесса, трое детей погибли до разрешения лимфопении. Причины смерти – прогрессирующая полиорганная недостаточность и декомпенсация сердечной деятельности.

Нами была осуществлена сравнительная характеристика детей с первичными (ВДИ) и вторичными (не-ВДИ) лимфопениями (табл. 6, 7). В отличии от вторичных лимфопений, дети с ВДИ рождались здоровыми, на сроке гестации более 37 недель, и не госпитализировались в отделения реанимации и интенсивной терапии (0% и 88,9%, p=0,002).

Таблица 6 – Риск вторичных лимфопений и врожденных дефектов иммунитета в зависимости от статуса интенсивной терапии

Неонатальный скрининг	ВДИ (n=5)			Вторичные лимфопении (n=9)		
	ОРИТ	Не ОРИТ	Все	ОРИТ	Не ОРИТ	Все
Не обнаруживаемый TREC	0	2	2	0	0	0
Сниженный TREC	0	2	2	4	0	4
Не обнаруживаемый KREC	0	0	0	1	0	1
Сниженный KREC	0	1	1	2	2	4
Все	0	5	5	7	2	9

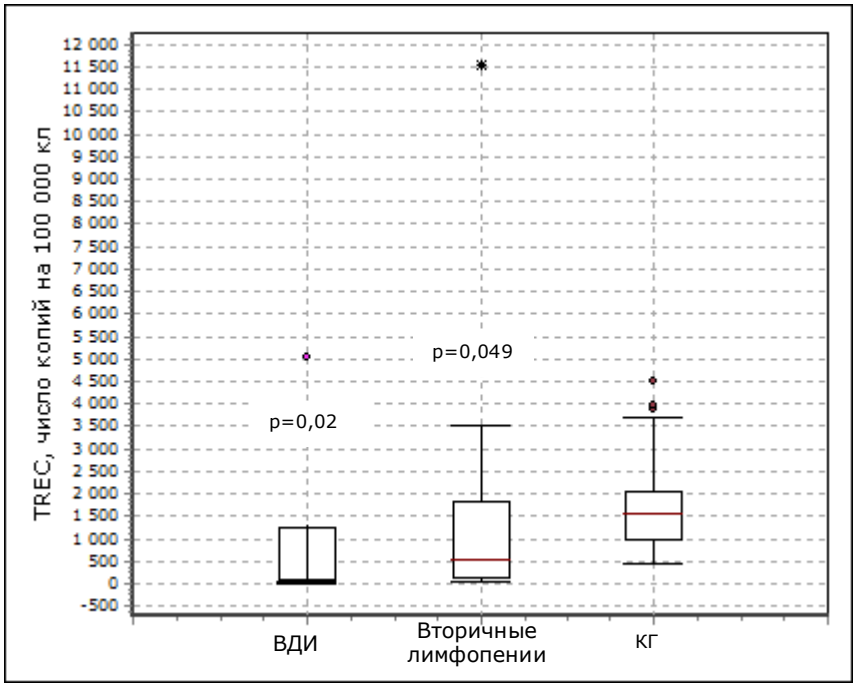
У детей с ВДИ чаще регистрировались нулевые уровни TREC (40% и 0%, p=0,041). У младенцев с вторичными лимфопениями по сравнению с ВДИ определялись преимущественно аномальные KREC (55,5% и 20%, p=0,20), реже TREC (80% и 44,5%), однако различия не были статистически значимы.

Таблица 7 – Риск вторичных лимфопений и врожденных дефектов иммунитета в зависимости от степени доношенности

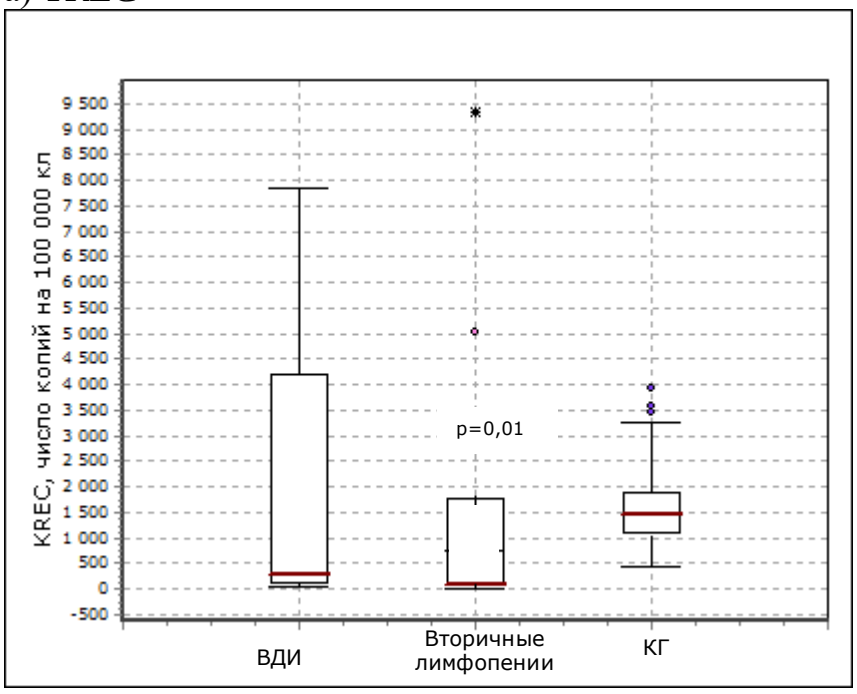
Неонатальный скрининг	ВДИ (n=5)			Вторичные лимфопении (n=9)		
	< 37 недель гестации	>37 недель гестации	Все	< 37 недель гестации	>37 недель гестации	Все
Не обнаруживаемый TREC	0	2	2	0	0	0
Сниженный TREC	0	2	2	4	0	4
Не обнаруживаемый KREC	0	0	0	1	0	1
Сниженный KREC	0	1	1	1	3	4
Все	0	5	5	6	3	9

Все младенцы с врожденными дефектами иммунитета рождены в срок. Большая часть новорожденных в группе с вторичными лимфопениями были недоношенными – 6 (66,7%, p=0,016), при этом пятеро – глубоко недоношенными. У 4-х из 6-ти недоношенных детей определялись низкие TREC и только у одного – аномальные KREC. У всех доношенных детей отмечались низкие KREC. В единственном случае (П6) в отсутствии клинических проявлений констатирована идиопатическая лимфопения (табл. 5). Показатели TREC у детей с врожденными дефектами иммунитета составили 3 [0; 56,0], вторичными лимфопениями – 553 [98; 1342] копий на 10^5 лейкоцитов, определялись статистически значимые межгрупповые различия (p=0,049) и различия по сравнению со здоровыми детьми – 1543 [935; 2092] копий на 10^5 лейкоцитов (рис. 2а). Уровень KREC у детей с врожденными дефектами иммунитета (257 [118; 3039]) и вторичными лимфопениями (96 [96; 743] копий на 10^5 лейкоцитов) был ниже, чем у здоровых детей – 1420 [820;

3020] копий на 10^5 лейкоцитов. Однако статистически значимые отличия от контроля определялись только у детей с вторичными лимфопениями (рис. 2б).



а) TREC



б) KREC

Рис. 2 – Показатели TREC и KREC у пациентов с врожденными дефектами иммунитета и вторичными лимфопениями

Примечание: ВДИ – врожденные дефекты иммунитета, КГ – контрольная группа, p – различия по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

3.1.4. Корреляции TREC/KREC и субпопуляций иммунокомпетентных клеток

Для установления взаимосвязей между TREC/KREC и данными иммунофенотипирования проведен корреляционный анализ.

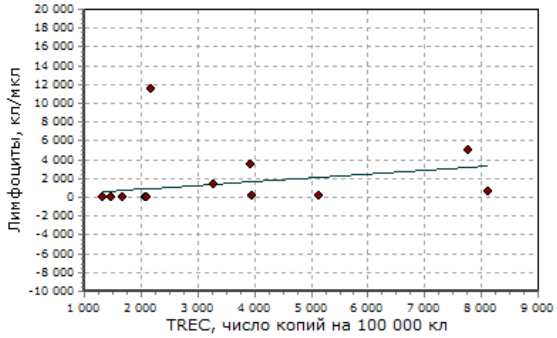
Парные корреляции рассчитывали между значениями TREC и абсолютным содержанием лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+), Т-цитотоксических (CD3+CD8+), наивных Т-хелперов (CD3+CD4+CD45RA+CD197+), наивных Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+CD45RA+CD197+), а также между уровнем KREC и абсолютным содержанием В-лимфоцитов (CD19+) (табл. 8, рис. 3).

Таблица 8 – Парные корреляции TREC и KREC и иммунологических показателей

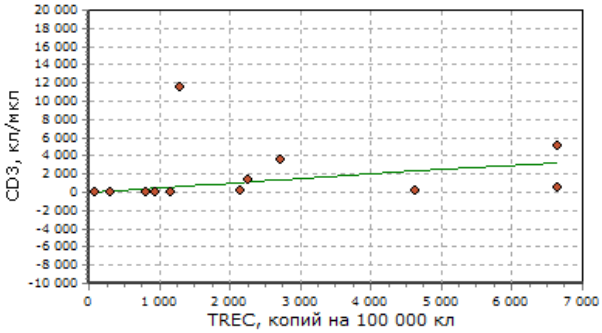
Показатели	Коэффициент корреляции Пирсона	p
Количество копий TREC и абсолютное содержание лимфоцитов	0,80	0,001
Количество копий TREC и абсолютное содержание CD3+	0,77	0,028
Количество копий TREC и абсолютное содержание CD4+	0,82	0,0005
Количество копий TREC и абсолютное содержание CD8+	0,39	0,17
Количество копий TREC и абсолютное содержание CD3+CD4+CD45RA-CD197+	0,79	0,001
Количество копий TREC и абсолютное содержание CD3+CD8+CD45RA-CD197+	0,70	0,007
Количество копий KREC и абсолютное содержание CD19+	0,75	0,003

Получена сильная корреляционная зависимость между уровнем TREC и абсолютным содержанием лимфоцитов (r=0,80, p=0,001), CD3+ (r=077,

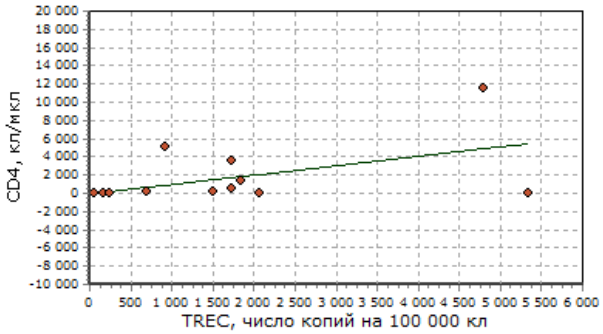
p=0,028) и CD4+ – клеток (r=0,82, p=0,005), а также количеством наивных Т-хелперов CD3+CD8+CD45RA+CD197+ (r=0,79, p<0,001) и Т-цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+CD45RA+CD197+ (r=0,70, p=0,007).



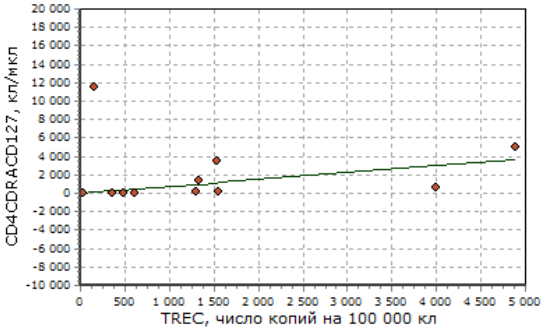
а) TREC и лимфоциты



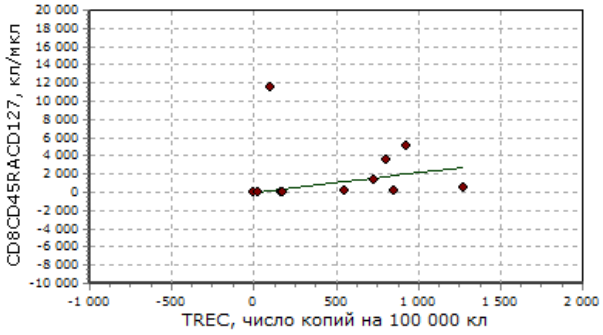
б) TREC и Т-лимфоциты



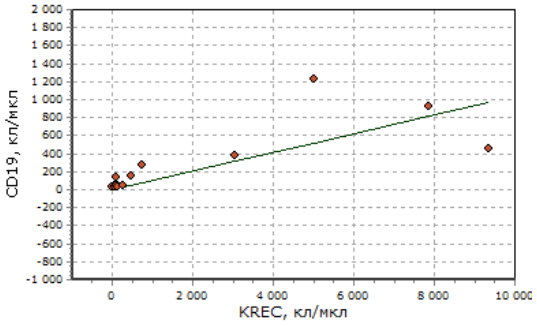
в) TREC и Т-хелперы



г) TREC и наивные Т-хелперы



д) TREC и наивные Т-киллеры



е) KREC и В-лимфоциты

Рис. 3 – Корреляционные связи между количеством копий TREC и KREC и количеством иммунокомпетентных клеток

Не было корреляции между показателями TREC и числом CD8+ – клеток (r=0,39, p=0,17). Наблюдалась статистически значимая сильная корреляция

между уровнем KREC и абсолютным содержанием CD19+ (r=0, 75, p=0,003) (табл. 8, рис. 3).

Таким образом, эффективность подтверждающей диагностики на 1 этапе ретестов составила 18,2%, на 2 этапе – при иммунофенотипировании – 100%, молекулярно-генетическом исследовании – 35,7%. Частота врожденных дефектов иммунитета по данным неонатального скрининга в Ставропольском крае достигает 0,01% (1: 7265) среди новорожденных, распространенность тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН) – 1:36324 младенцев, комбинированных синдромальных иммунодефицитов – 1:12108, дефектов антителообразования 1:36324. Вторичные, не связанные с ВДИ, лимфопении определяются у 0,03% (1:4036) новорожденных. В группе вторичных лимфопений доля недоношенных детей достигает 66,7%, младенцев с пороками развития – 22,2%. У 77,7% младенцев выявлено тяжелое поражение ЦНС, 66,7% – инфекции неонатального периода (пневмония, сепсис, некротический энтероколит), 88,9% детей нуждались в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. В 11,1% случаев верифицирована идиопатическая лимфопения. Летальный исход наступил у 33,3% детей. В 66,7% случаев вторичные лимфопении имели транзиторный характер и разрешились к 2-9 месяцам жизни.

Установлено снижение уровня TREC, но не KREC, у детей с врожденными дефектами иммунитета по сравнению со здоровыми младенцами и детьми с вторичными лимфопениями. Выявлены корреляционные взаимосвязи между количеством копий TREC и абсолютным содержанием Т-лимфоцитов, Т-хелперов, наивных Т-хелперов, наивных Т-цитотоксических лимфоцитов, а также между уровнем KREC и числом В-лимфоцитов.

3.2. Анализ TREC/KREC у новорожденных групп риска

3.2.1. Недоношенные новорожденные

Среди 2177 детей, рожденных недоношенными в период с 01.01.2023 по 30.06.2024, аномальные показатели TREC и/или KREC менее 100 на 10^5 лейкоцитов получены у 6 (0,3%) детей. Среди всех аномальных TREC/ KREC на долю недоношенных пришлось 42,9%. В исследование включены 100 новорожденных с различной степенью недоношенности – умеренной (40), сильной (30), экстремальной (30). В общей группе недоношенных детей уровни TREC – 1127 [589,8; 1632,0] копий на 10^5 лейкоцитов были ниже, чем у здоровых младенцев – 1543 [935,5; 2092,0] копий на 10^5 лейкоцитов, различия были статистически значимы (p=0,01) (рис. 4).

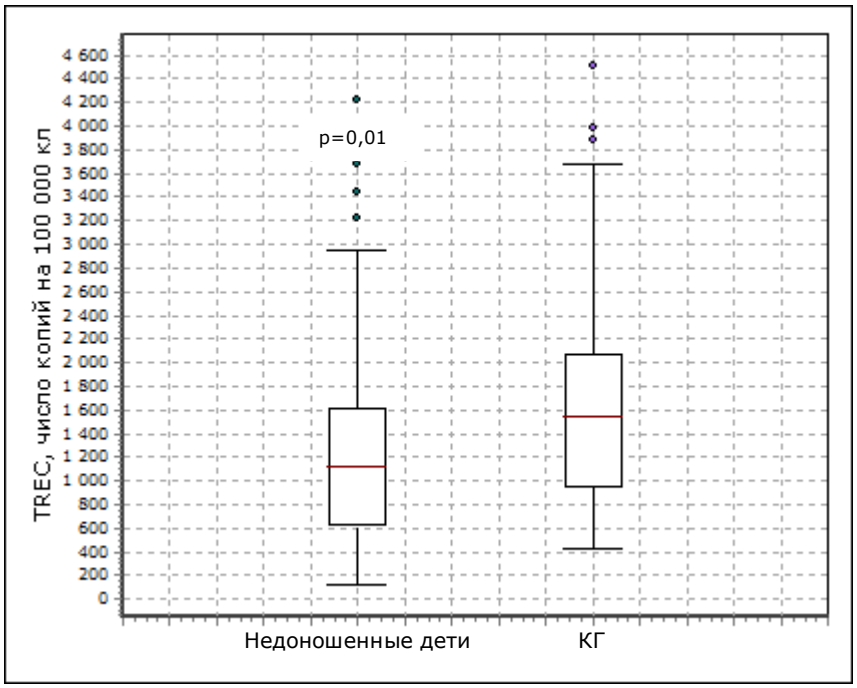


Рис. 4 – Показатели TREC у недоношенных детей

Примечание: КГ – контрольная группа, p – различия по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

Установлено статистически значимое снижение показателей KREC у недоношенных детей – 1093,5 [753,3; 1639,5] копий на 10^5 лейкоцитов по сравнению с доношенными новорожденными – 1435,0 [1002,3; 1942,0] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,001 (рис. 5).

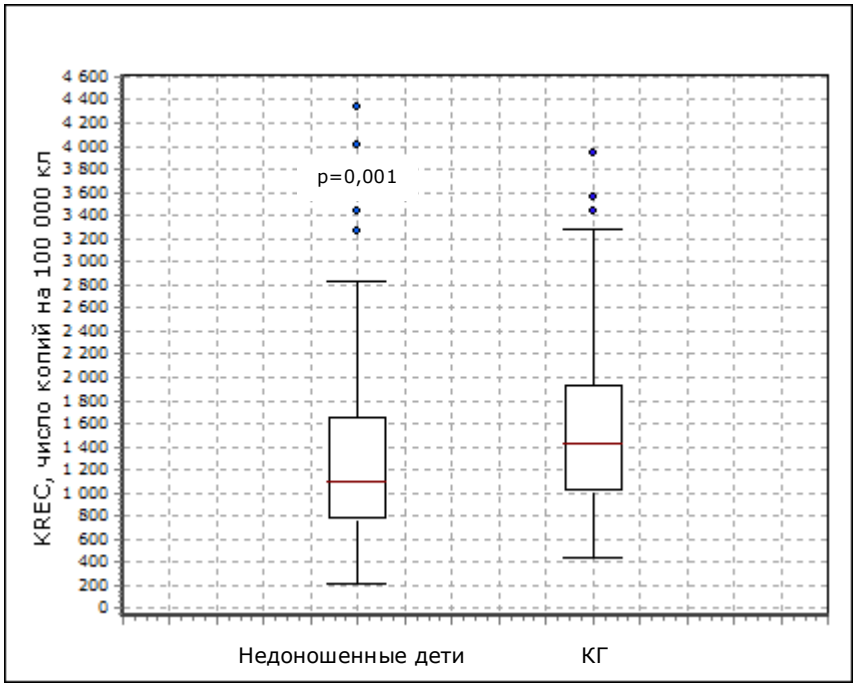


Рис. 5 – Показатели KREC у недоношенных детей

Примечание: КГ – контрольная группа, p – различия по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

При сравнении показателей в зависимости от сроков гестации только в группе экстремально недоношенных детей показатели TREC – 584 [753,3; 1639,5], p=0,001 и KREC – 928,5 [677,0; 1302,0] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,001 были ниже, чем у здоровых новорожденных.

При легкой и умеренной степени недоношенности определялось снижение эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов, однако статистически значимых различий получено не было (табл. 9).

Таблица 9 – Показатели TREC и KREC в зависимости от гестационного возраста

Гестационный возраст	Масса тела, г	TREC, копий на 10^5 лейкоцитов	KREC, копий на 10^5 лейкоцитов
32-36 недель, n=40	1500-2500	1204,0 [849,5; 1638,0]	1148,5 [864,5; 1796,5]
28-31 недель, n=30	1000-1500	1475,5 [829,0; 2451,0]	991,5 [724,0; 1747,0]
< 28 недель, n=30	<1000	584 [753,3; 1639,5]*	928,5 [677,0; 1302,0]*
Контрольная группа, n=100		1543 [935,5; 2092,0]	1435,0 [1002,5; 1942,0]

Примечание: * p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

Для определения прогностической ценности TREC и KREC осуществлен анализ их уровней в зависимости от пребывания недоношенного в отделении интенсивной терапии в связи с развитием серьезных инфекций. Демографическая характеристика детей и их клинический статус отражены в таблице 10. У 15 (83,3%) младенцев диагностирована тяжелая двусторонняя полисегментарная пневмония, в том числе с развитием дыхательной недостаточности 3-й степени у 11 (61,1%) детей. У 3-х (16,7%) новорожденных развился бактериальный и/или бактериально-микотический сепсис, у 2-х (11,1%) некротизирующий энтероколит. В 17 случаях (94,4%) у новорожденных определялось тяжелое гипоксически-ишемическое поражение ЦНС или асфиксия в родах, в 11-ти (61,1%) – ВЖК 2-3 ст. Умерли 13 (72,2%) детей.

В группу сравнения вошли 20 младенцев с близким гестационным возрастом без инфекционного анамнеза с благоприятным исходом. Установлено статистически значимое снижение показателей TREC у недоношенных новорожденных, госпитализированных в ОРИТ – 497,5 [309,0; 646,5] копий на 10^5 лейкоцитов по отношению к группе сравнения – 828,5 [560,3; 1181,7] копий на 10^5 лейкоцитов (p=0,045).

Таблица 10 – Характеристика недоношенных новорожденных с тяжелыми инфекциями

	ГВ	Масса, г	Лф. кл/мкл	TREC, копий на 10^5 лейкоцитов	KREC, копий на 10^5 лейкоцитов	Инфекционный статус	Конкурирующий диагноз	Исход
П1	26 недель	600	5130	92	464	Двусторонняя пневмония. НЭК 3Б. Перитонит	ГИЭ 3 ст., ВЖК 1 ст. Анемия 3 ст.	Жив
П2	27 недель	940	3960	98	5023	Бактериально-микотический сепсис	ГИЭ 3 ст., ВЖК 3-4 ст. Окклюзионная гидроцефалия	Жив
П3	37 недель	3940	3600	1080	96	Неонатальная пневмония, ДН 3 ст.	Асфиксия. ВПС. Транзиторная гипоиммуноглобулинемия	Жив
П4	26 недель	930	1482	58	652	Двусторонняя пневмония, Сепсис	ГИЭ 3 ст., ВЖК 2 ст.	Умер
П5	30 недель	1600	2190	67	743	Ранний неонатальный сепсис (Kl. pneumoniae)	ГИЭ 3 ст., ВЖК 3 ст. ПВЛ. Гидроцефалия	Жив
П6	34 недель	2400	3940	533	0	Двусторонняя полисегментарная пневмония, септическое течение	ГИЭ 3 ст., ВЖК 2 ст. Гидроцефалия. Тетрапарез. Эпилепсия	Умер
П7	34 недели	1490	4140	3515	75	Неонатальная пневмония, ДН 3 ст.	Синдром Эдвардса. ГИЭ 3 ст.	Жив
П8	27 недель	930	1900	651	1696	Двусторонняя пневмония. ДН 3 ст. Кардит	ГИЭ 3 ст., ВЖК 3 ст. Анемия 3 ст. Тромбоцитопения	Умер
П9	25 недель	780	2130	556	857	Двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН 3 ст. НЭК 3Б. Перитонит	ГИЭ 3 ст., ВЖК 2 ст. Асфиксия. ВПС	Умер

Продолжение таблицы 10

	ГВ	Масса, г	Лф. кл/мкл	TREC, копий на 10^5 лейкоцитов	KREC, копий на 10^5 лейкоцитов	Инфекционный статус	Конкурирующий диагноз	Исход
П10	23 недели	860	2270	356	431	Неонатальная пневмония, ДН3 ст. Кардит	Асфиксия. РДСН. Анемия 2 ст.	Умер
П11	23 недели	640	6580	1524	946	Неонатальная пневмония. ДН 3 ст.	Асфиксия. РДСН. ДВС-синдром	Умер
П12	27 недель	980	2370	298	987	Двусторонняя пневмония. ДН 3 ст. Кардит	ВЖК 2 ст. Асфиксия. ДВС-синдром	Умер
П13	22 недели	680	610	633	465	Двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН 3 ст.	ГИЭ 3 ст. Асфиксия	Умер
П14	23 недели	800	4120	609	398	Неонатальная пневмния, ДН 3 ст.	РДСН. ДВС-синдром	Умер
П15	25 недель	640	1160	342	1891	Ранний неонатальный сепсис (E. coli)	ГИЭ 3 ст. Асфиксия. РДСН	Умер
П16	23 недели	790	6210	462	799	Неонатальная пневмония, ДН3 ст.	ГИЭ 3 ст., ВЖК 2-3 ст. Асфиксия. РДСН	Умер
П17	28 недель	980	1580	369	721	Неонатальная пневмония, ДН3 ст. Кардит	ВЖК 2 ст. Асфиксия. РДСН	Умер
П18	32 недели	2100	630	1035	1217	Двусторонняя пневмония	ГИЭ 3 ст., ВЖК 3 ст. Асфиксия	Умер

Медина KREC была статистически значимо ниже, чем у недоношенных младенцев без статуса «ОРИТ» (686,5 [439,3; 923,8] копий на 10^5 лейкоцитов и 1068,0 [793,0; 1775,5] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,004) (табл. 11).

Таблица 11 – Показатели TREC и KREC у недоношенных в зависимости от клинического статуса (сроки гестации менее 37 недель)

Показатели	ОРИТ (n=18)	не-ОРИТ (n=20)
Средний гестационный возраст, мес.	27,28±1,04	27,9±0,54
TREC, копий на 10^5 лейкоцитов	497,5 [309,0; 646,5]*	828,5 [560,3; 1181,7]
KREC, копий на 10^5 лейкоцитов	686,5 [439,3; 923,8]*	1068,0 [793,0; 1775,5]

Примечание * p – статистическая значимость межгрупповых различий (критерий Манна –Уитни).

При проведении ROC-анализа показано, что уровень TREC менее 630 копий на 10^5 лейкоцитов является фактором риска развития инфекционных осложнений и госпитализации в ОРИТ, AUC – 0,69, p=0,103 с уровнем чувствительности 69,2% и специфичности 65,0% (табл. 12, 13).

Таблица 12 – Вероятность развития инфекционных осложнений у недоношенных новорожденных в зависимости от показателей TREC и KREC

Показатель	Отношение шансов (95% ДИ)	AUC
TREC<630 копий на 10^5лейкоцитов	2,00 (0,95-4,22) (p=0,103)	0,69
KREC<901 копий на 10^5лейкоцитов	4,83 (1,21-19,22) (p=0,022)	0,77

Примечание: AUC – численный показатель площади под кривой логистической регрессии.

Однако статистической значимости различий числа новорожденных с уровнем TREC<630 копий на 10^5лейкоцитов в группах «ОРИТ» и «не-ОРИТ» установлено не было (табл. 14).

Таблица 13 – Диагностическая значимость TREC и KREC для прогнозирования инфекционных осложнений у недоношенных новорожденных

Показатель	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
TREC	69,2	65,0	60,0	84,0
KREC	65,0	72,2	64,2	78,0

Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – положительная предсказательная ценность, NPV – отрицательная предсказательная ценность.

Таблица 14 – Показатели TREC и KREC у недоношенных младенцев в зависимости от пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии

Статус	TREC		KREC	
	<630 копий/10^5 лейкоцитов	≥630 копий/10^5 лейкоцитов	<901 копий/10^5 лейкоцитов	≥901 копий/10^5 лейкоцитов
ОРИТ	6 (33%)	12 (67%)	5 (28%)	13 (65%)
не-ОРИТ	13 (65%)	7 (35%)	13 (73%)	7 (35%)
P	p=0,103		p=0,022	

Выявлена положительная предсказательная ценность показателей KREC менее 901 копий на 10^5 лейкоцитов в качестве предикторов развития тяжелых инфекций и госпитализации в ОРИТ с уровнем чувствительности 65,0% и специфичности 72,2% (табл. 12, 13, рис. 6). Отмечено увеличение риска развития системных инфекций в 4,83 раза, p=0,022.

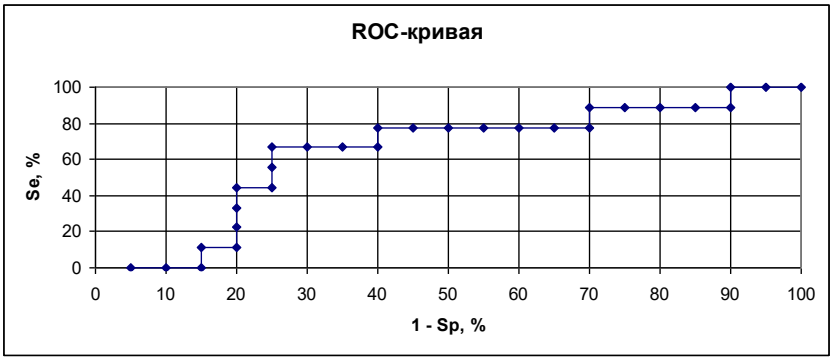


Рис. 6 – ROC-кривая показателей KREC, как предиктора инфекционных осложнений у недоношенных новорожденных

3.2.2. Новорожденные с пороками сердца и сосудов

Осуществлен анализ показателей TREC и KREC у 43 новорожденных с пороками сердца, рожденных в период с 01.01.2023 по 30.06.2024 и прошедших неонатальный скрининг. Доношенными были 40 младенцев, трое родились при сроке гестации 32-36 недель.

В структуре цианотических пороков сердца (5 детей) определялись транспозиции магистральных сосудов – 2 (40%), единственный желудочек сердца – 1 (20%), тетрада Фалло – 2 (40%).

Среди пороков сердца без цианоза (43 младенца) преобладали дефекты межжелудочковой (17 (44,7%)) и межпредсердной (8 (21,1%)) перегородок, реже встречались открытый артериальный проток (3 (7,9%)), атриовентрикулярная коммуникация (3 (7,9%)), коарктация аорты (3 (7,9%)) и стеноз аортального клапана (4 (10,5%)). У 8 (18,6%) детей верифицированы генетические дефекты, в том числе синдромы Дауна (6 (13,9%)), Эдвардса (1 (2,3%)), Апера (1 (2,3%)). Прооперированы 15 (34,9%) детей.

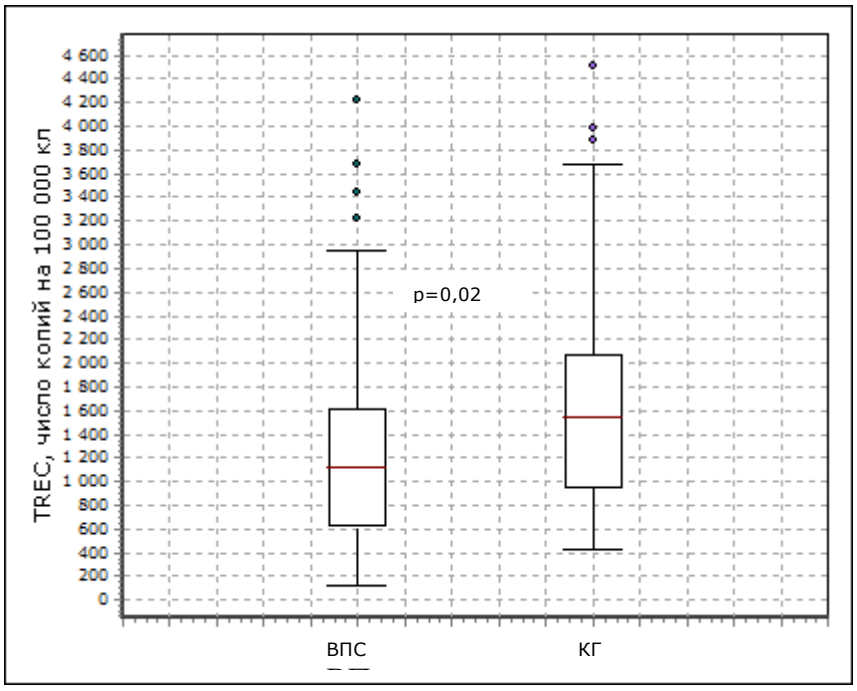
Умерли четверо детей, в том числе дети с синдромальной патологией – синдромами Эдвардса и Дауна, причинами смерти были нарастающая дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, тромбоз мезентериальных сосудов (табл. 15).

Показатели эксцизионных колец реаранжировки генов Т-клеточного рецептора – 1198,0 [698,0; 1717,0] копий на 10^5 лейкоцитов (рис. 7а), p=0,02 и В-клеточного рецепторов – 954,0 [587,0; 1252,5] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,001 были ниже, чем у здоровых новорожденных (рис. 7б).

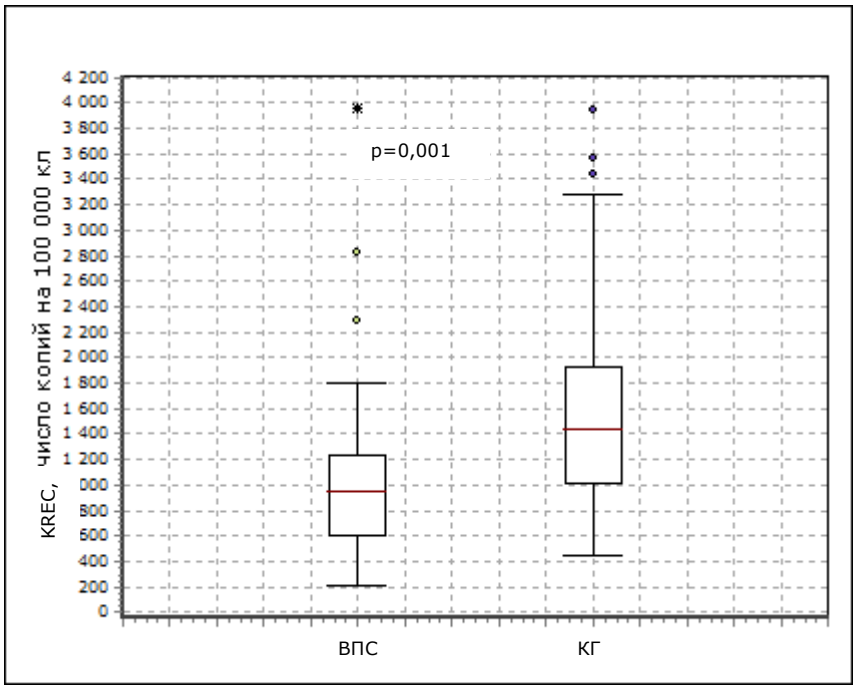
Показатели TREC ниже пороговых значений (<100 копий/10^5 лейкоцитов определялись в 2-х случаях ВПС (22,2%) из 9 вторичных (не-ВДИ) лимфопений среди детей, охваченных неонатальным скринингом в течение 1 года 6 месяцев.

Таблица 15 – Характеристика умерших новорожденных с врожденными пороками сердца

Пациент	Масса при рождении, г	Порок сердца	TREC, копий на 10^5 лейкоцитов	KREC, копий на 10^5 лейкоцитов	Лф, кл/мкл	Инфекции	Конкурирующий диагноз	Причина смерти
П1	2610	ВПС: двустворчатый аортальный клапан. Стеноз аортального клапана. ОАП (3,7 мм). Вторичный ДМПП 6,5 мм	2451	1057	3080	Генерализованная инфекция неуточненная: пневмония, кардит, нефрит, гепатит	ГИЭ 2-3 ст.	ДН 3 ст. НК 2 ст.
П2	2120	Синдром гипоплазии левого сердца: гипоплазия устья аорты, аортального клапана, левого желудочка, нисходящего отдела дуги аорты (2,2 мм). ДМПП (2,0 мм и 5,0 мм). ОАП (5 мм). НК 3 ст.	587	3958	2940	Неонатальная двусторонняя полисегментарная пневмония (S2 справа, S7 слева), среднетяжелое течение	ГИЭ 2-3 ст.	Полиорганная дисфункция (ДН 3 ст., острое повреждение почек, парез кишечника)
П3	2000	ВПС: ДМЖП (5,0 мм). Межпредсердное сообщение (4,0 мм). ОАП (3,6 мм). Аномалия строения аортального клапана и клапана легочной артерии. НК 1Б. ФК-2.	1332	829	1870	Двусторонняя полисегментарная пневмония	Синдром Эдварса (трисомия по хромосоме 18)	ССН. ДН 3 ст. Смешанный ацидоз
П4	2720	ВПС: частичный АВ-канал. ДМЖП (4,6 мм). ДМПП (6,1 мм). ОАП (1,4 мм). ЧАДЛВ. Стеноз легочной артерии с недостаточность клапана ЛА (СД 44 мм рт. ст.). Недостаточность митрального клапана 2 ст. Недостаточность трикуспидального клапана 2 ст. Недостаточность аортального клапана 1 ст. РСДЛА 2 ст. Нарушение кровообращения 2Б.	453	756	2723	Генерализованная инфекция неуточненная, левосторонняя бисегментарная пневмония	Синдром Дауна	Острый тромбоз мезентериальных сосудов



а) TREC



б) KREC

Рис. 7 – Показатели TREC и KREC у детей с врожденными пороками сердца

Примечание: ВПС – врожденный порок сердца, КГ – контрольная группа, p – различия по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

Уровни TREC были ниже у пациентов с цианотическими пороками, с ВПС в структуре генетически-обусловленной патологией и у умерших детей (табл. 16). Однако различия не были статистически значимыми, что вероятно связано с небольшим объемом групп.

Таблица 16 – Демографическая характеристика и показатели TREC у детей с пороками сердца

Характеристики		n (%)	TREC копий*10^5 кл	p
Генетический синдром	да	8 (18,6)	1180,5 [573,5; 1579,5]	0,04
	нет	35 (81,4)	1201,0 [702,0; 1800,0]	
Лимфопения	<3000 кл/мкл	14 (32,6)	729,0 [567,0; 1332,0]	0,049
	>3000 кл/мкл	29 (67,4)	1233,0 [923,0; 1910,0]	
Тип ВПС	с цианозом	5 (11,6)	1201,0 [702,0; 1483,0]	0,88
	без цианоза	38 (88,4)	1359,0 [694,0; 1800,0]	
Исход	умершие	4 (0,09)	959,5 [520; 1891,5]	0,68
	выжившие	39 (90,7)	1198,0 [702,0; 1800,0]	

Примечание p – достоверность межгрупповых различий (критерий Манна –Уитни).

Установлена закономерная взаимосвязь между показателями TREC и развитием лимфопении (табл. 16). Значения TREC были статистически значимо ниже у младенцев с показателями лимфоцитов менее 3000 кл/мкл – 729,0 [567,0; 1332,0] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,049.

Выявлено снижение показателей KREC у младенцев с генетическими синдромами – 1180,5 [573,5; 1579,5] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,04, не получено статистически значимых различий в зависимости от типа порока, летального исхода и низкого абсолютного содержания лимфоцитов (табл. 17). Развитие инфекционных осложнений отмечено у 28 (65,1%) детей. В клинической структуре инфекций определялись бронхиолит/бронхит – 1 (2,3%), пневмония – 25 (58,1%), инфекции мочевыводящих путей – 5 (11,6%), некротизирующий энтероколит – 1 (2,3%).

Таблица 17 – Демографическая характеристика и показатели KREC у детей с пороками сердца

Характеристики		n (%)	KREC копий*10^5 кл	p
Генетический синдром	да	8 (18,6)	533,5 [417,0;792,5]	0,04
	нет	35 (81,4)	1020,0 [632,0;1451,0]	
Лимфопения	<3000 кл/мкл	14 (32,6)	813,5 [585,0;1514,0]	0,72
	>3000 кл/мкл	29 (67,4)	1020,0 [619,0;1245,0]	
Тип ВПС	с цианозом	5 (11,6)	954,0 [798,0; 1260,0]	0,70
	без цианоза	38 (88,4)	944,0 [563,0; 1245,0]	
Исход	умершие	4 (0,09)	943,0 [792,5;2507,5]	0,49
	выжившие	39 (90,7)	954,0 [563,0;1260,0]	

Примечание p – достоверность межгрупповых различий (критерий Манна –Уитни).

Установлены статистически значимые различия показателей TREC у новорожденных с ВПС, развивших системные инфекционные осложнения – 923 [563; 1245] и без них – 1877 [1427; 2855] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,01. Уровень KREC у детей с серьезными инфекционными эпизодами составил – 947,5 [589,0; 1245,0], без них – 954 [563,0; 1260,0] копий на 10^5 лейкоцитов, различия не были статистически значимыми (p=0,90).

3.2.3. Новорожденные с аномалиями желудочно-кишечного тракта

В группу детей с пороками желудочно-кишечного тракта включены 19 младенцев, в том числе с атрезией пищевода 5 (26,3%), атрезией двенадцатиперстной кишки – 2 (10,5%), аноректальной атрезией – 2 (10,5%), гастрошизисом – 1 (5,3%), болезнью Гиршпрунга – 2 (10,5%), атрезией и стенозом подвздошной кишки – 4 (21,1%), аномалией развития брыжейки – 3 (15,8%). Доношенными были 16 младенцев, трое родились при сроке гестации 32-36 недель.

Установлены статистически значимые различия показателей TREC – 632,0 [361,0; 1163,0] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,0001 (рис. 8) и KREC – 907,0

[548,0; 1298,0] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,001 по сравнению со здоровыми детьми (рис. 9).

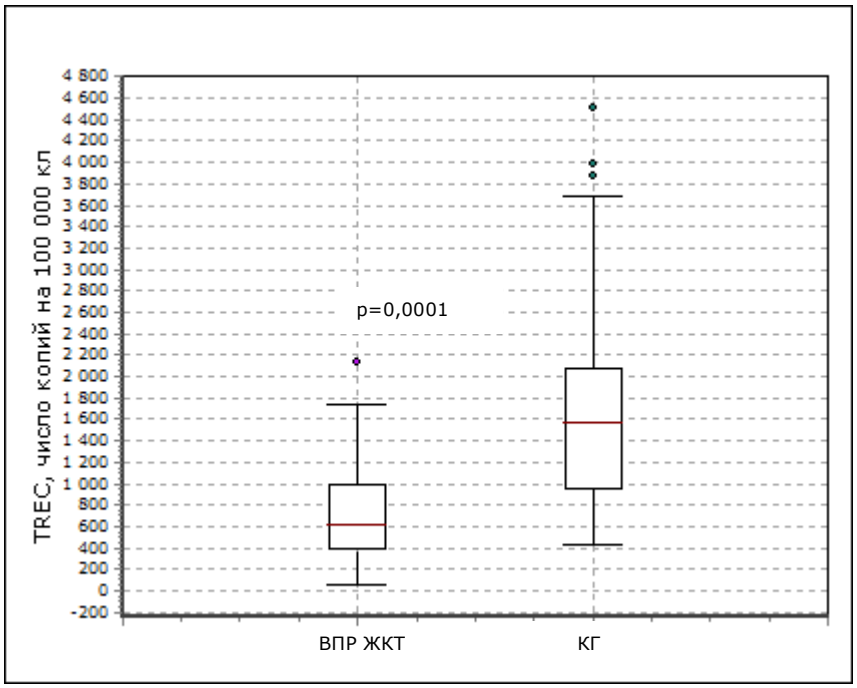


Рис. 8 – Показатели TREC у детей с врожденными пороками ЖКТ

Примечание: ВПР ЖКТ – врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, КГ – контрольная группа, p – различия по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

Инфекционные осложнения реализовались у 10 (52,6%) детей, в том числе пневмония – 6 (31,6%) случаев, бактериемия и сепсис – 3 (15,8%), некротизирующий энтероколит – 1 (5,3%). Умерли от тяжелых инфекций трое (15,8%) детей.

У детей с серьезными инфекционными эпизодами отмечались более низкие показатели TREC – 495,0 [339,0;645,0] копий на 10^5 лейкоцитов, определялись статистически значимые различия по сравнению с группой без инфекционных осложнений – 1016,0 [632,0;1324,0] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,04 (рис. 10).

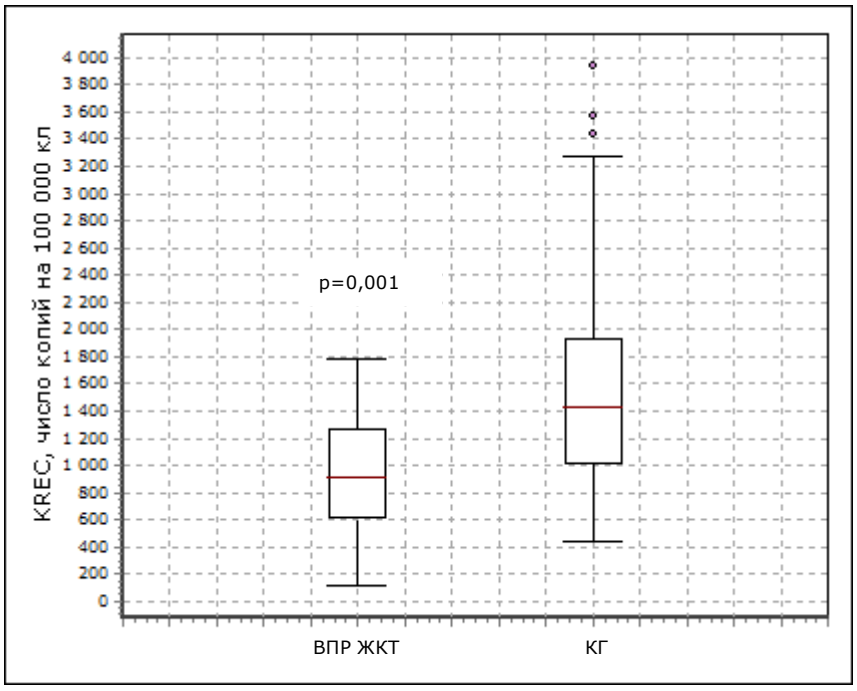


Рис. 9 – Показатели KREC у детей с врожденными пороками ЖКТ

Примечание: ВПР ЖКТ – врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, КГ – контрольная группа, p – различия по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

У детей с серьезными инфекционными эпизодами отмечались более низкие показатели TREC – 495,0 [339,0;645,0] копий на 10^5 лейкоцитов, определялись статистически значимые различия по сравнению с группой без инфекционных осложнений – 1016,0 [632,0;1324,0] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,04 (рис. 10).

Показатели KREC у младенцев с инфекционными осложнениями составили 1059,5 [548,0;1228,0] копий на 10^5 лейкоцитов, в группе без них – 887,0 [735,0;1298,0] копий на 10^5 лейкоцитов. Статистически значимых различий установлено не было (p=0,74).

Таким образом, определено снижение показателей колец эксцизии Т- и В-клеточных рецепторов у недоношенных детей. При ранжировании (стратификации) пациентов в зависимости от уровня гестации статистически значимые отличия от контроля получены в группе детей со сроками гестации менее 28 недель.

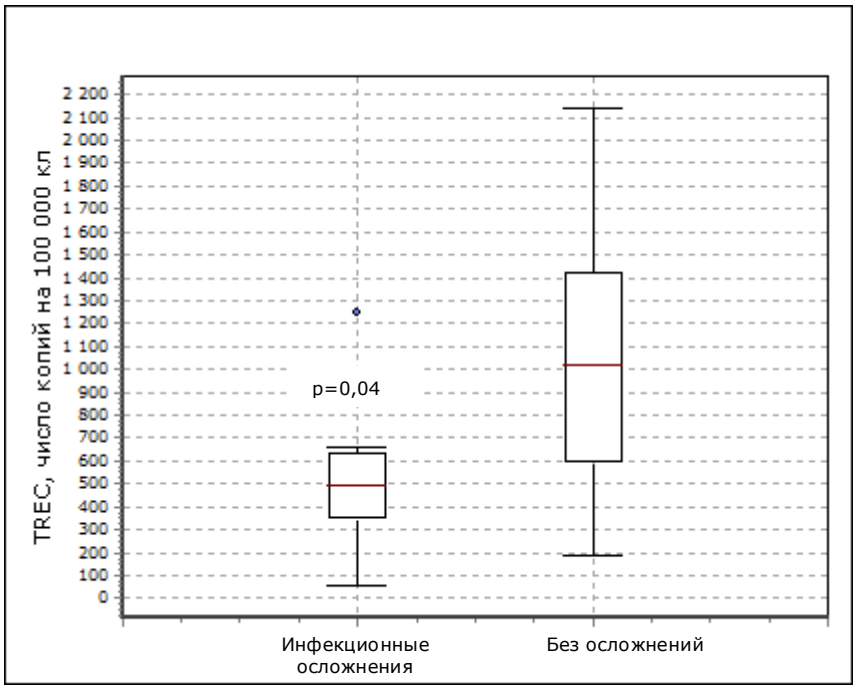


Рис. 10 – Показатели TREC у детей с врожденными пороками ЖКТ и инфекционными осложнениями

Примечание: ВПР ЖКТ – врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, КГ – контрольная группа, p – различия по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

Наиболее низкие уровни TREC и KREC отмечались у недоношенных младенцев с эпизодами тяжелых неконтролируемых инфекций, потребовавших госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. Показатели KREC менее 901 копий на 10^5 лейкоцитов (ОШ=4,83; 95% ДИ:1,21-19,22) у недоношенного новорожденного могут использоваться в качестве предиктора системных инфекционных осложнений и госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии с чувствительностью модели 65,0%, специфичностью – 72,2%, положительной предсказательной – 64,2% и отрицательной – 78,0% предсказательной ценностью.

Выявлено снижение TREC и KREC у младенцев с пороками развития сердца и желудочно-кишечного тракта. Получено уменьшение показателей KREC у новорожденных с ВПС в структуре генетических синдромов (Дауна, Эдвардса, Апера), установлена взаимосвязь между показателями TREC и

степенью лимфопении. Выявлено снижение показателей TREC у новорожденных с пороками сердца и желудочно-кишечного тракта, развивших серьезные инфекционные осложнения.

3.3. Анализ TREC/KREC у пациентов регистра первичных иммунодефицитов

3.3.1. Профили TREC/KREC в зависимости от молекулярно-генетического диагноза

В третьей части работы осуществлен ретроспективный анализ показателей TREC/KREC у пациентов с подтвержденным диагнозом ВДИ, что позволило оценить чувствительность метода для выявления первичных иммунодефицитов различных групп, отличных от ТКИН.

В исследование вошли 44 пациента регистра первичных иммунодефицитов Ставропольского края, в том числе дети с комбинированной иммунной недостаточностью – 9 (20,4%), синдромальными иммунодефицитами – 25 (56,8%), иммунной дисрегуляцией – 5 (11,4%), дефектами антителообразования – 5 (11,4%) (табл. 18).

Среди фенотипов ТКИН определялись варианты T-B+NK- (Х-сцепленный ТКИН – 3, аутосомно-рецессивный ТКИН – 1), T-B-NK- (дефицит АДА – 1, нарушение метаболизма фолатов – 1), T-B-NK+ (Artemis – 1, дефицит ДНК-лигазы 4 – 1, неуточненный дефект – 1).

В структуре синдромальных ИДС диагностированы синдромы ДиДжорджи (5), Якобсона (1), Вискотта-Олдрича (2), Ниймеген (2), Джоба (1), Луи-Бар (9), Шимке (2), Швахмана-Даймонда (2), Мак-Кьюсик (1). В группу дефектов иммунной регуляции включены дети с семейным лимфогистиоцитозом (2), аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом (1), синдромами Грисцелли (1) и Германски-Пудлака (1).

Таблица 18 – Показатели TREC и KREC у пациентов с подтвержденным диагнозом первичного иммунодефицита

Пациент, Пол	Возраст на момент тестирования	Заболевание	Аномальный ген	TREC, копий на 10^5 лейкоцитов	KREC, копий на 10^5 лейкоцитов
Комбинированные иммунодефициты					
П 1, м	12 мес.	Аутосомно-рецессивная ТКИН	JAC3	1	1126
П 2, м	2 мес.	Х-сцепленный ТКИН	IL2RG	0	2610
П 3, м	4 мес.	Х-сцепленный ТКИН	IL2RG	0	1460
П 4, м	1 мес.	Х-сцепленный ТКИН	IL2RG	0	7856
П 5, д	3 года	Дефицит аденозиндезаминазы	ADA	64	32
П 6, д	9 мес.	ТКИН T-B-NK+	Не уточнен	2	12
П 7, д	6 мес.	Синдром Artemis	DCLREIC	1	
П 8, д	2 года 6 мес.	Дефект ДНК-лигазы 4	LIG4	9	28
П 9, д	6 лет	Дефицит метилентетрогидро-фолат дегидрогеназы	MTHFD1	15	2
Синдромальные комбинированные иммунодефициты					
П 10, д	3 года 3 мес.	Синдром ДиДжорджи	del 22q11.2	289	1607
П 11, м	5 лет	Синдром ДиДжорджи	del 22q11	118	456
П 12, д	4 года 8 мес.	Синдром ДиДжорджи	del 22q11	48	510
П 13, м	5 лет 4 мес.	Синдром ДиДжорджи	del 22q11	51	315
П 14, д	1 год 6 мес.	Синдром ДиДжорджи	del 22q11	312	980
П 15, м	5 лет	Синдром Якобсона	del 11q24.2q25	2	36
П 16, м	1 год 2 мес.	Синдром Вискотта-Олдрича	WASP	380	360
П 17, м	16 лет	Синдром Вискотта-Олдрича	WASP	722	1082
П 18, м	3 мес.	Синдром Неймиген	NBN	3	118
П 19, м	5 лет	Синдром Неймиген	NBN	602	0
П 20, д	4 мес.	Синдром Джоба	STAT3	1220	1702
П 21, д	11 лет	Атаксия-телеангиэктазия	ATM	220	86
П 22, м	5 лет 7 мес.	Атаксия-телеангиэктазия	ATM	0	1200

Продолжение таблицы 18

П 23, м	9 лет 9 мес.	Атаксия-телеангиэктазия	ATM	14	458
П 24, м	7 лет 3 мес.	Атаксия-телеангиэктазия	ATM	78	458
П 25, м	9 лет 5 мес.	Атаксия-телеангиэктазия	ATM	879	329
П 26, м	9 лет 10 мес.	Атаксия-телеангиэктазия	ATM	36	0
П 27, д	13 лет	Атаксия-телеангиэктазия	ATM	380	0
П 28, д	5 мес.	Атаксия-телеангиэктазия	ATM	56	257
П 29, м	4 года 8 мес.	Атаксия-телеангиэктазия	ATM	48	114
П 30, м	6 лет 3 мес.	Синдром Шимке	SMARCAL1	96	210
П 31, д	4 года 1 мес.	Синдром Шимке	SMARCAL1	0	945
П 32, м	1 год 3 мес.	Синдром Швахмана-Даймонда	SBDS	1043	364
П 33, м	5 лет 11 мес.	Синдром Швахмана-Даймонда	SBDS	1100	890
П 34, м	1 мес. 15 дней	Синдром Мак-Кьюсик	RMRP	0	3039
Дефекты иммунной регуляции					
П 35, м	1 год 7 мес.	ГЛГ с гипопигментацией	RAB27A	1100	3600
П 36, м	3 года 1 мес.	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	Не уточнен	380	1400
П 37, м	1 год 9 мес.	ГЛГ с гипопигментацией	HPS4	320	7400
П 38, д	2 мес.	Семейный ГЛГ	UNC13D	1092	899
П 39, м	4 года 5 мес.	Семейный ГЛГ	PRF1	520	700
Нарушения антителообразования					
П 40, м	5 лет 8 мес.	Болезнь Брутона	BTK	630	54
П 41, м	14 лет	Болезнь Брутона	BTK	1300	34
П 42, м	4 года 3 мес.	Болезнь Брутона	BTK	1780	42
П 43, д	2,5 мес.	Аутосомно-рецессивный дефект АТ	IGLL1	7856	0
П 44, м	3 года 8 мес.	Гипер-IgM синдром	AICDA	6827	1918

В составе гуморальных иммунодефицитов были дети с болезнью Брутона (3), аутосомно-рецессивным дефектом антителообразования (1), гипер-IgM-синдромом (1). Медиана возраста пациентов – 3,8 [0,875; 5,792] лет.

В контрольную группу вошли 45 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту (медиана возраста – 4,2 [1,25; 5,8]) года. Гендерное соотношение (мальчики: девочки) в группе пациентов с ВДИ составило 28:16, в контрольной группе 30:15.

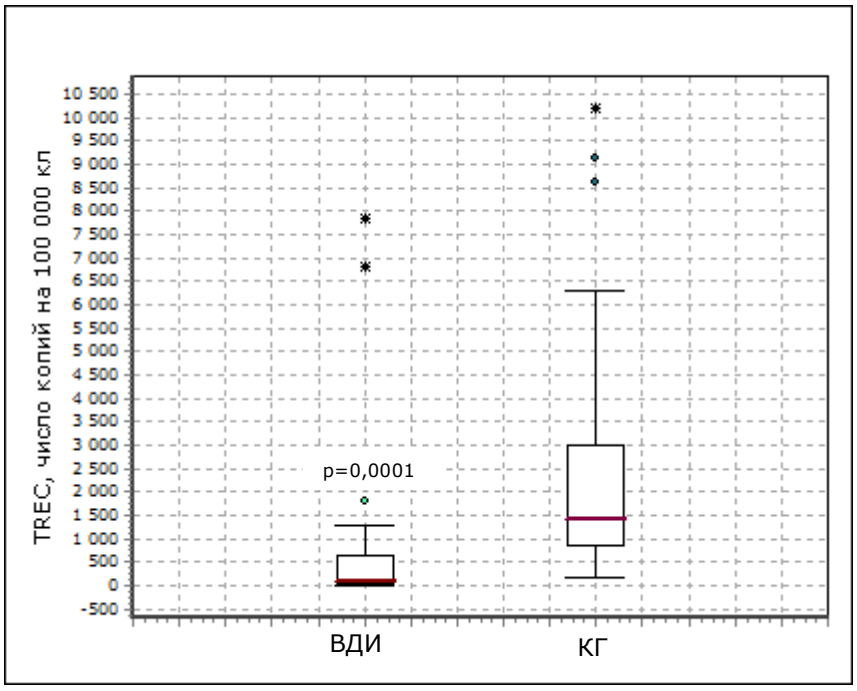
Показатели иммунного фенотипирования и сывороточных иммноглобулинов у пациентов с врожденными дефектами иммунитета были ниже референсных значений (табл. 19).

Таблица 19 – Иммунологическая характеристика пациентов с врожденными дефектами иммунитета

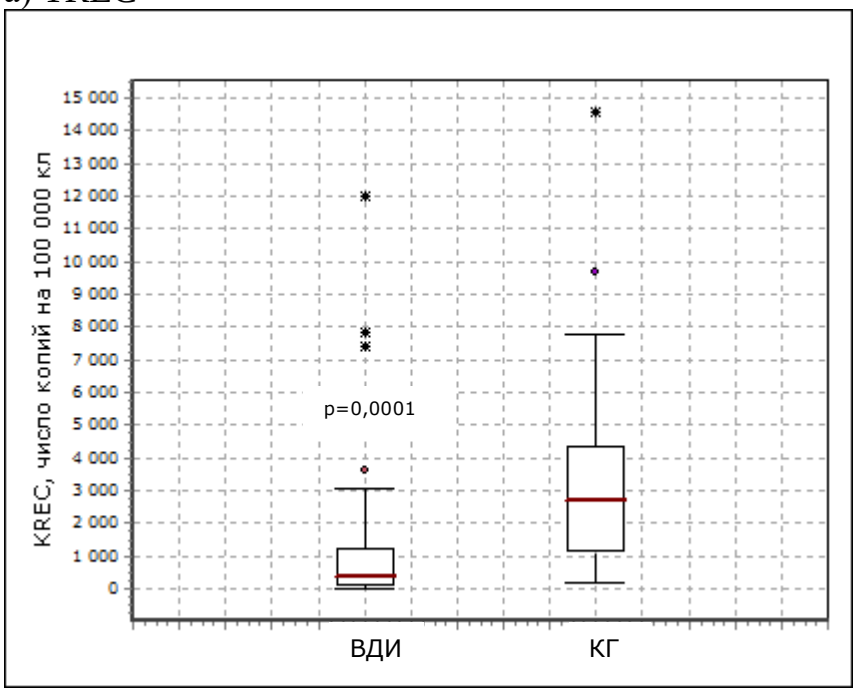
Показатели	Врожденные дефекты иммунитета
Лимфоциты, кл/мкл (n=44)	3477 [3060; 4510]
CD3, % (n=44)	54,9 [28,0; 77,5]
CD3, кл/мкл (n=44)	988,5 [431,8; 2102,5]
CD4, % (n=44)	25,7 [12,5; 41,2]
CD4, кл/мкл (n=44)	440,0 [189,8; 1112,5]
CD8, % (n=44)	17,4 [8,0; 27,2]
CD8, кл/мкл (n=44)	422,0 [102,5; 897,5]
CD19, % (n=44)	11,8 [3,9; 21,3]
CD19, кл/мкл (n=44)	165,0 [82,3; 422,5]
CD3CD4CD45CD127, % (n=14)	30,4 [8,7; 37,6]
CD3CD4CD45CD127, кл/мкл (n=14)	145,5 [32,8; 343,3]
CD3CD8CD45CD127, % (n=14)	16,4 [4,6; 32,5]
CD3CD8CD45CD127, кл/мкл (n=14)	36,0 [19,5; 242,3]
IgA, г/л (n=42)	0,26 [0,08; 1,25]
IgM, г/л (n=42)	0,82 [0,26; 1,20]
IgG, г/л (n=42)	4,29 [1,24; 9,30]

Уровни TREC и KREC у детей с ВДИ представлены на рисунке 11.

У пациентов с врожденными дефектами иммунитета определялось статистически значимое снижение TREC – 107 [7,50; 653,0] копий на 10^5 лейкоцитов, ($p<0,0001$) (рис. 11а) и KREC – 376,5 [40,5; 1194,5] копий на 10^5 лейкоцитов ($p<0,0001$) по сравнению со здоровыми детьми – 1420 [820; 3020] и 2500 [1030; 4300] копий на 10^5 лейкоцитов соответственно (рис. 11б).



а) TREC



б) KREC

Рис. 11 – Показатели TREC и KREC у пациентов с врожденными дефектами иммунитета

Примечание: ВДИ – врожденные дефекты иммунитета, КГ – контрольная группа, p – различия по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

Аномальные показатели колец эксцизии Т- и В-клеточных рецепторов (ниже пороговых) значений отмечены у всех детей с тяжелой

комбинированной иммунной недостаточностью, 14 (56%) – синдромальными дефектами, 4 (80%) – нарушениями синтеза антител, 5 (55,6%) – атаксией-телеангиэктазией, 2 (40%) – синдромом делеции 22 хромосомы, у 2-х пациентов с синдромом Ниймеген, у одного из 3-х пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича.

Самое низкое количество TREC получено у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью – 1 [1,0; 9,0] копий на 10^5 лейкоцитов, у 3-х из которых (П2, П3, П4) уровень TREC достигал неопределяемых значений.

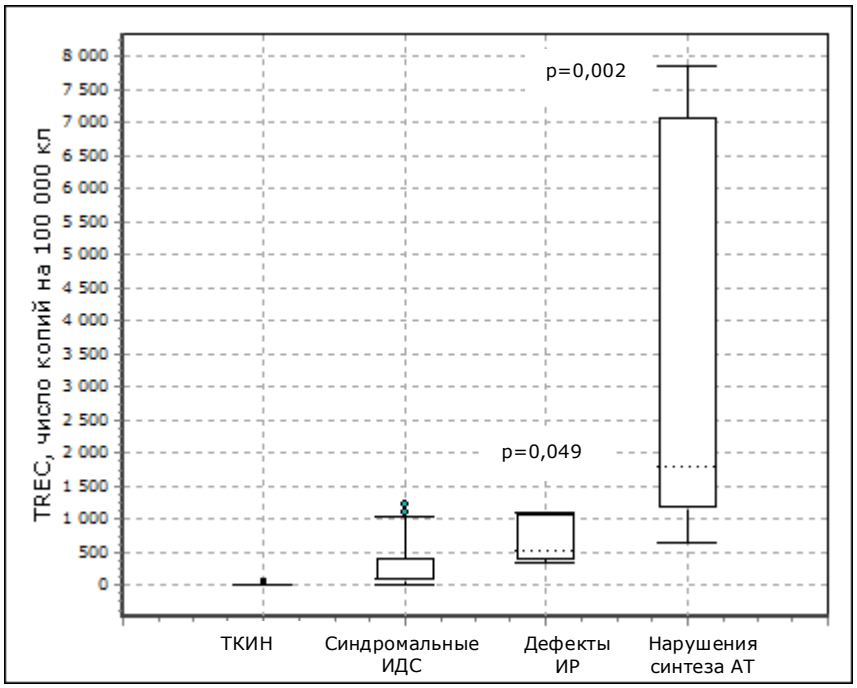


Рис. 12 – Показатели TREC в зависимости от группы ВДИ

Примечание: ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, ВДИ – врожденные дефекты иммунитета, ИДС – иммунодефицитные состояния, ИР – иммунная регуляция, АТ – антитела, p – различия по сравнению с ТКИН (критерий Крускела-Уоллиса, Дана, Ньюмена-Кейлса).

Статистически значимые различия наблюдались по сравнению с дефектами иммунной регуляции – 520 [380,0; 1092] копий на 10^5 лейкоцитов, $p<0,001$ и антителообразования – 1780 [1300; 6827] копий на 10^5 лейкоцитов, $p<0,0001$, но не синдромальными ИДС – 96 [36,0; 380,0] копий на 10^5 лейкоцитов (рис. 12).

В группе синдромальных ИДС нулевые показатели TREC определялись у пациентов с синдромом Луи-Бар (П22), Шимке (П31) и Швахмана-Даймонда (П35).

Наименьшие показатели KREC наблюдались в группе дефектов антителообразования с нулевыми значениями у одного из пациентов с болезнью Брутона. Однако статистически значимые различия по сравнению с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, синдромальными ИДС и дефектами иммунной регуляции установлены не были (рис. 13).

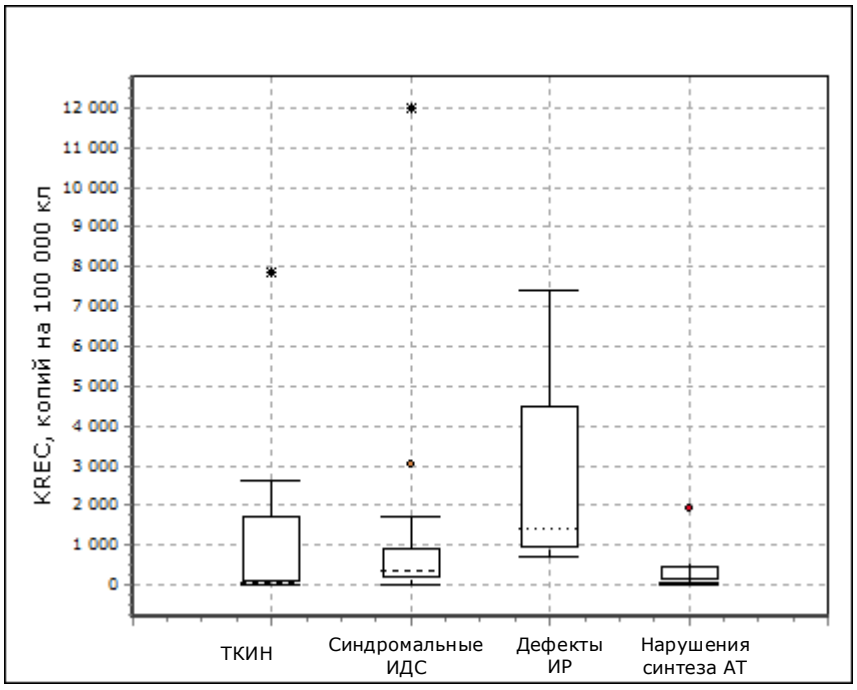


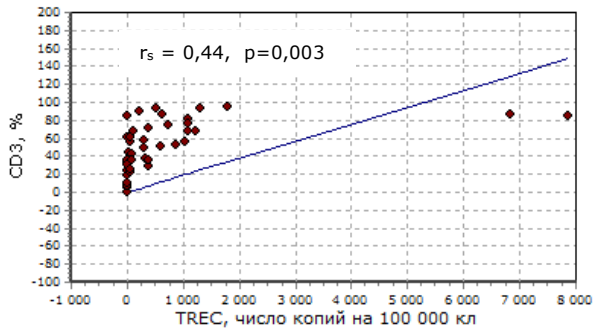
Рис. 13 – Показатели KREC в зависимости от группы ВДИ

Примечание: ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, ВДИ – врожденные дефекты иммунитета, ИДС – иммунодефицитные состояния, ИР – иммунная регуляция, АТ – антитела.

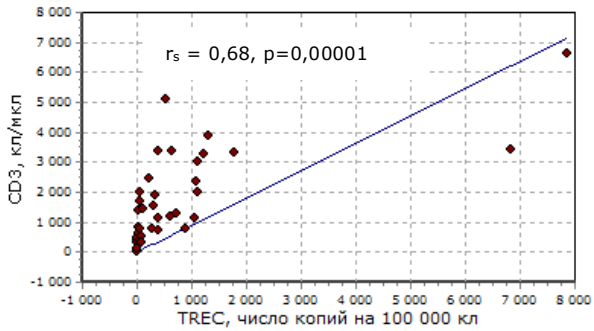
Для оценки существующих корреляций между показателями эксцизионных колец Т- и В-клеточных рецепторов учтены данные иммунофенотипирования, полученные методом проточной цитометрии на момент установления диагноза и определения TREC и KREC.

Показатели TREC умеренно коррелировали с относительным (r_s=0,44, p=0,003) и абсолютным (r_s=0,68, p=0,00001) числом CD3+-лимфоцитов,

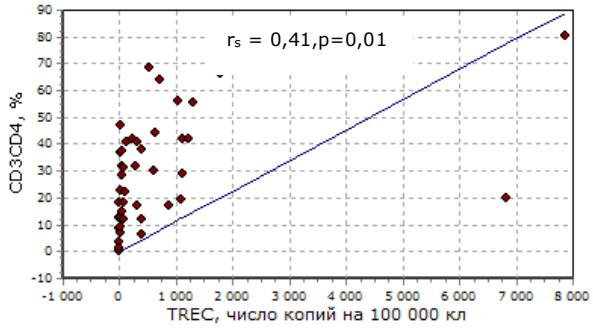
относительным (r_s=0,41, p=0,01) и абсолютным (r_s=0,62, p=0,00001) количеством Т-хелперов (CD4+) и только с абсолютным содержанием Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+) (r_s=0,62, p=0,0001) (рис. 14).



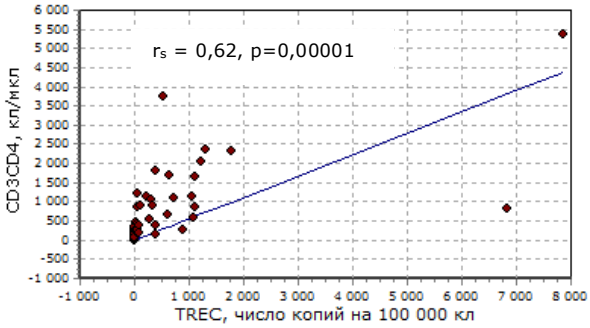
а) CD3+, относительное содержание



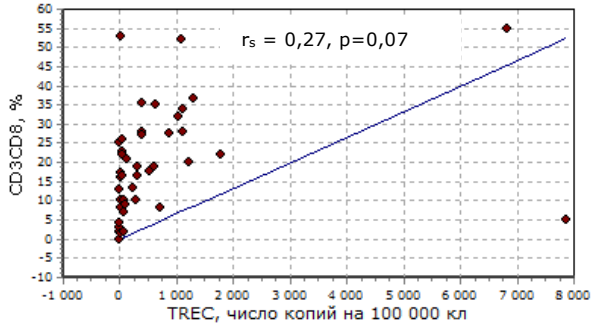
б) CD3+, абсолютное содержание



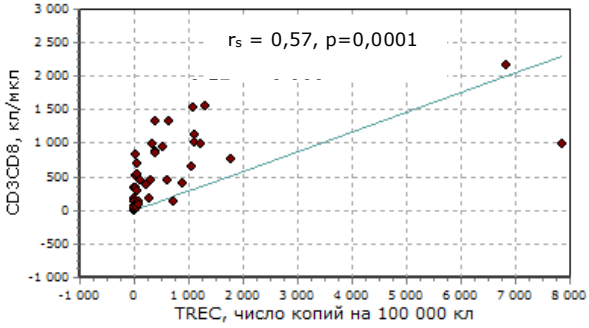
в) CD4+, относительное содержание



г) CD4+, абсолютное содержание



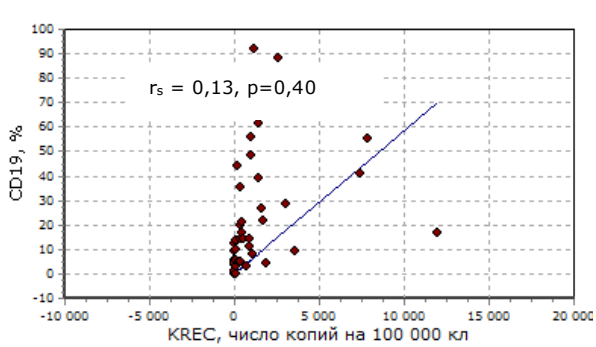
д) CD8+, относительное содержание

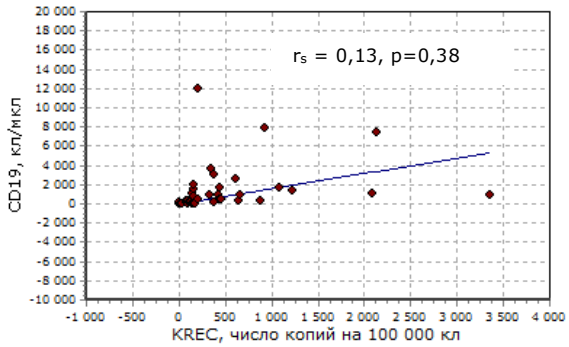


е) CD8+, абсолютное содержание

Рис. 14 – Корреляционные связи между количеством копий TREC и уровнем иммунокомпетентных клеток

Не выявлено корреляции между количеством копий KREC и содержанием CD19+-клеток (рис. 15).

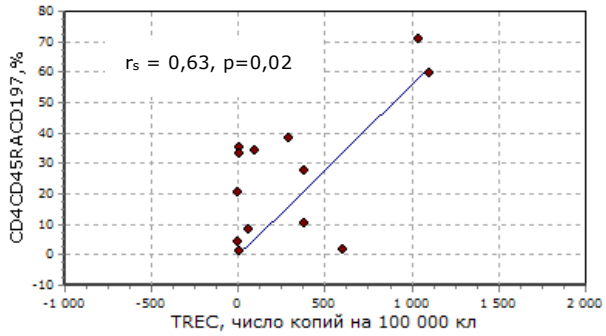


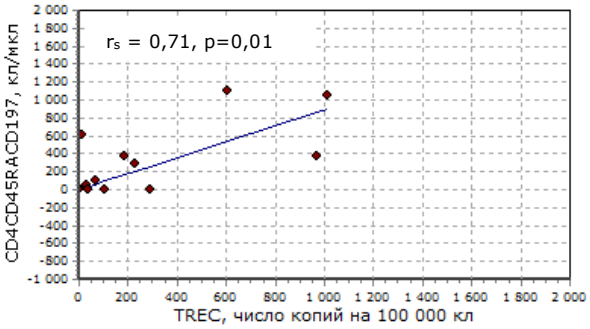


а) CD19+, относительное содержание б) CD19+, абсолютное содержание

Рис. 15 – Корреляционные связи между количеством копий KREC и уровнем В-лимфоцитов

Показатели наивных Т-хелперов (CD4CD45RACD197) и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8CD45RACD197) удалось проанализировать у 14 детей. Установлена умеренная положительная связь между количеством копий TREC и относительным содержанием CD4CD45RACD197 (r_s=0,63, p=0,02), сильная – между показателями TREC и абсолютным содержанием наивных Т-хелперов (r_s=0,71, p=0,01), а также наивных Т-цитотоксических лимфоцитов (r_s=0,77, p=0,001) (рис. 16, 17).

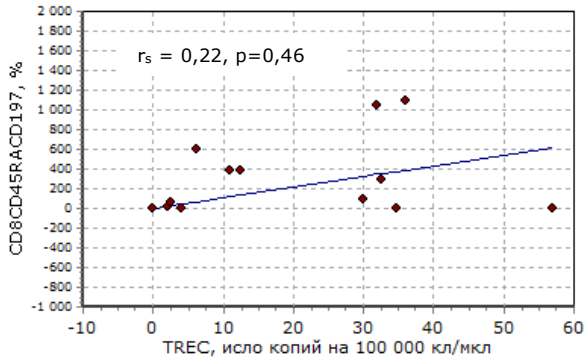




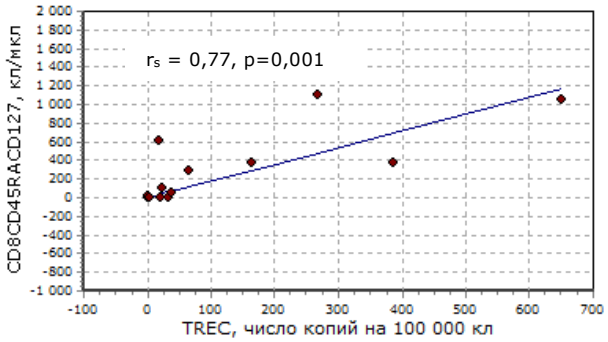
а) CD3+CD4+CD45RA+CD127+, относительное содержание

б) CD3+CD4+CD45RA+CD127+, абсолютное содержание

Рис. 16 – Корреляционные связи между количеством копий TREC и уровнем наивных Т-хелперов



а) CD3+CD8+CD45RA+CD127+, относительное содержание



б) CD3+CD8+CD45RA+CD127+, абсолютное содержание

Рис. 17 – Корреляционные связи между количеством копий TREC и уровнем наивных Т-цитотоксических лимфоцитов.

3.3.2 Прогностическая ценность TREC/KREC для диагностики врожденных дефектов иммунитета

Проведен анализ диагностической значимости TREC и KREC при верификации врожденных дефектов иммунитета различных групп.

Таблица 20 – Вероятность диагноза первичного иммунодефицита в зависимости от уровня TREC

Заболевание	TREC, число копий на 10^5 клеток	Отношение шансов (95% ДИ)	AUC
ВДИ	<602	34,8 (10,0-121,1) (p<0,05)	0,86
ТКИН	<64	1235 (22,9-6693,1) (p<0,0001)	1,0
Синдромальный ИДС	<380	68,1 (12,6-368,6) (p<0,05)	0,91
Синдром ДиДжорджи	<312	86 (6,32-1169,7) (p<0,05)	0,97
Атаксия-телеангиэктазия	<380	172 (13,9-2129,8) (p<0,05)	0,96

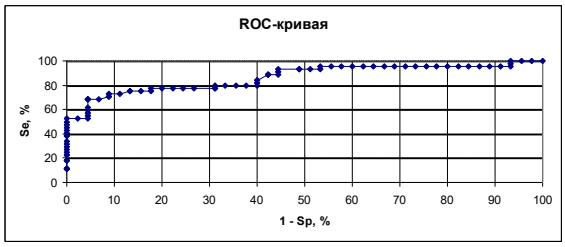
Примечание: AUC – численный показатель площади под кривой логистической регрессии.

Для определения предикторной ценности колец эксцизии Т- и В-клеточных рецепторов анализировали их чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную предсказательную ценность.

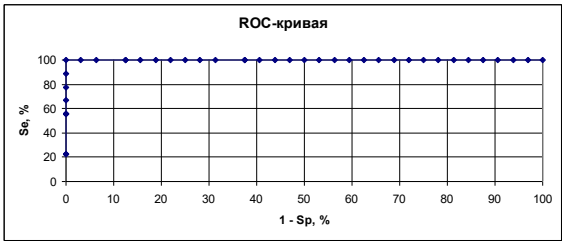
Таблица 21 – Диагностическая значимость определения TREC для прогнозирования врожденных дефектов иммунитета

Показатель	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
ВДИ	77,3	91,1	84,0	80,4
ТКИН	100	100	100	100
Синдромальный ИДС	76	95,5	90,0	88,0
Синдром ДиДжорджи	80	95,5	66,7	97,7
Атаксия-телеангиоэктазия	88,9	96	80	97,6

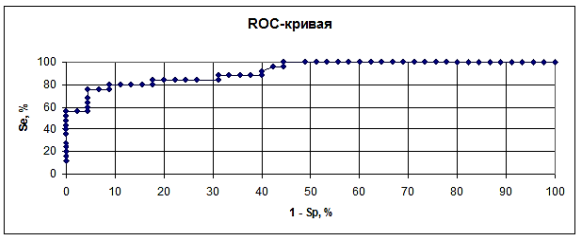
Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – положительная предсказательная ценность, NPV – отрицательная предсказательная ценность.



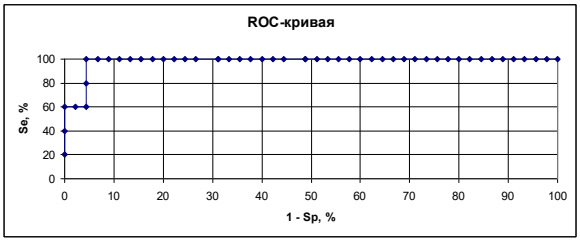
а) Врожденные дефекты иммунитета



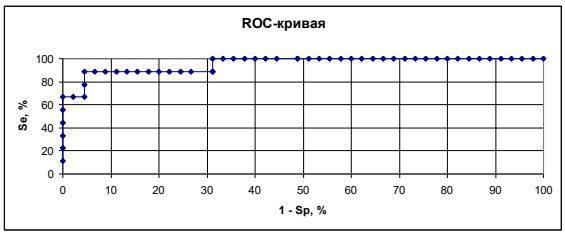
б) ТКИН



в) Синдромальные ИДС



г) ДиДжорджи



д) Атаксия-телеангиэктазия

Рис. 18 – ROC-кривые показателей TREC как предикторов врожденных дефектов иммунитета

Установлена положительная предсказательная ценность TREC для диагнозов ТКИН (ROC-AUC – 100%), группы синдромальных ИДС (ROC-AUC – 91%), болезней ДиДжорджи (ROC-AUC – 97%) и Луи Бар (ROC-AUC – 96%), но не дефектов иммунной регуляции и антителообразования (табл. 20, 21, рис. 18).

Выявлена предсказательная ценность KREC для пациентов с ВДИ (ROC-AUC – 80%), синдромальных ИДС (ROC-AUC – 83%) и дефектов антителообразования (ROC-AUC – 93%) (табл. 22, 23, рис. 19).

Таблица 22 – Вероятность диагноза первичного иммунодефицита в зависимости от уровня KREC

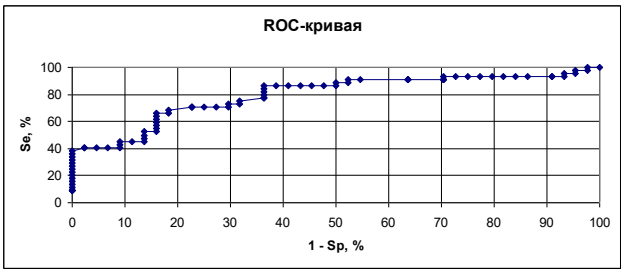
Заболевание	KREC, число копий на 10^5 клеток	Отношение шансов (95% ДИ)	AUC
ВДИ	<918	18,1 (5,48-59,9) (p=0,047)	0,80
Синдромальные ИДС	<945	14,7 (4,44-48,4) (p=0,045)	0,83
Дефекты антителообразования	<54	273 (9,63-7734,3) (p=0,048)	0,93

Примечание: AUC – численный показатель площади под кривой логистической регрессии.

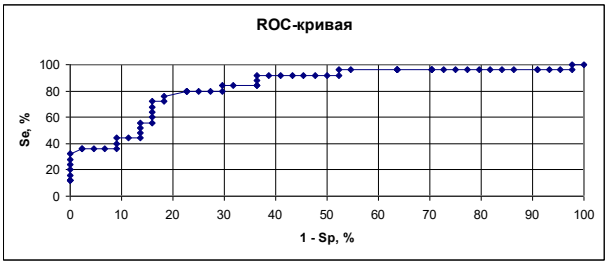
Таблица 23 – Диагностическая значимость определения KREC для прогнозирования врожденных дефектов иммунитета

Показатель	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
ВДИ	86,3	63,6	71,4	87,9
Синдромальные ИДС	76	81,8	70,4	86,0
Дефекты антителообразования	80	100	100	97,8

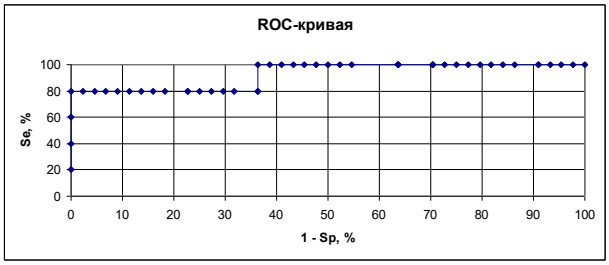
Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – положительная предсказательная ценность, NPV – отрицательная предсказательная ценность.



А. Врожденные дефекты иммунитета



Б Синдромальные ИДС



В. Нарушения антителообразования

Рис. 19 – ROC-кривые показателей KREC как предикторов врожденных дефектов иммунитета.

Таким образом, в группе детей с врожденными дефектами иммунитета в когорте пациентов регистра Ставропольского края определялось существенное снижение TREC и KREC по сравнению со здоровыми детьми.

Аномальные показатели TREC и/или KREC детектированы у 100% детей с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, 56% – синдромальными иммунодефицитами, 55,6% – атаксией-телеангиэктазией, 40% – ДиДжорджи, 80% – дефектами антителообразования.

Наименьшие значения отмечались у пациентов с тяжелой комбинированной недостаточностью, установлены межгрупповые различия по сравнению с дефектами иммунной регуляции и антителообразования. Выявлена положительная корреляционная связь умеренной силы количества копий TREC с относительным (CD3+, CD4+) и абсолютным (CD3+, CD4+, CD8+) содержанием Т- лимфоцитов.

Установлены сильные корреляции между показателями TREC и абсолютным числом наивных Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов. Продемонстрирована способность показателей TREC прогнозировать

врожденные дефекты иммунитета (AUC-0,86), тяжелую комбинированную иммунную недостаточность (AUC-1,0), синдромальные комбинированные иммунодефициты (AUC-0,91), болезни ДиДжорджи (AUC-0,98) и Луи-Бар (AUC-0,96). Доказана предикторная ценность KREC для верификации ВДИ (AUC-0,80), синдромальных ИДС (AUC-0,83) и дефектов антителообразования (AUC-0,93).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденные дефекты иммунитета охватывают широкий спектр генетических аномалий, большинство из которых проявляются в младенчестве и приводят к значительной заболеваемости и смертности [142, 174]. Учитывая редкость ВДИ, а также неспецифичность клинических проявлений, задержка в постановке правильного диагноза отмечается вплоть до десятилетий [98]. Ранняя диагностика приводит к лучшим результатам лечения и меньшим экономическим затратам [43, 130, 189, 227, 286]. Именно этим обусловлена необходимость разработки новых диагностических инструментов при ВДИ. Идеальным способом для ранней верификации врожденных дефектов иммунитета является определение уровня TREC/KREC в сухих пятнах крови на Гатри-картах методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [58, 172, 293].

TREC – это эксцизионные рекомбинантные кольца Т-клеточного рецептора (T-cell Receptor Excision Circle), которые экспортируются в виде эписомальной ДНК из ядра в цитоплазму Т-лимфоцитов в процессе реаранжировки TCR [164, 284, 285]. Аналогично происходит рекомбинация генов легких цепей иммуноглобулинов с формированием KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle) [204]. Учитывая, что TREC и KREC нерепликативны и стабильны, определение их количества может использоваться для оценки состояния тимуса и костного мозга при различных физиологических и патологических состояниях [58, 173].

С момента включения ТКИН в список НС, эффективность идентификации детей с патологией иммунной системы с помощью диплексного метода была продемонстрирована во многих программах скрининга [43, 122, 163, 204, 286]. Российская программа РНС на врожденные дефекты иммунитета была введена на государственном уровне в январе 2023 года [18, 19]. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) осуществляется количественная оценка уровня эксцизионных колец Т-клеточных (TREC) и В-клеточных (KREC) рецепторов из сухих пятен крови.

Алгоритм скрининга включает несколько этапов и регламентирован нормативно-правовым актом [9]. Пороговые значения TREC и KREC в РФ определены как 100 копий на 10^5 лейкоцитов [9, 18].

На территории Ставропольского края расширенный ненатальный скрининг с 01 января 2023 года по 30 июня 2024 года прошли 36324 детей (98,8%). Доля ретестов составила 0,2% (79/36324). Ранее сообщавшиеся показатели повторных тестов в Японии (0,3%) [186], Севилье (0,15%) [230], Тайване (0,4%) [200], на польско-немецкой границе (0,13%) [194], Швеции (0,2%) [193] аналогичны нашему результату. Кроме того, процент положительных случаев, потребовавших дальнейшего изучения, составил 0,038% (14/36324). Схожие цифры представлены в Японии (0,037%; 39/105 419) [186], Калифорнии (исследование с наибольшим числом случаев) – 0,017%; 562/3 252 156 [198], Севилье (0,097%; 5/5160) [230], Швеции (0,11%; 64/58 834) [193], польско-германской границе (0,018%; 8/44 287) [194] и Тайване (0,023%; 24/106 391) [200]. Это говорит о том, что наша программа скрининга демонстрирует схожий уровень точности с программами, проводимыми в других странах.

Опыт неонатального скрининга в мире показывает, что существует необходимость в сокращении количества ложноположительных направлений во всех странах, которые внедрили скрининг ВДИ, поскольку родители, даже при отрицательных результатах повторного тестирования TREC/KREC, могут воспринимать своего новорожденного как более «уязвимого» [56, 249]. Снижение пороговых значений или корректировка алгоритмов скрининга для недоношенных детей могли бы сократить количество повторных направлений с последующим повышением положительной прогностической ценности неонатального скрининга для диагностики врожденных дефектов иммунитета [123, 256, 265], в связи с чем несколько стран скорректировали пороговое значение TREC/KREC после пилотных исследований [122, 198, 202].

Во время второго этапа скрининга, при расширенном имунофенотипировании лимфоцитов, в соответствии с критериями Консорциума по лечению первичного иммунодефицита [270], легкая Т-

клеточная лимфопения выявлена у 5-ти новорожденных, тяжелая – у одного, а снижение В-лимфоцитов установлено в 11 случаях. Причем все пациенты с низкими значениями KREC имели уровень В-лимфоцитов менее 400 кл/мкл. У 75% пациентов с аномальными показателями эксцизионных колец реаранжировки генов Т-клеточных рецепторов наблюдалось снижение уровня CD3+- и CD8+-, у 87,5% – CD4+- лимфоцитов, снижение наивных Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов в 62,5% и 75% случаев соответственно.

При последующем генетическом исследовании среди наших пациентов верифицировано 5 случаев врожденных дефектов иммунитета, а именно: один новорожденный с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, 3 – с комбинированными синдромальными дефектами (синдромы Луи-Бар, Ниймиген, Мак-Кьюсика), а также один ребенок с врожденным дефектом антителообразования. Таким образом, скрининг новорожденных позволил более детально оценить причины врожденной лимфопении, а также оценить распространенность в 1: 36324 для пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью и 1: 12108 – для группы синдромальных иммунодефицитов. Общая частота ВДИ на территории Ставропольского края составила 1:7265.

Данные скрининга в мире иллюстрируют широкий диапазон заболеваемости SCID в разных странах. В Израиле в период с 2015 по 2017 год было обследовано 290864 ребенка и выявлено 13 пациентов с SCID (1 из 22 000) [280], что, вероятно, связано с высокой частотой близкородственных браков. В сводке результатов из 11 штатов и нации Навахо в США заболеваемость тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью составила 1 на 58000 на основе 52 случаев SCID из 3 млн. обследованных [199], тогда как в Тайване в период с 2010 по 2017 год было выявлено только 7 пациентов с частотой встречаемости 1 на 131000 [200]. Интересно, что мутация в гене *IL2RG,* зарегистрированная как причина большинства случаев ТКИН в различных регионах и странах Северной Америки и Европы, где был внедрен TREC-НС [198, 199, 243], согласуется с нашими данными.

Среди оставшихся 9 положительных случаев диагностированы вторичные Т- и/или В-клеточные лимфопении. 7 пациентов в раннем неонатальном периоде находились в отделении реанимации и интенсивной терапии, у 5-ти младенцев регистрировалось тяжелое гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, ВЖК 2-3 степени, а также ранний бактериально-микотический сепсис или тяжелая неонатальная пневмония, у одного – некротизирующий энтероколит с перфорацией и последующей лапаротомией. После разрешения инфекционного процесса, пятеро детей восстановили уровень Т-лимфоцитов, трое погибли до разрешения лимфопении в связи с прогрессирующей полиорганной недостаточностью и декомпенсацией сердечной деятельности. В совокупности эти случаи демонстрируют важность лимфопении в качестве фактора риска тяжелых инфекций у новорожденных [33, 34, 35, 65, 196].

Идиопатическая Т-клеточная лимфопения установлена у одного из наших пациентов. Подобные случаи ранее были описаны в исследованиях в США с частотой от 3 до 4 на 100 000 детей в разных штатах, а также с прогнозируемой частотой 1 на 160 000 в британском исследовании [204, 286].

Учитывая опыт скрининга в мире, не-ТКИН лимфопении составляют более 90% всех аномальных результатов [82, 198, 268, 293]. Параметры мониторинга и ухода за такими пациентами еще не стандартизированы. В настоящее время лечение основано на клиническом опыте и индивидуальных особенностях новорожденного [150]. Некоторые эксперты рекомендуют избегать использования живых вакцин, защищаться от инфекционных воздействий, соблюдать меры предосторожности при переливании крови, а также назначать профилактическую антибактериальную терапию или инфузии иммуноглобулинов [256].

Кроме того, мы проанализировали способность TREC и KREC предсказывать отклонения в количестве общих популяций иммунных клеток и корреляции между уровнями TREC/KREC с отдельными субпопуляциями лимфоцитов. Результаты показали сильную корреляционную зависимость между уровнем TREC и абсолютным содержанием лимфоцитов (r=0,80,

p=0,001), CD3+ (r=077, p=0,028) и CD4+ – клеток (r=0,82, p=0,005), а также количеством наивных Т-хелперов CD3+CD8+CD45RA+CD197+ (r=0,79, p<0,001) и Т-цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+CD45RA+CD197+ (r=0,70, p=0,007). Получена статистически значимая (p=0,003) сильная корреляция между уровнем KREC и абсолютным содержанием CD19+ (r=0, 75). Таким образом, низкие уровни TREC указывают на низкое содержание CD3+, особенно Т-хелперов, а уровень KREC в значительной степени отражает абсолютное содержание В-лимфоцитов. Эти данные согласуются с некоторыми другими исследованиями [3, 58, 119], причем полученные нами корреляции – даже более выражены.

Интерпретация низких значений TREC у недоношенных детей представляет собой определенные трудности, что связано с физиологической незрелостью иммунной системы [203]. Несколько исследовательских центров опубликовали свой опыт скрининга недоношенных детей, где отмечен значительный процент ложноположительных результатов [101, 199, 265].

У преобладающего числа недоношенных детей, рожденных в Ставропольском крае в период с 01.01.2023 по 30.06.2024, показатели эксцизионных колец Т- и В-клеточных рецепторов были выше пороговых значений. Низкие значения TREC и/или KREC выявлены только у 6 (0,3%) из 2177 детей. Доля недоношенных младенцев среди всех детей с положительными результатами скрининга составила 42,9%. Установлено снижение уровней TREC – 1127 [589,8; 1632,0] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,01 и KREC– 1093,5 [753,3; 1639,5] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,001 у недоношенных детей по сравнению со здоровыми младенцами – 1435,0 [1002,3; 1942,0] копий на 10^5 лейкоцитов.

В структуре причин аномальных TREC в национальных скринингах разных стран на долю недоношенности приходится от 15% до 49% [115, 233]. В рамках настоящего исследования мы провели анализ TREC и KREC в зависимости от гестационного периода. При стратификации пациентов в зависимости от степени доношенности статистически значимые различия TREC – 584 [753,3; 1639,5] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,001 и KREC – 928,5 [677,0;

1302,0] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,001 установлены только у крайне недоношенных младенцев, что согласуется с результатами других исследовательских центров [122, 204, 230, 265].

Исследования показывают линейную связь между недоношенностью и TREC, где значение TREC увеличивается на 9,6% с каждой неделей гестационного возраста [63, 263]. Известно, что у недоношенных детей нередко определяется существенная задержка созревания популяций Т-лимфоцитов, что может приводить к развитию серьезных инфекций и неблагоприятному исходу [65, 220]. Кроме того, низкий уровень НК-клеток и наивных Т-цитотоксических лимфоцитов может быть предиктором развития некротизирующего энтероколита и сепсиса с поздним началом [151]. У детей, рожденных раньше срока, определяются низкие абсолютное содержание лимфоцитов и Т-хелперов с аберрантными характеристиками иммунного ответа, что способствует высокому риску нозокомиальных инфекций во время госпитализаций [48].

В настоящем исследовании проведено сравнение уровней TREC и KREC у 18 недоношенных новорожденных отделений реанимации и интенсивной терапии, развивших поздний неонатальный сепсис, тяжелую пневмонию и некротизирующий энтероколит. Выявлено существенное снижение показателей TREC 497,5 [298,0; 651,0] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,04, и KREC 686,5 [439,3; 923,8] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,04 по сравнению с группой недоношенных детей без системных инфекций. По результатам ROC-анализа показана хорошая предсказательная ценность определения KREC. Установлено, что в роли предикторов развития системных инфекционных осложнений у недоношенных младенцев могут использоваться показатели KREC<901 копий на 10^5 лейкоцитов (ОШ=4,83; 95% ДИ: 1,21-19,22). Чувствительность модели – 65%, специфичность – 72,2%, положительная предсказательная ценность – 64,2%, отрицательная – 78%. Низкие показатели TREC у недоношенных новорожденных, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, ранее были опубликованы рядом авторов [186, 198, 265].

Анализируя данные опубликованных научных работ, мы предположили возможную связь между показателями TREC и врожденными пороками сердца. Очевидно, что у младенцев с пороками сердца и Т-клеточной лимфопенией возрастают риски инфекций по сравнению с детьми, имеющими ВПС и нормальные уровни TREC. В исследование включены 5 детей с цинотическими ВПС (транспозиции магистральных сосудов – 2, единственный желудочек сердца – 1, тетрада Фалло – 2) и 38 детей с ВПС без цианоза (ДМЖП – 44,7%, ДМПП – 21,1%, ОАП – 7,9%, атриовентрикулярная коммуникация – 7,9%, коарктация аорты – 7,9% и стеноз аортального клапана – 10,5%. У 8 (18,6%) детей уточнены генетические дефекты, в том числе синдромы Дауна – 6 (13,9%), Эдвардса – 1 (2,3%), Апера – 1 (2,3%).

При определении уровней TREC в когорте пациентов с врожденными пороками сердца выявлено снижение уровней TREC – 1198,0 [698,0; 1717,0] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,02 и KREC – 954,0 [587,0; 1252,5] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,001. Не установлено статистически значимых различий в зависимости от вида порока и неблагоприятного исхода (смерти). Выявлено снижение TREC у новорожденных с лимфопенией (менее 3000 кл/мкл) – 729,0 [567,0; 1332,0] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,049 и генетическими аномалиями – 1180,5 [573,5; 1579,5] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,04. Показатели KREC были статистически значимо ниже у младенцев с генетическими синдромами – 533,5 [417,0; 792,5] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,04.

Развитие серьезных инфекционных эпизодов зарегистрировано у 65,1% детей, в том числе бронхиолит/бронхит – 2,3%, пневмония – 58,1%, инфекции мочевыводящих путей – 11,6%, некротизирующий энтероколит – 2,3%. При этом не было существенных различий показателей TREC и KREC в группах детей с инфекционными эпизодами и без них. Генетические дефекты, выявляемые у 10% младенцев с пороками сердца, могут способствовать атрофии тимуса и снижению TREC [96]. Некоторые из генов (*CHD7, FOXN-1, GATA4, JAG1, NKX2, TBX1*), ассоциированных с ИБС, играют ключевую роль не только в морфогенезе сердца, но и развитии тимуса [90]. В работе Kwan A. с соавторами среди причин вторичных Т-клеточных лимфопений лидировали

пороки сердца (28%) и множественные пороки развития (20%), реже встречались аномалии желудочно-кишечного тракта (20%), недоношенность (7%) и лейкемия (4%) [199]. По данным Nevid M. с соавторами у 40% из 50 детей с вторичной TCL определялись признаки сердечной недостаточности на фоне ВПС, у 18% – почечные, у 34% – желудочно-кишечные, у 14% – эндокринные нарушения. Недоношенными были 44%. Уровень смертности достигал 8% [212]. В исследовании Puck J.M. в структуре вторичных лимфопений чаще диагностировались кардиальные (24%) и интестинальные заболевания (24%), связанные с хилотораксом, атрезией кишечника или гастрошизисом, реже выявлялись факторы материнской иммуносупрессии [199].

Существует несколько распространенных синдромальных заболеваний, которые проявляются пороками сердца и иммунологическими дефектами в рамках одного генетического синдрома в том числе синдромы Дауна [89, 240], ДиДжорджи [74, 149, 177, 224, 274], Кабуки [152, 240], врожденная аспления [60]. Показано диагностическое и прогностическое значение определение TREK и KREC при этих процессах [17, 149, 262, 274]. Отмечено снижение TREC у новорожденных с критическими ВПС [273, 267]. Показано, что низкие уровни TREC и KREC могут быть предиктором серьезных инфекций и неблагоприятных исходов у младенцев с ВПС [167]. В исследовании K. Kennedy с соавторами осуществлен ретроспективный анализ 441 ребенка с ВПС. Генетические синдромы диагностировались у 13% детей, наиболее частой аномалией была гипоплазия левых отделов сердца (15,6%). Показатели TREC ниже референсных значений получены у 0,99% детей [171]. В работе Дегтяревой Е.А. с соавторами снижение TREC выявлено у 23% детей с аномалиями сердца, преимущественно с критическими ВПС, цианотическими пороками и пороками конотрункуса. Снижение Т-лимфоцитов коррелировало с развитием инфекционных осложнений после оперативного лечения [5]. По данным Черемохина Д.А. снижение TREC имело место у 49% детей с синдромом ДиДжорджи [31]. Davey B.T. с соавторами показали снижение

средних показателей TREC в когорте 575 детей с ВПС по сравнению со здоровыми младенцами [261].

Существует мнение о том, что развитие и тяжесть инфекций у младенцев с ВПС, является следствием дефектов образования клеток нервного гребня и тимуса, что приводит к нарушению созревания Т-лимфоцитов, а в ряде случаев и к гуморальному иммунодефициту. У младенцев с цианотичными пороками отмечается атрофия тимуса, что приводит к малому количеству недавних эмигрантов из тимуса в периферической крови [267]. Тимэктомия, которая является рутинной во время коррекций ВПС, может дополнительно влиять на содержание Т-лимфоцитов [178].

Показатели TREC и KREC были определены у 19 младенцев с ВПР желудочно-кишечного тракта, в структуру которых вошли атрезия пищевода (26,3%), двенадцатиперстной кишки – 10,5%, аноректальная атрезия – 10,5%, гастрошизис – 5,3%, болезнь Гиршпрунга – 10,5%, атрезия и стеноз подвздошной кишки – 21,1%, аномалия развития брыжейки – 15,8%. Получено снижение показателей TREC – 632,0 [361,0; 1163,0] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,0001 и KREC – 907,0 [548,0; 1298,0] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,001 по сравнению со здоровыми новорожденными. Отмечено снижение уровней TREC – 495,0 [339,0;645,0] копий на 10^5 лейкоцитов по сравнению с пациентами без инфекционных осложнений – 1016,0 [632,0;1324,0] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,04. У детей с развитием интеркуррентных инфекций отмечалось снижение показателей TREC – 495,0 [339,0;645,0] копий на 10^5 лейкоцитов, p=0,04.

С целью оценки чувствительности анализа TREC/KREC для верификации пациентов с различными врожденными дефектами иммунитета, нами был осуществлен ретроспективный анализ показателей эксцизионных колец Т- и В-клеточных рецепторов у 44 пациентов из регистра Ставропольского края. В исследование вошли 9 детей с ТКИН, 25 – с синдромальными ИДС, 5 – иммунной дисрегуляцией, 5 – дефектами антителообразования. Как ожидалось, у детей с ВДИ определялось статистически значимое снижение TREC – 107 [7,50; 653,0] копий на 10^5

лейкоцитов (p<0,0001) и KREC – 376,5 [40,5; 1194,5] копий на 10^5 лейкоцитов (p<0,0001) по сравнению со здоровыми детьми – 1420 [820; 3020] копий на 10^5 лейкоцитов, что неоднократно подтверждалось в публикациях ранее [108, 164, 286]. При этом самые низкие показатели TREC получены у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, а KREC – в группе дефектов антителообразования. Аналогичные данные продемонстрированы в группе иранских детей с установленным диагнозом ПИД (n=51), где все пациенты с ТКИН имели низкий уровень TREC, независимо от фенотипа заболевания [164]. Низкие показатели колец эксцизии В-клеточных рецепторов получены также в отношении болезни Брутона – больные имели очень низкие или нулевые KREC [192, 199, 206, 230].

Нами была обнаружена корреляция умеренной силы между уровнем TREC и отдельными субпопуляциями Т-лимфоцитов, а именно TREC/CD3, TREC/CD4, TREC/CD8, что согласуется с данными отчетов неонатального скрининга на ВДИ [108, 119, 262]. В работе показана возможность с помощью числа копий TREC прогнозировать врожденные дефекты иммунитета (AUC-0,86), тяжелую комбинированную иммунную недостаточность (AUC-1,0), синдромальные комбинированные иммунодефициты (AUC-0,91). Корсунский И.А. с соавторами исследовали пользу метода TREC/KREC в диагностике врожденных дефектов иммунитета. AUC для TREC в постановке диагноза ТКИН и синдромальных ИДС достигала 0,79, что подтверждало хорошую диагностическую значимость показателя [119].

По нашим данным в когорте ретроспективно протестированных пациентов с синдромом ДиДжорджи AUC составляет 0,98. В исследовании Barry J. C. с соавторами [149] установлено, что только 11 из 1350 пациентов с DGS были выявлены при скрининге с помощью TREC/KREC. Полученные расхождения можно объяснить иммунологической и клинической гетерогенностью, а также неполной пенетрантностью частичной формы заболевания [86]. Нами установлена предикторная ценность KREC для верификации ВДИ (AUC-0,80), синдромальных ИДС (AUC-0,83) и дефектов антителообразования (AUC-0,93). В исследовании Корсунского И.А. с

соавторами значения KREC не показали хорошей диагностической способности в отношении этих групп врожденных дефектов иммунитета [119].

Таким образом, доля врожденных нарушений иммунитета в структуре пациентов с аномальными показателями TREC/KREC составляет 35,7%, вторичных лимфопений – 64,3%. Среди пациентов с вторичными лимфопениями преобладают недоношенные дети (66,7%), младенцы с врожденными пороками развития (22,2%), реализовавшие инфекции неонатального периода (66,7%), нуждающиеся в реанимационной помощи и интенсивной терапии (88,9%). У недоношенных новорожденных, младенцев с пороками сердца и желудочно-кишечного тракта установлено снижение TREC/KREC, что позволяет прогнозировать развитие серьезных инфекционных осложнений и может учитываться при назначении терапии, в том числе в условиях отделений патологии новорожденных, реанимации и интенсивной терапии. При ретроспективном анализе метода TREC/KREC у детей с генетически подтвержденными ВДИ показана эффективность определения TREC/KREC в 61,4% случаях. Несмотря на ограничения анализа колец эксцизии при отдельных ВДИ, скрининг TREC/KREC может рекомендоваться у пациентов с настораживающими признаками ВДИ в поликлиниках и отделениях многопрофильного стационара.

ВЫВОДЫ

1. По данным неонатального скрининга, распространенность врожденных дефектов иммунитета в Ставропольском крае составляет 1 случай на 7266, тяжелой комбинированной иммунной недостаточности – 1 на 36328, синдромальных иммунодефицитов – 1 на 12108, дефектов антителообразования – 1 на 36328 новорожденных. В структуре заболеваний диагностированы тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия, атаксия-телеангиэктазия, синдромы Ниймегена и Мак-Кьюсика.

2. В группе вторичных лимфопений преобладают дети, рожденные на ранних сроках гестации (66,7%), госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии (88,9%), имеющие инфекции неонатального периода (66,7%) – пневмонию, сепсис, некротический энтероколит. Доля идиопатических лимфопений составляет 11,1%.

3. У недоношенных новорожденных определяется снижение TREC и KREC преимущественно за счет популяции младенцев со сроками гестации менее 28 недель. Риск развития инфекционных осложнений и госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии увеличивается в 4,83 раза при уровне KREC <901 копий/10^5 лейкоцитов.

4. Врожденные пороки сердца и желудочно-кишечного тракта у новорожденных характеризуются снижением как TREC, так и KREC. Установлена взаимосвязь низких показателей TREC и KREC с наличием генетических синдромов (Дауна, Эдвардса, Апера), развитием инфекционных осложнений.

5. Аномальные показатели TREC и/или KREC детектированы у 100% детей с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, 56% – синдромальными иммунодефицитами, 55,6% – атаксией-телеангиэктазией, 40% – ДиДжорджи, 80% – дефектами антителообразования. При комбинированной иммунной недостаточности и синдромальных

иммунодефицитах регистрируется значительное снижение медианы показателей TREC и KREC, при нарушениях антителообразования – KREC.

6. Низкое количество копий TREC коррелирует с абсолютным содержанием Т-лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+), а также наивных Т-хелперов (CD3+CD4+CD45+CD127+) и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+CD45+CD127+).

7. Показатели TREC менее 602 копий на 10^5 лейкоцитов, KREC менее 918 копий на 10^5 лейкоцитов являются лабораторными предикторами врожденных дефектов иммунитета.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывать полученные данные (эффективность подтверждающей диагностики в ретестах – 17,7%, при иммунофенотипировании – 100%, молекулярно-генетическом исследовании – 35,7%) для интерпретации результатов популяционного скрининга на первичные иммунодефициты.

2. Использовать снижение KREC <901 копий на 10^5 лейкоцитов у недоношенных новорожденных в качестве предиктора развития инфекций.

3. Определять показатели TREC/KREC в рутинной практике педиатра у пациентов с настораживающими признаками врожденных дефектов иммунитета в отделениях многопрофильного стационара. Использовать показатели TREC ≤602 копий на 10^5 лейкоцитов, KREC ≤918 на 10^5 лейкоцитов в качестве скрининговых лабораторных критериев, повышающих вероятность диагноза.

4. Учитывать уровни TREC <64 копий на 10^5 лейкоцитов при диагностике тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, TREC <380 копий на 10^5 лейкоцитов и KREC <945 копий на 10^5 лейкоцитов – синдромального комбинированного иммунодефицита, TREC <312 копий на 10^5 лейкоцитов – болезни ДиДжорджи, TREC<380 – атаксии-телеангиэктазии, KREC <54 копий на 10^5 лейкоцитов – дефектов антителообразования.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Диссертационное исследование является законченной работой, хотя и не исчерпывает проблему ранней диагностики пациентов с врожденными дефектами иммунитета.

К ограничениям настоящего исследования относится сравнительно небольшая когорта пациентов, проживающая в одном регионе, а также ретроспективный характер исследования, ограничивающий сбор дополнительных данных. Целесообразны масштабные исследования, посвященные анализу скрининговых данных у пациентов с врожденными дефектами иммунитета и новорожденных групп риска для оценки исходов вторичных лимфопений и установления их значения для прогнозирования инфекционных осложнений и смертности.

Дальнейшие усилия медицинской общественности могут быть сосредоточены на расширении скрининговых тестов на врожденные дефекты имунитета, что позволит дополнительно диагностировать наследственные аберрации системы комплемента и нейтрофильных гранулоцитов. Потенциально возможным в будущем является целевое секвенирование экзома/генома новорожденного, что будет способствовать раннему выявлению не только жизнеугрожающих иммунодефицитов, но и других наследственных, потенциально смертельных заболеваний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПК – антигенпрезентирующая клетка

АТ – антитела

АФП – альфа-фетопротеин

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

ВДИ – врожденный дефект иммунитета

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВИМИС – вертикально-интегрированная медицинская информационная система

ВПР – врожденный порок развития

ВПС – врожденные пороки сердца

ГВ – гестационный возраст

ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия

ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДИ – доверительный интервал

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ДН – дыхательная недостаточность

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПО – дополнительное профессиональное образование

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИДС – иммунодефицитные состояния

ИР – иммунная регуляция

ИФТ – иммунофенотипирование

КГ – контрольная группа

ЛА – легочная артерия

НК – недостаточность кровообращения

НС – неонатальный скрининг

НЭК – некротический энтероколит новорожденных

ОАП – открытый артериальный проток

ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность

ОКС – операция кесарево сечение

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ОША – оценка по шкале Апгар

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

ПИД первичные иммунодефициты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденного

РНС – расширенный неонатальный скрининг

РСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии

РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

СК – Ставропольский край

ССН – сердечно-сосудистая недостаточность

США – Соединённые Штаты Америки

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

ФК – функциональный класс

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

ЦНС – центральная нервная система

ЧАДЛВ – частичный аномальный дренаж легочных вен

AD-HIES – autosomal dominant hyper-IgE syndrome – аутосомно-доминантная форма синдрома гипериммуноглобулинемии Е

AR-HIES – autosomal recessive hyper-IgE syndrome – аутосомно-рецессивная форма синдрома гипериммуноглобулинемии Е

ATM – ataxia telangiectasia mutated – белок, мутантный при атаксии-телеангиэктазии

AUC – area under the ROC curve – площадь под кривой

BCR – B-cell receptor – В-клеточный рецептор

BTK – Bruton tyrosine kinase – Брутоновская тирозинкиназа

CD – cluster of differentiation – кластер дифференцировки

CHARGE – coloboma of the eye, heart defects, atresia of the choanae, retardation of growth and development, ear abnormalities and deafness – клинический акроним – колобома глаз, пороки сердца, атрезия хоан, задержка развития, аномалия гениталий, аномалия ушей

CHH – cartilage-hair hypoplasia – хряще-волосяная гипоплазия

CSR – class switch recombination – рекомбинации переключения класса иммуноглобулинов

Cut-off – predetermined reference value – пороговое значение показателя

DGS – DiGeorge syndrome – синдром Ди Джорджи

HIES – hyper-IgE syndrome – синдром гипериммуноглобулинемии Е

HIGM – hyper-IgM syndrome – синдром гипериммуноглобулинемии М

IFN – Interferon – интерферон

IgM, IgA, IgG, IgE – immunoglobulin M, A, G, E – классы антител

IL – interleukin – интерлейкин

IL2RG – interleukin-2 receptor gamma chain – белок (гамма-цепь), участвующий в передаче сигналов в клетку от интерлейкинов

IUIS – international union of immunological societies – международный союз иммунологических сообществ

JMCN – Jeffrey Modell centers network – сеть центров Jeffrey Modell

KREC – kappa-deleting recombination excision circle – каппа-делеционный элемент колец рекомбинации

MENA – middle east and north Africa – географический регион, объединяющий страны Ближнего Востока

NK – natural killer – естественный/натуральный киллер

NPV – negative predictive value – отрицательная прогностическая ценность

PPV – positive predictive value – положительная прогностическая ценность

ROC – receiver operating characteristic – анализ качества модели

SCID – severe combined immunodeficiency – тяжёлый комбинированный иммунодефицит

Se – sensitivity – чувствительность

SHM – somatic hypermutation – соматическая гипермутация

Sp – specificity – специфичность

TCL – T-cell lymphopenia – Т-клеточная лимфопения

TCR – T-cell receptor – Т-клеточный рецептор

Th – T-helper cells – Т-хелперы

TREC – T-cell receptor excision circle – эксцизионные кольца реаранжировки генов Т-клеточного рецептора

WAS – Wiskott-Aldrich syndrome – синдром Вискотта-Олдрича

WBC – white blood cells – лейкоциты

WES – whole exome sequencing – полноэкзомное секвенирование

XLA – X-linked agammaglobulinemia – Х-сцепленная агаммаглобулинемия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние клинико-иммунофенотипических вариантов тяжелой комбинированной иммунной недостаточности на тяжесть и исходы оппортунистических инфекций / А. Л. Лаберко, Ю. А. Родина, Е. В. Дерипапа [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т.19, № 4. – С. 30–38. – DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-30-38.

2. Волкова, Е. Н. Динамика уровней Т-рецепторных и каппа-делеционных рекомбинационных эксцизионных колец как показателей состоятельности иммунной системы у новорожденных различного гестационного возраста: влияние материнских факторов / Е. Н. Волкова, Л. И. Ипполитова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 14–22. – DOI: 10.33029/2308-2402-2024-12-3-14-22.

3. Дерябина, С. С. Определение нормативных значений TREC и KREC в сухих пятнах крови новорожденных разного срока гестации в Свердловской области / С. С. Дерябина, И. А. Тузанкина, В. Н. Шершнев // Медицинская иммунология. – 2018. Т. 20, № 1. – С. 85–98. – DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-85-98.

4. Диагностическое значение TREC и KREC для выявления иммунных нарушений у новорожденных / Л. Ю. Барычева, Л. С. Хачирова, В. А. Фирсова [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № 3. – С. 42–44. – DOI: 10.53529/2500-1175-2022-3-42-44.

5. Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации / А. А. Мухина, И. Н. Абрамова, Н. Б. Кузьменко [и др.] // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 18–29. – DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-18-29.

6. Иммунодефицитные состояния при врожденных пороках сердца (обзор литературы) / Е. А. Дегтярева, Б. М. Мвела, А. П. Продеус [и др.] //

Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т. 20, № 5. – С. 507-514. – DOI: 10.15690/pf.v20i5.2647.

7. Кольцевые молекулы Т и В клеточного рецепторов (TREC/KREC) в дифференциальной диагностике первичных иммунодефицитов / Е. А. Полякова, М. А. Стёганцева, И. В. Гурьянова [и др.] // Наука и инновации. – 2019. – Т. 8, № 198. – С. 75–78. – DOI: 10.29235/1818-9857-2019-8-75-78.

8. Модифицированный метод количественного определения уровней TREC и KREC в периферической крови у больных с иммунодефицитными состояниями / М. А. Сайтгалина, Ю. В. Останкова, Н. Е. Любимова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 5. – С. 981–996. – DOI: 10.15789/2220-7619-MMF-2039.

9. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и Т-/В-клеточные лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями / И. А. Корсунский, Д. А. Кудлай, А. П. Продеус [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 2. – С. 8–15.

10. Неонатальный скрининг, постнатальная диагностика и тактика доклинического лечения и профилактики первичных иммунодефицитов у детей / С. В. Воронин, Р. А. Зинченко, И. Ю. Ефимова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102, № 2. – С. 11–33. – DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-11-33.

11. Определение TREC/KREC для постнатальной диагностики первичных иммунодефицитных состояний / М. Б. Хаджиева, Е. В. Калинина, Л. Е. Сальникова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19, № S4. – С. 110.

12. Определение референсных интервалов TREC и KREC для скрининга новорожденных с иммунодефицитными состояниями в РФ / М. А. Гордукова, И. А. Корсунский, Ю. В. Чурсинова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 527–538. – DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-527-538.

13. Оптимизация планирования трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток с использованием информационной системы у детей с первичными иммунодефицитами / А. Л. Лаберко, Ю. В. Старичкова, Р. Д. Хисматуллина [и др.] // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 1. – С. 49–59.

14. Оценка количества копий TREC и KREC у недоношенных новорожденных различной гестационной зрелости в динамике / Е. А. Полякова, И. Е. Гурьянова, Д. В. Остроушко [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 275.

15. Оценка особенностей проявлений заболевания у пациентов с врожденными дефектами иммунитета, получающих аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток / А. Л. Лаберко, А. Ю. Вашура, Г. Г. Солопова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103, № 2. – С. 61–68. – DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-61-68.

16. Оценка функциональной активности тимуса и костного мозга новорожденных с использованием метода количественного определения TREC и KREC / Е. А. Полякова, Т. В. Гнедько, С. А. Берестень [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 291–292.

17. Пилотный проект неонатального скрининга на первичные иммунодефициты в Свердловской области – от скрининга к диспансеризации / С. С. Дерябина, И. А. Тузанкина, Д. А. Черемохин [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102, № 3. – С. 95–106. – DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-3-95-106.

18. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями: приказ Минздрава РФ от 21.04.2022 № 274н [Электронный ресурс]. – 2022. – Режим доступа: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202207130023.

19. Об утверждении перечней федеральных государственных медицинских организаций и государственных медицинских организаций, относящихся к ведению субъектов Российской Федерации, осуществляющих расширенный неонатальный скрининг: приказ Министерства

здравоохранения РФ от 27.12.2022 № 808н [Электронный ресурс]. – 2022. – Режим доступа: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405966317.

20. 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 / М. А. Гордукова, И. П. Оскорбин, О. В. Мишукова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. Т. 17, № 5. – С. 467–478. – DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-467-478.

21. Расширенный неонатальный скрининг для выявления врожденных дефектов иммунной системы: опыт Московского центра неонатального скрининга / М. Е. Леонтьева, Е. И. Ковтун, С. Б. Зимин [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103, № 2. – С. 44–51. – DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-44-51.

22. Референсные значения концентрации TREC и KREC у взрослых / Н. В. Давыдова, А. П. Продеус, И. В. Образцов [и др.] // Врач. – 2021. – Т. 32, № 6. – С. 21–28. – DOI: 10.29296/25877305-2021-06-05.

23. Референсные значения концентрации TREC и KREC у детей и подростков в возрасте 1–17 лет / И. В. Образцов, Л. А. Фёдорова, А. П. Продеус [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 6. – С. 38–45. – DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-38-45.

24. Румянцев, А. Г. Медико-генетический контроль врожденных дефектов иммунитета – будущее направление научной и клинической педиатрии / А. Г. Румянцев, А. Ю. Щербина // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 3. – С. 40–45. – DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-40-45.

25. Румянцев, А. Г. Перспективы развития клинической иммунологии / А. Г. Румянцев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 30–38. – DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-14-17.

26. Румянцев, А. Г. Приоритеты фундаментальной педиатрии в контроле младенческой и детской смертности / А. Г. Румянцев // Педиатрия

им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 8–13. – DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-8-13.

27. Селективный скрининг иммунных нарушений у новорожденных и детей раннего возраста / Л. Ю. Попова, Г. Д. Алеманова, И. Н. Чайникова [и др.] // Молекулярная медицина. – 2023. – Т. 21, № 2. – С.39–45. – DOI: 10.29296/24999490-2023-02-06.

28. Синдром Ниймеген у детей: клинико-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии / Е. В. Дерипапа, Ю. А. Родина, А. Л. Лаберко [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 4. – С. 116–124. – DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-116-124.

29. Скрининг новорожденных на первичные иммунодефициты и группу риска иммунорегуляторных расстройств, требующих диспансерного наблюдения / И. А. Корсунский, А. П. Продеус, А. Г. Румянцев [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 3. – С. 49–54. – DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-49-54.

30. Фармакоэкономический анализ заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с первичными дефектами гуморального звена иммунитета / И. Н. Смирнова, Ю. А. Родина, Е. В. Дерипапа [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 66–71. – DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-66-71.

31. Черемохин, Д. А. Фенотипические и молекулярно-генетические аспекты первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.09 / Черемохин Дмитрий Андреевич. – Екатеринбург, 2022. – 22 с.

32. Щербина, А. Ю. Врожденные дефекты иммунитета как модель для изучения патологии человека / А. Ю. Щербина, А. А. Мухина, А. Г. Румянцев // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102, № 2. – С. 8–10. – DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-8-10.

33. Щербина, А. Ю. Значение врожденных дефектов иммунитета в изучении эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / А. Ю. Щербина // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 2. – С. 8–11.

34. Эксцизионные кольца V(D)J рекомбинации В- и Т-клеток как показатели иммунологической реконституции у детей с острым лимфобластным лейкозом / И. В. Образцов, М. А. Гордукова, Е. В. Цветкова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 42–50. – DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-4-42-50.

35. Эксцизионные кольца V(D)J-рекомбинации В- и Т-клеток как прогностический маркер при В-клеточном хроническом лимфолейкозе / И. В. Образцов, М. А. Гордукова, Н. А. Северина [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 131–140. – DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-131-140.

36. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации / А. А. Мухина, Н. Б. Кузьменко, Ю. А. Родина [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 2. – С. 16–32.

37. 22q and two: 22q11.2 deletion syndrome and coexisting conditions / J. L. Cohen, T. B. Crowley, D. E. McGinn [et al.] // Am J Med Genet A. – 2018. – Vol. 176, № 10. – P. 2203-2214. – DOI: 10.1002/ajmg.a.40494.

38. 22q11.2 deletion syndrome / D. M. McDonald-McGinn, K. E. Sullivan, B. Marino [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2015. – Vol. 1. – P. 15071. – DOI: 10.1038/nrdp.2015.71.

39. 22q11.2 deletions in patients with conotruncal defects: data from 1,610 consecutive cases / S. Peyvandi, P. J. Lupo, J. Garbarini [et al.] // Pediatr Cardiol. – 2013. – Vol. 34, № 7. – P. 1687-1694. – DOI: 10.1007/s00246-013-0694-4.

40. A congenital mutation of the novel gene LRRC8 causes agammaglobulinemia in humans / A. Sawada, Y. Takihara, J. Y. Kim [et al.] // J Clin Invest. – 2003. – Vol. 112, № 11. – P. 1707-1713. – DOI: 10.1172/JCI18937.

41. A consensus review on malignancy-associated hemophagocyticlymphohistiocytosis in adults / N. Daver, K. McClain, C. E. Allen [et al.] // Cancer. – 2017. – Vol. 123. – P. 3229-3240.

42. A Cost-Effectiveness Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the UK / A. Bessey, J. Chilcott, J. Leaviss [et al.] // Int J Neonatal Screen. – 2019. – Vol. 5, № 3. – P. 28. – DOI: 10.3390/ijns5030028.

43. A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID) / K. Chan, J. Davis, S. Y. Pai [et al.] // Mol Genet Metab. – 2011. – Vol. 104, № 3. – P. 383-389. – DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.07.007.

44. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome / K. E. Sullivan, C. A. Mullen, R. M. Blaese [et al.] // J Pediatr. – 1994. – Vol. 125, № 6. – P. 876-885. – DOI: 10.1016/s0022-3476(05)82002-5.

45. A Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiencies Using TRECs and KRECs: Second Pilot Study in Brazil / M. P. P. Kanegae, L. A. Barreiros, J. L. Sousa [et al.] // Rev Paul Pediatr. – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 25-32. – DOI: 10.1590/1984-0462/;2017;35;1;00013.

46. A novel ATM mutation associated with elevated atypical lymphocyte populations, hyper-IgM, and cutaneous granulomas / H. Minto, K. A. Mensah, P. R. Reynolds [et al.] // Clin Immunol. – 2019. – Vol. 200. – P. 55-63. – DOI: 10.1016/j.clim.2019.01.002.

47. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population / L. D. Botto, K. May, P. M. Fernhoff [et al.] // Pediatrics. – 2003. – Vol. 112, № 1. – P. 101-107. – DOI: 10.1542/peds.112.1.101.

48. A recurrent dominant negative E47 mutation causes agammaglobulinemia and BCR(-) B cells / B. Boisson, Y. D. Wang, A. Bosompem [et al.] // J Clin Invest. – 2013. – Vol. 123, № 11. – P. 4781-4785. – DOI: 10.1172/JCI71927.

49. Abnormal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in an Amish Cohort with Cartilage-Hair Hypoplasia / E. M. Scott, S. Chandra, J. Li [et al.] // J Clin Immunol. – 2020. – Vol. 40, № 2. – P. 321-328. – DOI: 10.1007/s10875-019-00739-9.

50. Abnormalities in the T and NK lymphocyte phenotype in patients with Nijmegen breakage syndrome / J. Michałkiewicz, C. Barth, K. Chrzanowska [et al.] // Clin ExP. Immunol. – 2003. – Vol. 134, № 3. – P. 482-490. – DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02285.x.

51. Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children [Electronic resource]. – 2022. – URL: https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/meetings/nov-03-2022.

52. Agammaglobulinemia: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management / S. Pashangzadeh, R. Yazdani, F. Nazari [et al.] // Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. – 2020. – Vol. 20, № 9. – P. 1434-1447. – DOI: 10.2174/1871530320666200508114349.

53. Albert, M. H. Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott-Aldrich syndrome / M. H. Albert, L. D. Notarangelo, H. D. Ochs // Curr Opin Hematol. – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 42-48. – DOI: 10.1097/MOH.0b013e32834114bc.

54. Al-Mousa, H. Primary immunodeficiency diseases in highly consanguineous populations from Middle East and North Africa: epidemiology, diagnosis, and care / H. Al-Mousa, B. Al-Saud // Front Immunol. – 2017. – Vol. 8. – P. 678. – DOI: 10.3389/fimmu.2017.00678.

55. Al-Shaikhly, T. Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics / T. Al-Shaikhly, H. D. Ochs // Immunol Cell Biol. – 2019. – Vol. 97, № 4. – P. 368-379. – DOI: 10.1111/imcb.12209.

56. An evaluation of the TREC assay with regard to the integration of SCID screening into the Dutch newborn screening program / M. Blom, I. Pico-Knijnenburg, M. Sijne-van Veen [et al.] // Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 180. – P. 106–110. – DOI: 10.1016/j.clim.2017.05.007.

57. Analysis of clinical and immunologic phenotype in a large cohort of children and adults with cartilage-hair hypoplasia / S. Kostjukovits, P. Klemetti, H. Valta [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2017. – Vol. 140, № 2. – P. 612-614. – DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.016.

58. Analysis of the TREC and KREC Levels in the Dried Blood Spots of Healthy Newborns with Different Gestational Ages and Weights / D. A. Cheremokhin, K. Shinwari, S. S. Deryabina [et al.] // Acta Naturae. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 101-108. – DOI: 10.32607/actanaturae.11501.

59. Approaching hemophagocytic lymphohistiocytosis / A. Chinnici, L. Beneforti, F. Pegoraro [et al.] // Front Immunol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1369687. – DOI: 10.3389/fimmu.2024.1369687.

60. Asplenia and spleen hypofunction / M. V. Lenti, S. Luu, R. Carsetti [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P.71. – DOI: 10.1038/s41572-022-00399-x.

61. Ataxia telangiectasia / C. Rothblum-Oviatt, J. Wright, M. A. Lefton-Greif [et al.] // Orphanet J Rare Dis. – 2016. – Vol. 11. – P. 159. – DOI: 10.1186/s13023-016-0543-7.

62. Ataxia Telangiectasia Diagnosed on Newborn Screening. Case Cohort of 5 Years' Experience / A. B. Mandola, B. Reid, R. Sirror [et al.] // Front Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2940 – DOI: 10.3389/fimmu.2019.02940.

63. Atkins, A. E. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency: Do Preterm Infants Require Special Consideration? / A.E. Atkins, M. F. Cogley, M. W. Baker // Int. J. Neonatal Screen. – 2021. – Vol. 7. – P. 40. – DOI: 10.3390/ijns7030040.

64. ATM is required for efficient recombination between immunoglobulin switch regions / B. Reina-San-Martin, H. T. Chen, A. Nussenzweig [et al.] // J ExP. Med. – 2004. – Vol. 200, № 9. – P. 1103-1110. – DOI: 10.1084/jem.20041162.

65. ATM stabilizes DNA double-strand-break complexes during V(D)J recombination / A. L. Bredemeyer, G. G. Sharma, C. Y. Huang [et al.] // Nature. – 2006. – Vol. 442, № 7101. – P. 466-470. – DOI: 10.1038/nature04866.

66. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with Langerhans cell histiocytosis diagnosis / E. Goode, J. A. Smith, M. Gilpatrick [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2022. – Vol. 69, № 1. – P. 29301. – DOI: 10.1002/pbc.29301.

67. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: a case report / H. B. Youssif, F. Ailal, I. Benhsaien [et al.] // Pan Afr Med J. – 2022. – Vol. 43. – P. 61. – DOI: 10.11604/pamj.2022.43.61.33009.

68. Autosomal-Recessive Hyper-IgE Syndrome / M. Liza, D. Gaurav, M. Prasenjeet [et al.] // Indian J Dermatol. – 2018. – Vol. 63, № 1. – P. 79-81. – DOI: 10.4103/ijd.IJD_445_16.

69. B cell repertoire in patients with a novel BTK mutation: expanding the spectrum of atypical X-linked agammaglobulinemia / O. Toker, A. Broides, A. Lev [et al.] // Immunol Res. – 2022. – Vol. 70, № 2. – P. 216-223. – DOI: 10.1007/s12026-022-09263-2.

70. B cell-intrinsic deficiency of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASp) causes severe abnormalities of the peripheral B-cell compartment in mice / M. Recher, S. O. Burns, M. A. de la Fuente [et al.] // Blood. – 2012. – Vol. 119, № 12. – P. 2819-2828. – DOI: 10.1182/blood-2011-09-379412.

71. Basics of cardiac development for the understanding of congenital heart malformations / A. C. Gittenberger-de Groot, M. M. Bartelings, M. C. Deruiter [et al.] // Pediatr Res. – 2005. – Vol. 57, № 2. – P. 169-176. – DOI: 10.1203/01.PDR.0000148710.69159.61.

72. Beyond monogenetic rare variants: tackling the low rate of genetic diagnoses in predominantly antibody deficiency / E. S. J. Edwards, J. J. Bosco, S. Ojaimi [et al.] // Cell Mol Immunol. – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 588-603. – DOI: 10.1038/s41423-020-00520-8.

73. Bone marrow transplantation for cartilage-hair-hypoplasia / R. Guggenheim, R. Somech, E. Grunebaum [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2006. – Vol. 38, № 11. – P. 751-756. – DOI: 10.1038/sj.bmt.1705520.

74. Botto L. D. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects / L. D. Botto, A. Correa, J. D. Erickson // Pediatrics. – 2001. – Vol. 107, № 3. – P. 32. – DOI: 10.1542/peds.107.3.e32.

75. Bride, K. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: more than a FAScinating disease / K. Bride, D. Teachey // F1000Res. – 2017. – Vol. 6. – P. 1928. – DOI: 10.12688/f1000research.11545.1.

76. Buckley, R. H. The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency / R. H. Buckley // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 129. – P. 597–604. – DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.964.

77. Caba, L. Heterogeneity in combined immunodeficiencies with associated or syndromic features (Review) / L. Caba, C. Gug, E. V. Gorduza // ExP. Ther Med. – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 84. – DOI: 10.3892/etm.2020.9517.

78. Cardenas-Morales, M. Agammaglobulinemia: from X-linked to Autosomal Forms of Disease / M. Cardenas-Morales, V. P. Hernandez-Trujillo // Clin Rev Allergy Immunol. – 2022. – Vol. 63, № 1. – P. 22-35. – DOI: 10.1007/s12016-021-08870-5.

79. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome / A. Carotti, M. C. Digilio, G. Piacentini [et al.] // Developmental disabilities research reviews. – 2008. – Vol. 14, № 1. – P. 35–42. – DOI: 10.1002/ddrr.6.

80. Carol, H. A. In-utero exposure to immunosuppressive medications resulting in abnormal newborn screening for severe combined immunodeficiency: a case series on natural history and management / H. A. Carol, E. N. Ochfeld, A. Ahmed // Immunol Res. – 2022. – Vol. 70, № 5. – P. 561-565. – DOI: 10.1007/s12026-022-09297-6.

81. Cause of death in neonates with inconclusive or abnormal T-cell receptor excision circle assays on newborn screening / D. J. Accetta, C. D. Brokopp, M. W. Baker [et al.] // J Clin Immunol. – 2011. – Vol. 31, № 6. – P. 962-967. – DOI: 10.1007/s10875-011-9591-x.

82. Chan, K. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency / K. Chan, J. M. Puck // J Allergy Clin Immunol. – 2005. – Vol. 115, № 2. – P. 391-398. – DOI: 10.1016/j.jaci.2004.10.012.

83. Child with unusual combination of sickle cell disease and autosomal recessive agammaglobulinemia associated with a novel CD79a gene mutation / R. Martins, S. Fraga, I. Esteves [et al.] // BMJ Case Rep. – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 227346. – DOI: 10.1136/bcr-2018-227346.

84. Chinn, I. K. Severe Combined Immunodeficiency Disorders / I. K. Chinn, W. T. Shearer // Immunol Allergy Clin North Am. – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 671-694. – DOI: 10.1016/j.iac.2015.07.002.

85. Circulating T Cells of Patients with Nijmegen Breakage Syndrome Show Signs of Senescence / R. W. J. Meijers, K. Dzierzanowska-Fangrat, M. Zborowska [et al.] // J Clin Immunol. – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 133-142. – DOI: 10.1007/s10875-016-0363-5.

86. Clinical and immunological features in a cohort of patients with partial DiGeorge syndrome followed at a single center / G. Giardino, N. Radwan, P. Koletsi [et al.] // Blood. – 2019. – Vol. 133, № 24. – P. 2586-2596. – DOI: 10.1182/blood.2018885244.

87. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (HC) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three Slav populations / R. Varon, E. Seemanova, K. Chrzanowska [et al.] // Eur J Hum Genet. – 2000. – Vol. 8, № 11. – P. 900-902. – DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200554.

88. Clinical immunology Nijmegen breakage syndrome in Ukraine: diagnostics and follow-uP / L. Kostyuchenko, H. Makuch, N. Kitsera [et al.] // Central European Journal of Immunology. – 2009. – Vol. 34, № 1. – P.46-52.

89. Clinical implications of immune-mediated diseases in children with Down syndrome / R. H. J. Verstegen, K. J. J. Chang, M. A. A. Kusters [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2020. – Vol. 31, № 2. – P. 117-123. – DOI: 10.1111/pai.13133.

90. Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development / P. J. Mustillo, K. E. Sullivan, I. K. Chinn [et al.] // J Clin Immunol. – 2023. – Vol. 43, № 2. – P. 247-270. – DOI: 10.1007/s10875-022-01418-y.

91. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome / J. Levy, T. Espanol-Boren, C. Thomas [et al.] // J Pediatr. – 1997. – Vol. 131, № 1. – P. 47–54. – DOI: 10.1016/s0022-3476(97)70123-9.

92. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study / A. Plebani, A. Soresina, R. Rondelli [et al.] // Clin Immunol. – 2002. – Vol. 104, № 3. – P. 221-230. – DOI: 10.1006/clim.2002.5241.

93. Combination of TREC Measurement and Next-Generation Sequencing in Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency: A Pilot Program in Japan / H. Muramatsu, D. Kojima, Y. Okuno [et al.] // Blood. – Vol. 132. – P. 3717. – DOI: 10.1182/blood-2018-99-118261.

94. Combined newborn screening for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe T- and B-cell immunodeficiencies / S. Borte, M. Meeths, I. Liebscher [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2014. – Vol. 134, № 1. – P. 226–228. – DOI: 10.1016/j.jaci.2014.04.026.

95. Condino-Neto, A. Changing the Lives of People With Primary Immunodeficiencies (PI) With Early Testing and Diagnosis / A. Condino-Neto, F. J. Espinosa-Rosales // Front Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1439. – DOI: 10.3389/fimmu.2018.01439.

96. Congenital heart disease risk loci identified by genome-wide association study in European patients / H. Lahm, M. Jia, M. Dreßen [et al.] // J Clin Invest. – 2021. – Vol. 131, № 2. – P. 141837. – DOI: 10.1172/JCI141837.

97. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency / D. B. Kohn, M. S. Hershfield, J. M. Puck [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2019. – Vol. 143, № 3. – P. 852-863. – DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.024.

98. Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: A literature review / K. Elsink, J. M. van Montfrans, M. E. van Gijn [et al.] // Clin Immunol. – 2020. – Vol. 213. – P. 108359. – DOI: 10.1016/j.clim.2020.108359.

99. Cost-Effectiveness/Cost-Benefit Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immune Deficiency in Washington State / Y. Ding, J. M. Thompson, L. Kobrynski [et al.] // J Pediatr. – 2016. – Vol. 172. – P. 127-135. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.01.029.

100. Current status of newborn screening worldwide: 2015 / B. L. Therrell, C. D. Padilla, J. G. Loeber [et al.] // Semin Perinatol. – 2015. – Vol. 39, № 3. – P. 171–187. – DOI: 10.1053/j.semperi.2015.03.002.

101. Currier, R. SCID newborn screening: What we've learned / R. Currier, J. M. Puck // J Allergy Clin Immunol. – 2021. – Vol. 147, № 2. – P. 417-426. – DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.020.

102. Czerniawska, M. Primary Immunodeficiencies (PID): driving diagnosis for optimal care in Europe / M. Czerniawska, F. Modell // Orphanet J Rare Dis. – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. 10. – DOI: 10.1186/1750-1172-5-S1-P10.

103. Davies, E. G. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes / E. G Davies, A. J. Thrasher // Br J Haematol. – 2010. – Vol. 149, № 2. – P. 167–180. – DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08077.x.

104. de Miranda, N. F. DNA repair: the link between primary immunodeficiency and cancer / N. F. de Miranda, A. Björkman, Q. Pan-Hammarström // Ann N Y Acad Sci. – 2011. – Vol. 1246. – P. 50-63. – DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06322.x.

105. Decreased telomere length in children with cartilage-hair hypoplasia / S. Kostjukovits, S. Degerman, M. Pekkinen [et al.] // J Med Genet. – 2017. – Vol. 54, № 5. – P. 365-370. – DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104279.

106. Deficient T Cell Receptor Excision Circles (TRECs) in autosomal recessive hyper IgE syndrome caused by DOCK8 mutation: implications for pathogenesis and potential detection by newborn screening / M. Dasouki, K. C.

Okonkwo, A. Ray [et al.] // Clin Immunol. – 2011. – Vol. 141, № 2. – P. 128-132. – DOI: 10.1016/j.clim.2011.06.003.

107. Defining combined immunodeficiency / C. M. Roifman, R. Somech, F. Kavadas [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2012. – Vol. 130, № 1. – P. 177-183. – DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.029.

108. Determining T and B Cell development by TREC/KREC analysis in primary immunodeficiency patients and healthy controls / G. Şentürk, Y. Y. Ng, S. B. Eltan [et al.] // Scand J Immunol. – 2022. – Vol. 95, № 3. – P. 13130. – DOI: 10.1111/sji.13130.

109. Dimitriu, A. Activation of human B lymphocytes. XI. Differential effects of azathioprine on B lymphocytes and lymphocyte subpopulations regulating B cell function / A. Dimitriu, A. S. Fauci // J Immunol. – 1978. – Vol. 121, № 6. – P. 2335-2339.

110. Durandy, A. Immunoglobulin class-switch recombination deficiencies / Durandy A, Kracker S. // Arthritis Res Ther. – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 218. – DOI: 10.1186/ar3904.

111. Early diagnosis of ataxia telangiectasia in the neonatal phase: a parents' perspective / M. H. D. Schoenaker, M. Blom, M. C. de Vries [et al.] // Eur J Pediatr. – 2020. – Vol. 179, № 2. – P. 251-256. – DOI: 10.1007/s00431-019-03479-5.

112. Economic Evaluation of Different Screening Strategies for Severe Combined Immunodeficiency Based on Real-Life Data / M. E. van den Akker-van Marle, M. Blom, M. van der Burg [et al.] // Int J Neonatal Screen. – 2021. – Vol. 7, № 3. – P. 60. – DOI: 10.3390/ijns7030060.

113. Effect of neural crest ablation on development of the heart and arch arteries in the chick / D. E. Bockman, M. E. Redmond, K. Waldo [et al.] // Am J Anat. – 1987. – Vol. 180, № 4. – P. 332-341. – DOI: 10.1002/aja.1001800403.

114. Electrospray tandem mass spectrometry in the diagnosis of organic acidemias / M. S. Rashed, P. T. Ozand, M. E. Harrison [et al.] // Rapid Commun. Mass Spectrom. – 1994. – Vol. 8. – P. 129–133. – DOI: 10.1002/rcm.1290080124.

115. El-Sayed, Z. A. Newborn Screening for Primary Immunodeficiencies: The Gaps, Challenges, and Outlook for Developing Countries / Z. A. El-Sayed, N. Radwan // Front Immunol. – 2020. – Vol. 10. – P. 2987. – DOI: 10.3389/fimmu.2019.02987.

116. Epidemiologic characteristics of conotruncal heart defects in California, 1987–1988 / C. D. O'Malley, G. M. Shaw, C. R. Wasserman [et al.] // Teratology. – 1996. – Vol. 53, № 6. – P. 374–377. – DOI: 10.1002/(sici)1096-9926(199606)53:6<374::aid-tera8>3.0.co;2-#.

117. Excellent outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: a PIDTC report / L. M. Burroughs, A. Petrovic, R. Brazauskas [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 135, № 23. – P. 2094-2105. – DOI: 10.1182/blood.2019002939.

118. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications / A. Schulze, M. Lindner M, D. Kohlmüller [et al.] // Pediatrics. – 2003. – Vol. 111. – P. 1399–1406. – DOI: 10.1542/peds.111.6.1399.

119. Expanding TREC and KREC Utility in Primary Immunodeficiency Diseases Diagnosis / I. Korsunskiy, O. Blyuss, M. Gordukova [et al.] // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 320. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.00320.

120. Failing, C. Understanding the Spectrum of Immune Dysregulation Manifestations in Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome and Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome-like Disorders / C. Failing, J. R. Blase, K. Walkovich // Rheum Dis Clin North Am. – 2023. – Vol. 49, № 4. – P. 841-860. – DOI: 10.1016/j.rdc.2023.07.001.

121. Fang, J. Delayed diagnosis of hyperimmunoglobulin E syndrome with STAT3 mutation in mainland China: a case report and literature review / J. Fang, Q. Yang, B. Pi // J Int Med Res. – 2021. – Vol. 49, № 4. – DOI: 10.1177/03000605211008073.

122. First Universal Newborn Screening Program for Severe Combined Immunodeficiency in Europe. Two-Years' Experience in Catalonia (Spain) / A.

Argudo-Ramírez, A. Martín-Nalda, J. L. Marín-Soria [et al.] // Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2406. – DOI: 10.3389/fimmu.2019.02406.

123. First Year of Israeli Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency-Clinical Achievements and Insights / E. Rechavi, A. Lev, A. J. Simon [et al.] // Front. Immunol. – 2017. – Vol. 8. – P. 1448. – DOI: 10.3389/fimmu.2017.01448.

124. First Year of TREC-Based National SCID Screening in Sweden / C. Göngrich, O. Ekwall, M. Sundin [et al.] // Int J Neonatal Screen. – 2021. – Vol. 7, № 3. – P. 59. – DOI: 10.3390/ijns7030059.

125. Flow cytometric assessment of cord blood as an alternative strategy for population-based screening of severe combined immunodeficiency / F. Collier, M. Tang, A. L. Ponsonby, P. Vuillermin // J Allergy Clin Immunol. – 2013. – Vol. 131, № 4. – P. 1251-1252. – DOI: 10.1016/j.jaci.2012.09.039.

126. Functional Confirmation of DNA Repair Defect in Ataxia Telangiectasia (AT) Infants Identified by Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (HC SCID) / S. Barmettler, K. Coffey, M. J. Smith [et al.] // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 723-732. – DOI: 10.1016/j.jaip.2020.08.008.

127. Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development / M. E. Conley, A. Broides, V. Hernandez-Trujillo [et al.] // Immunol Rev. – 2005. – Vol. 203. – P. 216-234. – DOI: 10.1111/j.0105-2896.2005.00233.x.

128. George, L. A. Optimal Management of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome in Children / L. A. George, D. T. Teachey // Paediatr Drugs. – 2016. – Vol. 18, № 4. – P. 261-272. – DOI: 10.1007/s40272-016-0175-3.

129. Ghaffari, J. Hyperimmunoglobulin E syndrome / J. Ghaffari // J Res Med Sci. – 2018. – Vol. 23. – P. 46. – DOI: 10.4103/jrms.JRMS_40_18.

130. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes / V. Modell, J. S. Orange, J. Quinn [et

al.] // Immunol Res. – 2018. – Vol. 66, № 3. – P. 367-380. – DOI: 10.1007/s12026-018-8996-5.

131. Global systematic review of primary immunodeficiency registries / H. Abolhassani, G. Azizi, L.Sharifi [et al.] // Expert Rev Clin Immunol. – 2020. – Vol. 16, № 7. – P. 717-732. – DOI: 10.1080/1744666X.2020.1801422.

132. Gordon, J. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis / J. Gordon, N. R. Manley // Development. – 2011. – Vol. 138, № 18. – P. 3865-3878. – DOI: 10.1242/dev.059998.

133. Granulocyte colony-stimulating factor-responsive chronic neutropenia in cartilage-hair hypoplasia / R. A. Ammann, A. Duppenthaler, J. Bux [et al.] // J Pediatr Hematol Oncol. – 2004. – Vol. 26, № 6. – P. 379-381. – DOI: 10.1097/00043426-200406000-00009.

134. Grapin-Botton, A. Evolution of the mechanisms and molecular control of endoderm formation / A. Grapin-Botton, D. Constam // Mech Dev. – 2007. – Vol. 124, № 4. – P. 253-278. – DOI: 10.1016/j.mod.2007.01.001.

135. Guthrie, R. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants / R. Guthrie, A. Susi // Pediatrics. – 1963. – Vol. 32. – P. 338-343.

136. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency / R. H. Buckley, S. E. Schiff, R. I. Schiff [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 340. – P. 508–516. – DOI: 10.1056/NEJM199902183400703.

137. High Incidence of Severe Combined Immunodeficiency Disease in Saudi Arabia Detected Through Combined T Cell Receptor Excision Circle and Next Generation Sequencing of Newborn Dried Blood Spots / H. Al-Mousa, G. Al-Dakheel, A. Jabr [et al.] // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 782. – DOI: 10.3389/fimmu.2018.00782.

138. High Rates of Positive Severe Combined Immunodeficiency Screening Among Newborns with Severe Intestinal Failure / B. S. Fullerton, C. S. Velazc, C.

R. Hong [et al.] // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2018. – Vol. 42, № 1. – P. 239-246. – DOI: 10.1002/jpen.1013.

139. Hirbod-Mobarakeh, A. Immunoglobulin class switch recombination deficiency type 1 or CD40 ligand deficiency: from bedside to bench and back again / A. Hirbod-Mobarakeh, A. Aghamohammadi, N. Rezaei // Expert Rev Clin Immunol. – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 91–105. – DOI: 10.1586/1744666x.2014.864554.

140. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome / E. Rivers, A. Worth, A. J. Thrasher [et al.] // Br J Haematol. – 2019. – Vol. 185, № 4. – P. 647-655. – DOI: 10.1111/bjh.15831.

141. Human hyper-IgE syndrome: singular or plural? / Q. Zhang, B. Boisson, V. Béziat [et al.] // Mamm Genome. – 2018. – Vol. 29, № 7. – P. 603-617. – DOI: 10.1007/s00335-018-9767-2.

142. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee / S. G. Tangye, W. Al-Herz, A. Bousfiha [et al.] // J Clin Immunol. – 2020. – Vol. 40, № 1. – P. 24-64. – DOI: 10.1007/s10875-020-00763-0.

143. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee / S. G. Tangye, W. Al-Herz, A. Bousfiha [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2022. – Vol. 42. – P. 1473–1507. – DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x.

144. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants / R. H. Buckley, R. I. Schiff, S. E. Schiff [et al.] // J Pediatr. – 1997. – Vol. 130, № 3. – P. 378-387. – DOI: 10.1016/s0022-3476(97)70199-9.

145. Hyper IgE Syndromes / S. Gracci, T. Novelli, S. D'Elios [et al.] // Curr Pediatr Rev. – 2024. – Vol. 20, № 3. – P. 253-264. – DOI: 10.2174/1573396320666230912103124.

146. Hyper IgM Syndrome: a Report from the USIDNET Registry / E. A. Leven, P. Maffucci, H. D. Ochs [et al.] // J Clin Immunol. – 2016. – Vol. 36, № 5. – P. 490-501. – DOI: 10.1007/s10875-016-0291-4.

147. Hyper-IgE in internal medicine / H. Devilliers, A. Turcu, N. Vernier [et al.] // Rev Med Interne. – 2018. – Vol. 39, № 5. – P. 332-338. – DOI: 10.1016/j.revmed.2017.12.009.

148. Hyperimmunoglobulin E syndrome: Genetics, immunopathogenesis, clinical findings, and treatment modalities / H. Hashemi, M. Mohebbi, S. Mehravaran [et al.] // J Res Med Sci. – 2017. – Vol. 22. – P. 53. – DOI: 10.4103/jrms.JRMS_1050_16.

149. Identification of 22q11.2 Deletion Syndrome via Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency / J. C. Barry, T. B. Crowley, S. Jyonouchi [et al.] // J Clin Immunol. – 2017. – Vol. 37, № 5. – P.476-485. – DOI: 10.1007/s10875-017-0403-9.

150. Idiopathic T cell lymphopenia identified in New York State Newborn Screening / S. Albin-Leeds, J. Ochoa, H. Mehta [et al.] // Clin Immunol. – 2017. – Vol. 183. – P. 36-40. – DOI: 10.1016/j.clim.2017.07.002.

151. Immune cell subsets at birth may help to predict risk of late-onset sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants / K. Bochennek, E. Fryns, B. Wittekindt [et al.] // Early Hum Dev. – 2016. – Vol. 93. – P. 9-16. – DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2015.10.018.

152. Immune dysregulation in Kabuki syndrome: a case report of Evans syndrome and hypogammaglobulinemia / L. Leonardi, A. Testa, M. Feleppa [et al.] // Front Pediatr. – 2023. – Vol. 11. – P. 1087002. – DOI: 10.3389/fped.2023.1087002.

153. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study / J. Heimall, B. R. Logan, M. J. Cowan [et al.] // Blood. – 2017. – Vol. 130, № 25. – P. 2718-2727. – DOI: 10.1182/blood-2017-05-781849.

154. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia / A. Nowak-Wegrzyn, T. O. Crawford, J. A. Winkelstein [et al.] // J Pediatr. – 2004. – Vol. 144, № 4. – P. 505-511. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.12.046.

155. Immunodeficiency in ataxia telangiectasia is correlated strongly with the presence of two null mutations in the ataxia telangiectasia mutated gene / E. R. Staples, E. M. McDermott, A. Reiman [et al.] // Clin ExP. Immunol. – 2008. – Vol. 153, № 2. – P. 214-220. – DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03684.x.

156. Immunoglobulin class switch recombination is impaired in Atm-deficient mice / J. M. Lumsden, T. McCarty, L. K. Petiniot [et al.] // J ExP. Med. – 2004. – Vol. 200, № 9. – P. 1111-1121. – DOI: 10.1084/jem.20041074.

157. Immunological Findings and Clinical Outcomes of Infants With Positive Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency From a Tertiary Care Center in the U.S. / V. Mantravadi, J. J. Bednarski, M. A. Ritter [et al.] // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 734096. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.734096.

158. Impact of newborn screening for SCID on the management of congenital athymia / E. Howley, Z. Golwala, M. Buckland [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2024. – Vol. 153, № 1. – P. 330-334. – DOI: 10.1016/j.jaci.2023.08.031.

159. Implementation of Newborn Screening for Conditions in the United States First Recommended during 2010-2018 / S. Singh, J. Ojodu, A. R. Kemper [et al.] // Int J Neonatal Screen. – 2023. – Vol. 9, № 2. – P. 20. – DOI: 10.3390/ijns9020020.

160. Implementation of Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Singapore While Continuing Routine Bacille-Calmette-Guerin Vaccination Given at Birth / S. B. Chan, Y. Zhong, S. C. J. Lim [et al.] // Front Immunol. – 2022. – Vol. 3, № 12. – P. 794221. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.794221.

161. Implementing routine testing for severe combined immunodeficiency within wisconsin’s newborn screening program / M. W. Baker., R. H. Laessig, M.

L. Katcher [et al.] // Public Health Rep. – 2010. – Vol. 125, № 2. – P. 88–95. – DOI: 10.1177/00333549101250S211.

162. Innate immunity in human newborn infants: prematurity means more than immaturity / T. Strunk, A. Currie, P. Richmond [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 25-31. – DOI: 10.3109/14767058.2010.482605.

163. Introducing Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency-The New Zealand Experience / N. Heather, M. de Hora, S. Brothers [et al.] // Int J Neonatal Screen. – 2022. – Vol. 8, № 2. – P. 33. – DOI: 10.3390/ijns8020033.

164. Investigating the Variation of TREC/KREC in Combined Immunodeficiencies / L. Shakerian, M. Nourizadeh, M. Badalzadeh [et al.] // Iran J Allergy Asthma Immunol. – 2021. – Vol. 20, № 4. – P. 402-412. PMID: 34418894.

165. Ito, T. Functional diversity and plasticity of human dendritic cell subsets / T. Ito, Y. J. Liu, N. Kadowaki // Int J Hematol. – 2005. – Vol. 81, № 3. – P. 188-196. – DOI: 10.1532/IJH97.05012.

166. Jesus, A. A. Autoimmunity in hyper-IgM syndrome / A. A. Jesus, A. J. Duarte, J. B. Oliveira. // J Clin Immunol. – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 62–66. – DOI: 10.1007/s10875-008-9171-x.

167. Jiang, T. Advances in neonatal screening for primary immune deficiencies (Review) / T. Jiang, Z. Li, Q. Zhang // Exp Ther Med. – 2016. – Vol. 11, № 5. – P. 1542-1544. – DOI: 10.3892/etm.2016.3119.

168. Kainulainen, L. Cartilage-hair hypoplasia: follow-uP. of immunodeficiency in two patients / L. Kainulainen, O. Lassila, O. Ruuskanen // J Clin Immunol. – 2014. – Vol. 34, № 2. – P. 256-259. – DOI: 10.1007/s10875-013-9981-3.

169. Kanaar, R. DNA repair by the MRN complex: break it to make it / R. Kanaar, C. Wyman // Cell. – 2008. – Vol. 135, № 1. – P. 14-16. – DOI: 10.1016/j.cell.2008.09.027.

170. Karalis, A. Dermatological manifestations of inherited cancer syndromes in children / A. Karalis, M. Tischkowitz, G. W. Millington // Br J Dermatol. – 2011. – Vol. 164, № 2. – P. 245-256. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.10100.x.

171. Kennedy, K. TREC screening in pediatric patients with congenital heart disease / K. Kennedy // J Allergy Clin Immunol. – 2020. – Vol. 145, № 2. – P. AB2013. – DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.243.

172. King, J. Newborn. Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice / J. King, L. Hammarström // Journal of Clinical Immunology. – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 56–66. – DOI: 10.1007/s10875-017-0455-x.

173. King, J. R. Genomic-Based Newborn Screening for Inborn Errors of Immunity: Practical and Ethical Considerations / J. R. King, K. Grill, L. Hammarström // Int J Neonatal Screen. – 2023. – Vol. 9, № 2. – P. 22. – DOI: 10.3390/ijns9020022.

174. King, J. R. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice / J. R. King, L. Hammarström // J Clin Immunol. – 2018. – Vol. 38, № 1. – P. 56-66. – DOI: 10.1007/s10875-017-0455-x.

175. Lack of IL7Rα expression in T cells is a hallmark of T-cell immunodeficiency in Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD) / M. Sanyal, M. Morimoto, A. Baradaran-Heravi [et al.] // Clin Immunol. – 2015. – Vol. 161, № 2. – P. 355-365. – DOI: 10.1016/j.clim.2015.10.005.

176. Lessons Learned From Five Years of Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Israel / A. Lev, I. Sharir, A. J. Simon [et al.] // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2022. – Vol. 10, № 10. – P. 2722-2731. – DOI: 10.1016/j.jaip.2022.04.013.

177. Longitudinal analysis of lymphocyte function and numbers in the first year of life in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) / K. E. Sullivan, D. McDonald-McGinn, D.

A. Driscoll [et al.] // Clin Diagn Lab Immunol. – 1999. – Vol. 6, № 6. – P. 906-911. – DOI: 10.1128/CDLI.6.6.906-911.1999.

178. Long-term clinical effects of early thymectomy: Associations with autoimmune diseases, cancer, infections, and atopic diseases / J. Gudmundsdottir, J. Söderling, H. Berggren [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2018. – Vol. 141, № 6. – P. 2294-2297. – DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.037.

179. Mäkitie, O. Cartilage-hair hypoplasia in Finland: epidemiological and genetic aspects of 107 patients / O. Mäkitie // J Med Genet. – 1992. – Vol. 29, № 9. – P. 652-655. – DOI: 10.1136/jmg.29.9.652.

180. Mäkitie, O. Growth in cartilage-hair hypoplasia / O. Mäkitie, J. Perheentupa, I. Kaitila // Pediatr Res. – 1992. – Vol. 31, № 2. – P. 176-180. – DOI: 10.1203/00006450-199202000-00018.

181. Malignancy-associated haemophagocyticlymphohistiocytosis in children and adolescents / K. Lehmberg, B. Sprekels, K. E. Nichols [et al.] // Br J Haematol. – 2015. – Vol. 170. – P.539-549.

182. Massberg, S. Fingolimod and sphingosine-1-phosphate–modifiers of lymphocyte migration / S. Massberg, U. H. von Andrian // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 355, № 11. – P. 1088–1091. – DOI: 10.1056/NEJMp068159.

183. Matson, D. R. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: An Overview / D. R. Matson, D. T. Yang // Arch Pathol Lab Med. – 2020. – Vol. 144, № 2. – P. 245-251. – DOI: 10.5858/arpa.2018-0190-RS.

184. Measuring the effect of newborn screening on survival after haematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency: a 36-year longitudinal study from the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium / M. S. Thakar, B. R. Logan, J. M. Puck [et al.] // Lancet. – 2023. – Vol. 402, № 10396. – P. 129-140. – DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00731-6.

185. Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects / E. Goldmuntz, D. Driscoll, M. L. Budarf [et al.] // J Med Genet. – 1993. – Vol. 30, № 10. – P. 807-812. – DOI: 10.1136/jmg.30.10.807.

186. Multiplex Real-Time PCR-Based Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency and Spinal Muscular Atrophy in Osaka, Japan: Our Results after 3 Years / T. Kimizu, M. Nozaki, Y. Okada [et al.] // Genes (Basel). – 2024. – Vol. 15, № 3. – P. 314. – DOI: 10.3390/genes15030314.

187. Mutant chromatin remodeling protein SMARCAL1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia / C. F. Boerkoel, H. Takashima, J. John [et al.] // Nat Genet. – 2002. – Vol. 30, № 2. – P. 215-220. – DOI: 10.1038/ng821.

188. Mutations in topoisomerase IIβ result in a B cell immunodeficiency / L. Broderick, S. Yost, D. Li [et al.] // Nat Commun. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 3644. – DOI: 10.1038/s41467-019-11570-6.

189. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening / L. Brown, J. Xu-Bayford, Z. Allwood [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 117, № 11. – P. 3243–3246. – DOI: 10.1182/blood-2010-08-300384.

190. Neonatal Hemophagocytic Lymphohistiocytosis / J. McLean, R. Katebian, E. Suh [et al.] // Neoreviews. – 2019. – Vol. 20, № 6. – P. 316-325. – DOI: 10.1542/neo.20-6-e316.

191. Neonatal Levels of T-cell Receptor Excision Circles (TREC) in Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome and Later Disease Features / K. A. Gul, T. Overland, L. Osnes [et al.] // J Clin Immunol. – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 408-415. – DOI: 10.1007/s10875-015-0153-5.

192. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR / S. Borte, U. von Döbeln, A. Fasth [et al.] // Blood. – 2012. – Vol. 119, № 11. – P. 2552-2555. – DOI: 10.1182/blood-2011-08-371021.

193. Newborn screening for primary immune deficiencies with a TREC/KREC/ACTB triplex assay–a three-year pilot study in Sweden / R. H. Zetterström, M. Barbaro, A. Ohlsson [et al.] // Int J Neonatal Screen. – 2017. – Vol. 3, № 2. – P. 11. – DOI: 10.3390/ijns3020011.

194. Newborn Screening for SCID and Other Severe Primary Immunodeficiency in the Polish-German Transborder Area: Experience From the First 14 Months of Collaboration / M. Gizewska, K. Durda, T. Winter [et al.] // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1948. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.01948.

195. Newborn screening for SCID and severe T lymphocytopenia in Europe / M. Blom, M. Soomann, P. Soler-Palacín [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2025. – Vol. 155, № 2. – P. 377-386. – DOI: 10.1016/j.jaci.2024.10.018.

196. Newborn screening for SCID identifies patients with ataxia telangiectasia/ J. Mallott, A. Kwan, J. Church [et al.] // J Clin Immunol. – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 540-549. – DOI: 10.1007/s10875-012-9846-1.

197. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years / B. H. Vogel, V. Bonagura, G. A. Weinberg [et al.] // J Clin Immunol. – 2014. – Vol. 34, № 3. – P. 289-303. – DOI: 10.1007/s10875-014-0006-7.

198. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and t-cell lymphopenia in California, 2010–2017 / G. S. Amatuni, R. J. Currier, J.A. Church [et al.] // Pediatrics. – 2019. – Vol. 143. – P. 20182300. – DOI: 10.1542/peds.2018-2300.

199. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States / A. Kwan, R. S. Abraham, R. Currier [et al.] // JAMA. – 2014. – Vol. 312, № 7. – P. 729-738. – DOI: 10.1001/jama.2014.9132.

200. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Taiwan / Y. H. Chien, H. H. Yu, N. C. Lee [et al.] // Int. J. Neonatal Screen. – 2017. – Vol. 3. – P. 16. – DOI: 10.3390/ijns3030016.

201. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Using the Multiple of the Median Values of T-Cell Receptor Excision Circles / M. F. Cogley, A. E. Wiberley-Bradford, S. T. Mochal [et al.] // Int. J. Neonatal Screen. – 2021. – Vol. 7, № 3. – P. 43. – DOI: 10.3390/ijns7030043.

202. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency: Analytic and Clinical Performance of the T Cell Receptor Excision Circle Assay in France

(DEPISTREC Study) / M. A. P. Audrain, A. J. C Léger, C. A. F. Hémont [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2018. – Vol. 38, № 7. – P. 778–786. – DOI: 10.1007/s10875-018-0550-7.

203. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency: Lessons Learned from Screening and Follow-UP. of the Preterm Newborn Population / A. Gaviglio, M. Lasarev, R. Sheller // Int J Neonatal Screen. – 2023. – Vol. 9, № 4. – P. 68. – DOI: 10.3390/ijns9040068.

204. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden—A 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study / M. Barbaro, A. Ohlsson, S. Borte [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 37, № 1. – P. 51–60. – DOI: 10.1007/s10875-016-0347-5.

205. Newborn screening for severe T and B cell lymphopenia identifies a fraction of patients with Wiskott-Aldrich syndrome / S. Borte, A. Fasth, U. von Döbeln [et al.] // Clin Immunol. – 2014. – Vol. 155, № 1. – P. 74-78. – DOI: 10.1016/j.clim.2014.09.003.

206. Newborn screening using TREC/KREC assay for severe T and B cell lymphopenia in Iran / M. Nourizadeh, L. Shakerian, S. Borte [et al.] // Scand J Immunol. – 2018. – Vol. 88, № 2. – P. 12699. – DOI: 10.1111/sji.12699.

207. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome / R. Varon, C. Vissinga, M. Platzer [et al.] // Cell. – 1998. – Vol. 93, № 3. – P. 467-476. – DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81174-5.

208. Nijmegen breakage syndrome / I. Kondratenko, O. Paschenko, A. Polyakov [et al.] // Adv ExP. Med Biol. – 2007. – Vol. 601. – P. 61-67. – DOI: 10.1007/978-0-387-72005-0_6.

209. Nijmegen breakage syndrome detected by newborn screening for T cell receptor excision circles (TRECs) / J. P. Patel, J. M. Puck, R. Srinivasan [et al.] // J Clin Immunol. – 2015. – Vol. 35, № 2. – P. 227-233. – DOI: 10.1007/s10875-015-0136-6.

210. Nijmegen breakage syndrome: case report and review of literature / B. E. Hasbaoui, A. Elyajouri, R. Abilkassem [et al.] // Pan Afr Med J. – 2020. – Vol. 35. – P. 85. – DOI: 10.11604/pamj.2020.35.85.14746.

211. Nijmegen breakage syndrome: Long-term monitoring of viral and immunological biomarkers in peripheral blood before development of malignancy / H. Gregorek, K. H. Chrzanowska, K. Dzierzanowska-Fangrat [et al.] // Clin Immunol. – 2010. – Vol. 135, № 3. – P. 440-447. – DOI: 10.1016/j.clim.2010.01.008.

212. Non-immunologic Conditions Associated with Low TREC Values / M. Nevid, G. Richmond, S. Davies [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2020. – Vol. 145. – P. 214. – DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.244.

213. Notarangelo, L. D. Cartilage-hair hypoplasia: molecular basis and heterogeneity of the immunological phenotype / L. D. Notarangelo, C. M. Roifman, S. Giliani // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2008. – Vol. 8, № 6. – P. 534-539. – DOI: 10.1097/ACI.0b013e328310fe7d.

214. Notarangelo, L. D. Primary immunodeficiencies / L. D. Notarangelo // J Allergy Clin Immunol. – 2010. – Vol. 125, № 2. – P. 182-194. – DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.053.

215. Novel mutation in boy with cartilage-hair hypoplasia / I. C. Lin, H. R. Yu, Y. J. Lin [et al.] // Pediatr Neonatol. – 2010. – Vol. 51, № 6. – P. 326-329. – DOI: 10.1016/S1875-9572(10)60063-0.

216. Oral findings in patients with Nijmegen breakage syndrome: a preliminary study / H. Gregorek, D. Olczak-Kowalczyk, B. Dembowska-Bagińska [et al.] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2009. – Vol. 108, № 5. – P. 39-45. – DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.06.032.

217. Oskarsdóttir, S. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden / S. Oskarsdóttir, M. Vujic, A. Fasth // Arch Dis Child. – 2004. – Vol. 89, № 2. – P. 148-151. – DOI: 10.1136/adc.2003.026880.

218. Paskiewicz, A. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: A disorder of immune dysregulation / A. Paskiewicz, J. Niu, C. Chang // Autoimmun Rev. – 2023. – Vol. 22, № 11. – P. 103442. – DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103442.

219. Pediatric hyperimmunoglobulin E syndrome (Job's syndrome) with STAT3 mutation: A case report / N. Bhutani, U. Sharma, A. Kumar [et al.] // Ann Med Surg (Lond). – 2021. – Vol. 66. – P. 102452. – DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102452.

220. Percentiles of Lymphocyte Subsets in Preterm Infants According to Gestational Age Compared to Children and Adolescents / S. Huenecke, E. Fryns, B. Wittekindt [et al.] // Scand J Immunol. – 2016. – Vol. 84, № 5. – P. 291-298. – DOI: 10.1111/sji.12474.

221. Plasma metalloproteinase levels are dysregulated in signal transducer and activator of transcription 3 mutated hyper-IgE syndrome / V. Sekhsaria, L. E. Dodd, A. P. Hsu [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2011. – Vol. 128, № 5. – P. 1124-1127. – DOI: 10.1016/j.jaci.2011.07.046.

222. Ponnatt, T. S. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis / T. S. Ponnatt, C. M. Lilley, K. M. Mirza // Arch Pathol Lab Med. – 2022. – Vol. 146, № 4. – P. 507-519. – DOI: 10.5858/arpa.2020-0802-RA.

223. Poole, L. A. Functions of SMARCAL1, ZRANB3, and HLTF in maintaining genome stability / L. A. Poole, D. Cortez // Crit Rev Biochem Mol Biol. – 2017. – Vol. 52, № 6. – P. 696-714. – DOI: 10.1080/10409238.2017.1380597.

224. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies / F. R. Grati, D. Molina Gomes, J. C. Ferreira [et al.] // Prenat Diagn. – 2015. – Vol. 35, № 8. – P. 801-809. – DOI: 10.1002/pd.4613.

225. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts / M. E. Conley, A. K. Dobbs, D. M. Farmer [et al.] // Annu Rev Immunol. – 2009. – Vol. 27. – P. 199-227. – DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132649.

226. Primary immunodeficiencies: A decade of progress and a promising future / I. Meyts, A. Bousfiha, C. Duff [et al.] // Front Immunol. – 2021. – Vol. 11. – P. 625753. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.625753.

227. Primary immunodeficiency diseases: an update from the international union of immunological societies primary immunodeficiency diseases classification committee / R. S. Geha, L. D. Notarangelo, J. L. Casanova [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2007. – Vol. 120, № 4. – С. 776-794. – DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.017.

228. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for primary immunodeficiency 2015 / C. Picard, W. Al-Herz, A. Bousfiha [et al.] // J Clin Immunol. – 2015. – Vol. 35, № 8. – P. 696–726. – DOI: 10.1007/s10875-015-0201-1.

229. Profound T-cell lymphopenia associated with prenatal exposure to purine antagonists detected by TREC newborn screening / C. Y. Kuo, M. I. Garcia-Lloret, P. Slev [et al.] // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 198-200. – DOI: 10.1016/j.jaip.2016.09.028.

230. Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville / B. de Felipe, P. Olbrich, J. M. Lucenas [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. – 2016. – Vol. 27. – P. 70–77. – DOI: 10.1111/pai.12501.

231. Prospective Newborn Screening for SCID in Germany: A First Analysis by the Pediatric Immunology Working GrouP. (API) / C. Speckmann, U. Nennstiel, M. Hönig [et al.] // J Clin Immunol. – 2023. – Vol. 43, № 5. – P. 965-978. – DOI: 10.1007/s10875-023-01450-6.

232. Prospective Study of a Cohort of Russian Nijmegen Breakage Syndrome Patients Demonstrating Predictive Value of Low Kappa-Deleting Recombination Excision Circle (KREC) Numbers and Beneficial Effect of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) / E. Deripapa, D. Balashov, Y. Rodina [et al.] // Front Immunol. – 2017. – Vol. 8. – P. 807. – DOI: 10.3389/fimmu.2017.00807.

233. Puck, J. M. Establishing Newborn Screening for SCID in the USA; Experience in California / J. M. Puck, A. R. Gennery // Int J Neonatal Screen. – 2021. – Vol. 7, № 4. – P. 72. – DOI: 10.3390/ijns7040072.

234. Puck, J. M. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles / J. M. Puck // J Allergy Clin Immunol. – 2012. – Vol. 129, № 3. – P. 607-616. – DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.032.

235. Puck, J. M. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia / J. M. Puck // Immunol Rev. – 2019. – Vol. 287, № 1. – P. 241-252. – DOI: 10.1111/imr.12729.

236. Puck, J. M. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation / J. M. Puck // J Allergy Clin Immunol. – 2007. – Vol. 120, № 4. – P. 760–768. DOI 10.1016/j.jaci.2007.08.043.

237. Pulmonary Imaging in Cartilage-Hair Hypoplasia: a Prospective Cohort Study / S. Vakkilainen, P. Klemetti, T. Martelius [et al.] // J Clin Immunol. – 2021. – Vol. 41, № 5. – P. 1064-1071. – DOI: 10.1007/s10875-021-01007-5.

238. Qamar, N. The hyper IgM syndromes / N. Qamar, R. L. Fuleihan // Clin Rev Allergy Immunol. – 2014. – Vol. 46, № 2. – P. 120–130. – DOI: 10.1007/s12016-013-8378-7.

239. Quantification of κ-deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects / N. Nakagawa, K. Imai, H. Kanegane [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2011. – Vol. 128, № 1. – P. 223-225. – DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.052.

240. Ramba, M. The immune system in Down Syndrome: Autoimmunity and severe infections / M. Ramba, D. Bogunovic // Immunol Rev. – 2024. – Vol. 322, № 1. – P. 300-310. – DOI: 10.1111/imr.13296.

241. Reference intervals for lymphocyte subsets in preterm and term neonates without immune defects / G. S. Amatuni, S. Sciortino, R. J. Currier [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2019. – Vol. 144, № 6. – P. 1674-1683. – DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.038.

242. Repertoire selection by pre-B-cell receptors and B-cell receptors, and genetic control of B-cell development from immature to mature B cells / F. Melchers, E. ten Boekel, T. Seidl [et al.] // Immunol Rev. – 2000. – Vol. 175. – P. 33-46. – DOI: 10.1111/j.1600-065X.2000.imr017510.x.

243. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion / M. C. van Zelm, T. Szczepanski, M. van der Burg [et al.] // J ExP. Med. – 2007. – Vol. 204, № 3. – P. 645-655. – DOI: 10.1084/jem.20060964.

244. Review: Why screen for severe combined immunodeficiency disease? / C. Thomas, G. Hubert, A. Catteau [et al.] // Arch Pediatr. – 2020. – Vol. 27, № 8. – P. 485-489. – DOI: 10.1016/j.arcped.2020.08.008.

245. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International WorkshoP / J. B. Oliveira, J. J. Bleesing, U. Dianzani [et al.]// Blood. – 2010. – Vol. 116, № 14. – P. 35-40. – DOI: 10.1182/blood-2010-04-280347.

246. Rivers, E. Wiskott-Aldrich syndrome protein: Emerging mechanisms in immunity / E. Rivers, A. J. Thrasher // Eur J Immunol. – 2017. – Vol. 47, № 11. – P. 1857-1866. – DOI: 10.1002/eji.201646715.

247. RMRP. mutations in cartilage-hair hypoplasia / P. Hermanns, A. Tran, E. Munivez [et al.] // Am J Med Genet A. – 2006. – Vol. 140, № 19. – P. 2121-2130. – DOI: 10.1002/ajmg.a.31331.

248. Schimke immuno-osseous dysplasia. A case report in Colombia/ R. A. P. Orozco, A. Padilla-Guzmán, J. M. Forero-Delgadillo [et al.] // Mol Genet Metab Rep. – 2023. – Vol. 37. – P. 100995. – DOI: 10.1016/j.ymgmr.2023.100995.

249. Second Tier Testing to Reduce the Number of Non-actionable Secondary Findings and False-Positive Referrals in Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency / M. Blom, I. Pico-Knijnenburg, S. Imholz [et al.] // J Clin Immunol. – 2021. – Vol. 41, № 8. – P. 1762-1773. – DOI: 10.1007/s10875-021-01107-2.

250. Second-Tier Next Generation Sequencing Integrated in Nationwide Newborn Screening Provides Rapid Molecular Diagnostics of Severe Combined Immunodeficiency / J. Strand, K. A. Gul, H. C. Erichsen [et al.] // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1417. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.01417.

251. Sequential Stem Cell-Kidney Transplantation in Schimke Immuno-osseous Dysplasia / A. Bertaina, P. C. Grimm, K. Weinberg [et al.] // N Engl J Med. – 2022. – Vol. 386, № 24. – P. 2295-2302. – DOI: 10.1056/NEJMoa2117028.

252. Shiasi Arani, K. Cartilage Hair Hypoplasia: First report from Iran / K. Shiasi Arani // Med J Islam Repub Iran. – 2013. – Vol. 27, № 3. – P. 157-160.

253. Small RNAs derived from lncRNA RNase MRP. have gene-silencing activity relevant to human cartilage-hair hypoplasia / L. E. Rogler, B. Kosmyna, D. Moskowitz [et al.] // Hum Mol Genet. – 2014. – Vol. 23, № 2. – P. 368-382. – DOI: 10.1093/hmg/ddt427.

254. Smith, T. Primary B-cell immunodeficiencies / T. Smith, C. Cunningham-Rundles // Hum Immunol. – 2019. – Vol. 80, № 6. – P. 351-362. – DOI: 10.1016/j.humimm.2018.10.015.

255. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells / X. O. Yang, A. D. Panopoulos, R. Nurieva [et al.] // J Biol Chem. – 2007. – Vol. 282, № 13. – P. 9358-9363. – DOI: 10.1074/jbc.C600321200.

256. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia / J. M. Routes, W. J. Grossman, J. Verbsky [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 302, № 22. – P. 2465–2470. – DOI: 10.1001/jama.2009.1806.

257. Su, H. C. Dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency / H. C. Su // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2010. – Vol. 10, № 6. – P. 515-520. – DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833fd718.

258. T Lymphocytes in Patients With Nijmegen Breakage Syndrome Demonstrate Features of Exhaustion and Senescence in Flow Cytometric Evaluation of Maturation Pathway / B. Piatosa, B. Wolska-Kuśnierz, K. Tkaczyk [et al.] // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1319. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.01319.

259. Taki, M. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency / M. Taki, T. Miah, E. Secord // Immunol Allergy Clin North Am. – 2021. – Vol. 41, № 4. – P. 543-553. – DOI: 10.1016/j.iac.2021.07.007.

260. Tandem mass spectrometry: A new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism / D. S. Millington, N. Kodo, D. L. Norwood, C. R. Roe // J. Inherit. Metab. Dis. – 1990. – Vol. 13. – P. 321–324. – DOI: 10.1007/BF01799385.

261. T-Cell Receptor Excision Circles in Newborns with Congenital Heart Disease / B. T. Davey, R. W. Elder, M. M. Cloutier [et al.] // J Pediatr. – 2019. – Vol. 213. – P. 96-102. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.05.061.

262. T-cell Receptor Excision Circles in Newborns with Heart Defects / K. A. Gul, J. Strand, R. D. Pettersen [et al.] // Pediatr Cardiol. – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 809-815. – DOI: 10.1007/s00246-020-02317-y.

263. T-cell Receptor Excision Circles of Newborns Are Associated with Gestational Age: Data from Wisconsin Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency / M. Baker, A. Atkins, W. Grossman [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 127, № 2. – P. 146. – DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.578.

264. Teachey, D. T. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: new approaches to diagnosis and management / D. T. Teachey // Clin Adv Hematol Oncol. – 2011. – Vol. 9, № 3. – P. 233-235. – DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.04.015.

265. Ten Years of Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in Massachusetts / J. E. Hale, C. D. Platt, F. A. Bonilla [et al.] // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2021. – Vol. 9, № 5. – P. 2060-2067. – DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.006.

266. The association between parental consanguinity and primary immunodeficiency diseases: a systematic review and meta-analysis / H. Hadizadeh, M. Salehi, S. Khoramnejad [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2017. – Vol. 28. – P. 280-287. – DOI: 10.1111/pai.12685.

267. The Cardiac Neural Crest Cells in Heart Development and Congenital Heart Defects / S. Erhardt, M. Zheng, X. Zhao [et al.] // J Cardiovasc Dev Dis. – 2021. – Vol. 8, № 8. – P. 89. – DOI: 10.3390/jcdd8080089.

268. The Complexity of Being A20: From Biological Functions to Genetic Associations / U. Karri, M. Harasimowicz, F. Carpio [et al.] // J Clin Immunol. – 2024. – Vol. 44, № 3. – P. 76. – DOI: 10.1007/s10875-024-01681-1.

269. The defect in humoral immunity in patients with Nijmegen breakage syndrome is explained by defects in peripheral B lymphocyte maturation / B. Piątosa, M. van der Burg, K. Siewiera [et al.] // Cytometry A. – 2012. – Vol. 81, № 10. – P. 835-842. – DOI: 10.1002/cyto.a.22108.

270. The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions / C. C. Dvorak, E. Haddad, J. Heimall [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2023. – Vol. 151, № 2. – P. 539-546. – DOI: 10.1016/j.jaci.2022.10.022.

271. The hMre11/hRad50 protein complex and Nijmegen breakage syndrome: linkage of double-strand break repair to the cellular DNA damage response / J. P. Carney, R. S. Maser, H. Olivares [et al.] // Cell. – 1998. – Vol. 93, № 3. – P. 477-86. – DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81175-7.

272. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management / R. Yazdani, S. Fekrvand, S. Shahkarami [et al.] // Clin Immunol. – 2019. – Vol. 198. – P. 19-30. – DOI: 10.1016/j.clim.2018.11.007.

273. The importance of defining the age-specific TREC/KREC levels for detection of various inborn errors of immunity in pediatric and adult patients / V. Medova, I. Hulinkova, N. Laiferova [et al.] // Clin Immunol. – 2022. – Vol. 245. – P. 109155. – DOI: 10.1016/j.clim.2022.109155.

274. The TREC/KREC assay for the diagnosis and monitoring of patients with DiGeorge syndrome / E. Fronkova, A. Klocperk, M. Svaton [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. 114514. – DOI: 10.1371/journal.pone.0114514.

275. The Use of Economic Evaluation to Inform Newborn Screening Policy Decisions: The Washington State Experience / S. D. Crosse, J. D. Thompson, Y. Ding, M. Glass // Milbank Q. – 2016. – Vol. 94, № 2. – P. 366-391. – DOI: 10.1111/1468-0009.12196.

276. The Wiskott-Aldrich syndrome: The actin cytoskeleton and immune cell function / M. P. Blundell, A. Worth, G. Bouma [et al.] // Dis Markers. – 2010. – Vol. 29, № 3-4. – P. 157-75. – DOI: 10.3233/DMA-2010-0735.

277. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients / J. A. Winkelstein, M. C. Marino, H. Ochs [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2003. – Vol. 82, № 6. – P. 373–384. – DOI: 10.1097/01.md.0000100046.06009.b0.

278. The, I. Nijmegen breakage syndrome / I. The // Arch Dis Child. – 2000. – Vol. 82, № 5. – P. 400-406. – DOI: 10.1136/adc.82.5.400.

279. Thiel, C. T. The molecular basis of the cartilage-hair hypoplasia-anauxetic dysplasia spectrum / C. T. Thiel, A. Rauch // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 131-142. – DOI: 10.1016/j.beem.2010.08.004.

280. Timely and spatially regulated maturation of B and T cell repertoire during human fetal development / E. Rechavi, A. Lev, Y. N. Lee [et al.] // Sci Transl Med. – 2015. – Vol. 7, № 276. – P. 25. – DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa0072.

281. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009 / S. Y. Pai, B. R. Logan, L. M. Griffith [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 434–446. – DOI: 10.1056/NEJMoa1401177.

282. Treatment of acute leukemia in children with ataxia telangiectasia (A-T) / M. H. Schoenaker, F. Suarez, T. Szczepanski [et al.] // Eur J Med Genet. – 2016. – Vol. 59, № 12. – P. 641-646. – DOI: 10.1016/j.ejmg.2016.05.012.

283. TREC and KREC in very preterm infants: reference values and effects of maternal and neonatal factors / G. Remaschi, S. Ricci, M. Cortimiglia [et al.] // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2021. – Vol. 34, № 23. – P. 3946-3951. - DOI: 10.1080/14767058.2019.1702951.

284. TREC and KREC profiling as a representative of thymus and bone marrow output in patients with various inborn errors of immunity / M. Dasouki, A. Jabr, G. AlDakheel [et al.] // Clin ExP. Immunol. – 2020. – Vol. 202, № 1. – P. 60-71. – DOI: 10.1111/cei.13484.

285. TREC/KREC levels in children with ataxia-telangiectasia / O. Boyarchuk, H. Makukh, L. Kostyuchenko [et al.] // Immunol Res. – 2021. – Vol. 69, № 5. – P. 436-444. – DOI: 10.1007/s12026-021-09216-1.

286. TREC/KREC Levels in Young COVID-19 Patients / M.B. Khadzhieva, E.V. Kalinina, S.S. Larin [et al.] // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11, № 8. – P. 1486. – DOI: 10.3390/diagnostics11081486.

287. TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan / M. Wakamatsu, D. Kojima, H. Muramatsu [et al.] // J Clin Immunol. – 2022. – Vol. 42, № 8. – P. 1696-1707. – DOI: 10.1007/s10875-022-01335-0.

288. Tsilifis, C. STAT3 Hyper-IgE Syndrome—an Update and Unanswered Questions / C. Tsilifis, A. F. Freeman, A. R. Gennery // J Clin Immunol. – 2021. – Vol. 41, № 5. – P. 864-880. – DOI: 10.1007/s10875-021-01051-1.

289. Two novel CD40LG gene mutations causing X-linked hyper IgM syndrome in Vietnamese patients / N. T. K. Lien, N. T. Van Anh, L. Q. Chi, [et al.] // Clin Exp Med. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 157-161. – DOI: 10.1007/s10238-021-00774-0.

290. Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) / M. van der Burg, N. Mahlaoui, H. B. Gaspar, S. Y. Pai // Front Pediatr. – 2019. – Vol. 7. – P. 373. – DOI: 10.3389/fped.2019.00373.

291. Update on lysinuric protein intolerance, a multifaceted disease: retrospective cohort analysis from birth to adulthood / W. Mauhin, F. Habarou, S. Gobin [et al.] // Orphanet J Rare Dis. – 2017. – Vol. 12. – P. 227.

292. Vakkilainen, S. Immunodeficiency in cartilage-hair hypoplasia: Pathogenesis, clinical course and management / S. Vakkilainen, M. Taskinen, O.

Mäkitie // Scand J Immunol. – 2020. – Vol. 92, № 4. – P. 12913. – DOI: 10.1111/sji.12913.

293. When Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) with T Cell Receptor Excision Circles Is Not SCID: a Case-Based Review / D. Buchbinder, J. E. Walter, M. J. Butte // J Clin Immunol. – 2021. – Vol. 41, № 2. – P. 294-302. – DOI: 10.1007/s10875-020-00931-2.

294. Wilson, J. M. Principles and practice of mass screening for disease / J. M. Wilson, Y. G. Jungner // Boletin de la Oficina Sanitaria Panamericana. – 1968. – Vol. 65, № 4. – P. 281-393.

295. Wiskott-Aldrich Syndrome protein deficiency perturbs the homeostasis of B-cell compartment in humans / M. C. Castiello, M. Bosticardo, F. Pala [et al.] // J Autoimmun. – 2014. – Vol. 50, № 100. – P. 42-50. – DOI: 10.1016/j.jaut.2013.10.006.

296. Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia: WASP. gene mutations, protein expression, and phenotype / Q. Zhu, C. Watanabe, T. Liu [et al.] // Blood. – 1997. – Vol. 90, № 7. – P. 2680-2689.

297. Wolman disease associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: attempts for an explanation / R. Taurisano, A. Maiorana, F. de Benedetti [et al.] // Eur J Pediatr. – 2014. – Vol. 173. – P. 1391-1394. – DOI: 10.1007/s00431-014-2338-y.

298. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world / Z. A. El-Sayed, I. Abramova, J. C. Aldave [et al.] // World Allergy Organ J. – 2019. – Vol. 12, № 3. – P. 100018. – DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100018.

299. X-linked hyper IgM syndrome with severe eosinophilia: a case report and review of the literature / H. Li, Y. Cao, J. Ma [et al.] // BMC Pediatr. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 178. – DOI: 10.1186/s12887-022-03251-z.

300. X-linked hyper-IgM syndrome with CD40LG mutation: two case reports and literature review in Taiwanese patients / H. Y. Tsai, H. H. Yu, Y. H.

Chien [et al.] // J Microbiol Immunol Infect. – 2015. – Vol. 48, № 1. – P. 113-118. – DOI: 10.1016/j.jmii.2012.07.004.