

© Коллектив авторов, 2019
УДК 576.8.097.1.3:616-053.3
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14157>
ISSN – 2073-8137

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭКСЦИЗИОННЫХ КОЛЕЦ РЕАРАНЖИРОВКИ ГЕНОВ Т- И В-КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Л. С. Хачирова¹, Л. Ю. Барычева¹, Л. Т. Кубанова¹,
М. А. Гордукова², М. В. Голубева¹, А. В. Караулов³

¹ Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

² Детская городская клиническая больница № 9 им. Г. Н. Сперанского,
Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF EXCISION RINGS OF T- AND B-CELL RECEPTOR GENE REARRANGEMENT FOR THE DIAGNOSIS OF IMMUNE DISORDERS IN NEWBORNS

Khachirova L. S.¹, Barycheva L. Yu.¹, Kubanova L. T.¹,
Gordukova M. A.², Golubeva M. V.¹, Karaulov A. V.³

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² G. N. Speransky Children's City Clinical Hospital № 9, Moscow, Russian Federation

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Russian Federation

Представлены результаты ретроспективного определения маркеров Т-клеточных (TREC) и В-клеточных (KREC) иммунодефицитов у 49 детей, умерших на первом году жизни от тяжелых инфекций. В 11,6 % случаев у пациентов с клиническими и патоморфологическими признаками врожденных иммунодефицитов установлено значительное снижение TREC и/или KREC до недетектируемых значений. Выявлено, что снижение уровня TREC наблюдается у недоношенных детей со сроками гестации менее 28 недель, а также в группе детей с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов, желудочно-кишечного тракта, почек и мочевыделительных путей. Определение TREC и KREC является эффективным инструментом для выявления врожденных иммунодефицитов и других Т-клеточных лимфопений, требующих профилактических мероприятий для предотвращения серьезных инфекций.

Ключевые слова: врожденные иммунодефициты, вторичные Т-клеточные лимфопении, TREC, KREC

The paper presents the results of retrospective determination of markers of T-cell (TREC) and B-cell (KREC) immunodeficiency in 49 children who died in the first year of life due to severe infections. In 11.6 % of cases, patients with clinical and pathological signs of congenital immunodeficiency showed a significant decrease in TREC and/or KREC to undetectable values. It was revealed that the decrease in the level of TREC is observed in premature infants with gestation less than 28 weeks, as well as in the group of children with congenital defects of the heart and main vessels, gastrointestinal tract, kidneys and urinary tract. A review of the data shows that the determination of TREC and KREC is an effective tool for the detection of congenital immunodeficiency and other T-cell lymphopenia requiring preventive measures to prevent serious infections.

Keywords: congenital immunodeficiency, secondary T-cell lymphopenia, TREC, KREC

Для цитирования: Хачирова Л. С., Барычева Л. Ю., Кубанова Л. Т., Гордукова М. А., Голубева М. В., Караулов А. В. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭКСЦИЗИОННЫХ КОЛЕЦ РЕАРАНЖИРОВКИ ГЕНОВ Т- И В-КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ. *Медицинский вестник Северо-го Кавказа*. 2019;14(4):631-635. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14157>

For citation: Khachirova L. S., Barycheva L. Yu., Kubanova L. T., Gordukova M. A., Golubeva M. V., Karaulov A. V. DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF EXCISION RINGS OF T- AND B-CELL RECEPTOR GENE REARRANGEMENT FOR THE DIAGNOSIS OF IMMUNE DISORDERS IN NEWBORNS. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(4):631-635. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14157> (In Russ.)

АИ – акцидентальная инволюция (тимуса)
 ВПР – врожденные пороки развития
 ИДС – иммунодефицитное состояние
 ПИДС – первичное иммунодефицитное состояние

ЦНС – центральная нервная система
 CMV – цитомегаловирус
 KREC – каппа-делеционный элемент В-клеточного рецептора
 TREC – эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора

В течение последнего десятилетия в практику здравоохранения многих стран активно внедряется определение универсальных маркеров Т-клеточных иммунодефицитов – TREC (T-cell receptor excision circle) и В-клеточных – KREC (каппа-deleting recombination excision circle) для скрининга врожденных иммунных нарушений [1–6]. Доказана эффективность анализа TREC для верификации тяжелого комбинированного иммунодефицита [2, 4, 7–9], комбинированных иммунных нарушений без идентифицируемой молекулярной причины [2, 4, 10], синдромальной ИДС [2, 4, 11, 12]. Установлена эффективность определения KREC для диагностики врожденных агаммаглобулинемий [3, 13].

Популяционный скрининг признан единственным средством ранней диагностики многих первичных иммунодефицитов до начала серьезных инфекций [2, 4, 5, 13]. Кроме того, показано, что определение эксцизионных колец реаранжировки генов Т-клеточных рецепторов позволяет выявлять пациентов и с другими Т-клеточными лимфопениями, нуждающихся в диспансерном наблюдении и лечении [2, 4].

Цель исследования: ретроспективный сравнительный анализ количества эксцизионных колец генов реаранжировки Т-клеточного рецептора и рекомбинационных колец каппа-делеционного элемента в сухих пятнах крови у умерших детей в зависимости от морфологии тимуса, степени доношенности, наличия врожденных пороков развития.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование архивных тест-бланков сухих пятен крови 49 умерших детей. Кровь была взята на фильтровальные карты 903 Wallac Russia CE Card (GE Healthcare Bio-Sciences Corp, USA) для осуществления неонатального скрининга новорожденных. Архивные тест-бланки хранились в лаборатории неонатального скрининга Ставропольского краевого клинического перинатального центра. Для исследования были отобраны сухие пятна крови детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями, подтвержденными в клиническом и патоморфологическом диагнозе в качестве основной причины летального исхода. При клинической и патоморфологической оценке умерших детей использован архивный материал краевой детской клинической и инфекционной больницы (Ставрополь), а также прозекуры краевой клинической больницы (Ставрополь) и кафедры патологической анатомии Ставропольского государственного медицинского университета.

Исследование эксцизионных колец Т-клеточного рецептора и рекомбинационных колец каппа-делеционного элемента проводилось в клинико-диагностической лаборатории детской городской клинической больницы № 9 им. Г. Н. Сперанского (Москва). При определении TREC и KREC использовалась мультиплексная тест-система T&B Test, разработанная в ИХБФМ СО РАН (Новосибирск) и Новосибирском государственном университете совместно с больницей им. Г. Н. Сперанского [14]. В ходе определения TREC и KREC 6 детей были исключены из исследования в связи с плохой амплификацией ДНК. В результате проанализированы данные 43 умерших детей (27 мальчиков и 16 девочек).

В 20,9 % случаев при жизни и на секции верифицированы тяжелые пневмонии, в 39,5 % – сепсис, в

4,7 % – гнойный менингоэнцефалит, в 30,2 % – генерализованная форма вирусной инфекции, в 4,7 % – язвенно-некротический энтероколит. Летальный исход у 34,9 % детей наступил на 1-м месяце жизни, у 37,2 % – в возрасте 1–3 мес., у 11,6 % – в 3–6 мес., у 11,6 % – в 6–12 мес., у 4,7 % – в 1–3 года. Недоношенные дети составили – 65,1 %, в том числе 21,4 % – с крайней степенью недоношенности и сроком гестации менее 28 недель, 32,1 % родились от ранних преждевременных родов (28–32 недели), 17,9 % – от преждевременных родов (32–34 недели), 28,6 % – от поздних преждевременных родов (34–37 недель). Врожденные пороки развития верифицированы у 19 (44,2 %) детей, в структуре которых верифицировались пороки сердца и магистральных сосудов (23,3 %), пороки развития желудочно-кишечного тракта – атрезии пищевода и кишечника (7,0 %), аномалии мочевого пузыря и половой системы (2,3 %), пороки развития бронхов и легких (7 %), ЦНС – 3 (7 %), а также синдромы Ди Джорджи (2,3 %), Эдвардса (2,3 %), Грисцелли 2 (2,3 %), болезнь Дауна (2,3 %).

При патоморфологическом исследовании вилочковой железы и лимфатических узлов прослеживались явления приобретенного угнетения иммуногенеза в виде акцидентальной инволюции тимуса (АИ) III–V стадии (34 пациента), а также врожденной гипоплазии тимуса (4 пациента) и несвоевременного жирового метаморфоза вилочковой железы (1 пациент), реже обнаруживались признаки активации иммуногенеза с развитием акцидентальной инволюции тимуса I–II степени (4 пациента). Определение эксцизионных колец в сухих пятнах крови осуществлялось у детей, имеющих морфологические признаки угнетения иммуногенеза – врожденного иммунодефицита (5 пятен), акцидентальной инволюции тимуса (34 пятна), в том числе АИ III ст. (7 пятен), АИ IV ст. (10 пятен), АИ V ст. (17 пятен), а также разную степень доношенности и наличие врожденных пороков развития (ВПР).

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Primer of Biostat 4,0», «Attestat 10.5.1». Количественные значения представляли в виде медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха (Me (Q1–Q)). Для оценки межгрупповых различий количественных признаков применяли критерий Манна – Уитни, при множественных сравнениях – критерии Ньюмена – Кейлса, Данна. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У 60,5 % умерших детей с фатальными инфекциями определялось снижение показателей эксцизионных колец, зарегистрированное у 4 из 7 детей с АИ III ст., у 5 из 10 детей – с АИ IV ст., у 7 из 17 – с АИ V ст., а также у всех детей с морфологическими признаками врожденных ИДС. Низкие показатели TREC отмечались в 37,2 % случаев, KREC – в 4,6 %, TREC и KREC – в 16,6 %. Среднее число копий TREC для всех образцов составило – $147/10^5$ L [59, 1; 345], KREC – $264/10^5$ L [85, 1; 624].

Не установлено взаимосвязи показателей эксцизионных колец в неонатальном периоде и степени акцидентальной инволюции тимуса, приобретенной на фоне тяжелых инфекций. Полученные данные не противоречат существующим представлениям об акцидентальной инволюции тимуса как о приобре-

тенном процессе, возникающем в ответ на антигенное воздействие (в первую очередь инфекционное) и прогрессирующее вплоть до вторичной атрофии вилочковой железы [15].

Постмортальная диагностика врожденных ИДС ввиду неспецифичности патоморфологических признаков весьма сложна [15]. В группу вероятных врожденных ПИДС были отнесены пациенты с несвоевременным жировым метаморфозом вилочковой железы (П1), аглазией тимуса и тотальной лимфопенией с рождения (П2), гипоплазией тимуса, сочетанной с врожденными пороками, характерными для синдромов Ди Джорджи (П3) и Эдвардса (П4), а также ребенок из семьи с подтвержденным семейным лимфогистиоцитозом (синдром Грисцелли 2) (П5).

Пациент 1. В возрасте 7 мес. у мальчика с несвоевременным жировым метаморфозом в дольках и строме вилочковой железы развилась фатальная форма генерализованной энтеровирусной инфекции: серозный менингоэнцефалит, вентрикулит, энтероколит, бронхопневмония, миокардит, гепатит, нефрит, что привело к развитию полиорганной недостаточности и явилось непосредственной причиной смерти. При определении эксцизионных колец в архивной карте Гатри уровень TREC умеренно снижен ($7,91 \times 10^1 / 10^5$ L), уровень KREC – 0. Учитывая низкие показатели τ -фракции при биохимическом исследовании крови при жизни (2 %) в совокупности с патоморфологическими признаками и показателями KREC, нельзя исключить врожденную гипоиммуноглобулинемию.

Пациент 2. Девочка родилась доношенной с весом 4250 г. С рождения отмечался упорный кандидоз слизистых ротовой полости, энтероколит, распространенные опрелости. При динамическом исследовании крови регистрировалась стойкая лимфопения ($0,2 \times 10^9 / л$). В возрасте 2 мес. развилась генерализованная постнатальная CMV-болезнь: менингоэнцефалит, двусторонний хориоретинит. Двусторонняя полисегментарная пневмония. Ребенок погиб в возрасте 79 дней от полиорганной недостаточности. Показатели TREC – 0, KREC – 0 (П2). На секции установлена врожденная аглазия тимуса (масса 0,7 г). Клинический и патоморфологический синдромокомплекс в сочетании с отсутствием TREC и KREC не позволяют исключить тяжелый комбинированный иммунодефицит.

Пациент 3. У мальчика с ВПР в виде тетрады Фалло, пороком развития конечностей – отсутствие проксимальных суставов больших пальцев кистей, лицевым дисморфизмом (микроцефалия, триганоцефалия, гипертелоризм глазных яблок, микрогнатия, аномалия ушной раковины справа), умершего в возрасте 3 лет, посмертно верифицирован синдром Ди Джорджи. Летальный исход наступил в результате присоединения респираторно-синцитиальной инфекции, что сопровождалось развитием бронхоолита и декомпенсированной дыхательной и сердечной недостаточности. В анамнезе прослеживались гипокальциемические судороги, повторные респираторные инфекции. На секции установлена врожденная гипоплазия тимуса (масса 3 г). Показатели TREC на карте неонатального скрининга резко снижены ($0,8 \times 10^1 / 10^5$ L), KREC – нормальны ($7,29 \times 10^2 / 10^5$ L).

Пациент 4. Мальчик с подтвержденной в кариотипе трисомией по 18 хромосоме (синдром Эдвардса) родился доношенным с множественными пороками развития: двойное отхождение легочного ствола и аорты от правого желудочка, два дефекта в межжелудочковой перегородке, функционирующее овальное окно и Боталлов проток, двусторонний крипторхизм, гипоспадия, агенезия мозлистого тела, аномалии лицевого скелета (долихоцефалический череп, микрофтальм, микрогнатия), синдактилия стоп. При гистологическом исследовании определялась гипоплазия тимуса (масса 5 г), отсутствие в нем признаков акцидентальной трансформации. Ребенок

погиб на 28 сутки в связи с присоединением респираторной инфекции и прогрессированием дыхательной и сердечной недостаточности. Показатели TREC резко снижены ($1,1 \times 10^1 / 10^5$ L), KREC – нормальны ($2,68 \times 10^2 / 10^5$ L) (П5).

Пациент 5. Мальчик с семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (у младшего брата позднее генетически подтвержден синдром Грисцелли 2) родился на 36 неделе беременности с весом 2600 г. В динамике наблюдения – частичный альбинизм, лимфопролиферативный синдром, эпизоды лихорадки. В 1 год 3 мес. развился злокачественный лимфопролиферативный процесс (пролимфоцитарная лимфосаркома) с поражением лимфатических узлов всех групп, явившийся причиной летального исхода. Показатели TREC снижены ($1,08 \times 10^2 / 10^5$ L), KREC – нормальны ($7,29 \times 10^2 / 10^5$ L) (П3).

Таким образом, установлено снижение уровней эксцизионных колец у всех пациентов с патоморфологическими признаками врожденных ИДС до неопределяемых TREC и KREC при вероятном ТКИН, KREC – при несвоевременном жировом метаморфозе вилочковой железы. Резкое снижение TREC отмечено у детей с врожденной гипоплазией тимуса в структуре синдромов Ди Джорджи и Эдвардса.

Полученные результаты согласуются с представленными ранее данными и свидетельствуют о том, что ретроспективное исследование с определением TREC и KREC позволяет идентифицировать нозологические синдромы отдельных ПИДС как причины ранней детской смертности [5, 16].

Низкие показатели TREC были показаны ранее не только у новорожденных с ТКИН [2, 4, 7–9], но и при других комбинированных ИДС – синдроме Вискотта-Олдрича [11], Ди Джорджи [2, 12, 16], Ниймген [2, 4, 11], Луи – Бар [2, 11], а также при не-ТКИН иммунодефицитах, сопровождающихся глубоким снижением циркулирующих Т-лимфоцитов, таких как болезнь Дауна [2, 4, 16, 17], синдром Эдвардса [4], CHARGE синдром [2, 4].

Нами выявлено снижение уровня TREC у недоношенных детей – 127,5 [58,4; 372,5] по сравнению с доношенными – 408,5 [185; 869], $p < 0,01$ (рис. 1).

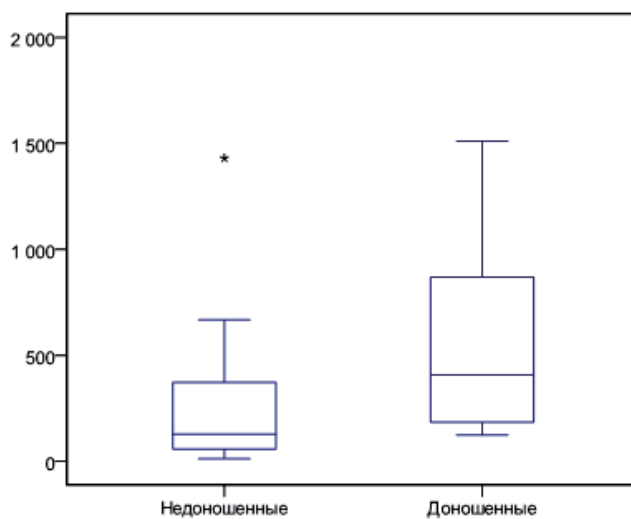


Рис. 1. Показатели TREC у доношенных и недоношенных детей.

Примечание. Для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах ($Q_{0,25} - Q_{0,75}$), размах (минимум; максимум) переменной.
p – статистическая значимость различий между группами (критерий Манна – Уитни)

Проведена оценка показателей TREC в зависимости от сроков гестации. Статистически значимое снижение по сравнению с доношенными детьми определялось только в группе глубоко недоношенных детей со сроками гестации менее 28 недель (табл.).

Таблица

Показатели TREC и KREC у недоношенных детей в зависимости от сроков гестации

Сроки гестации	Mean TREC	Mean KREC
21–27 нед. 6 дней (n=9)	59,7 [46,8; 61,1] *	236 [30,4; 256]
28–31 нед. 6 дней (n=9)	183 [80,8; 264,5]	154 [70,4; 162,5]
32–36 нед. 6 дней (n=10)	232,5 [100; 610]	521 [264; 938]
Доношенные дети (n=10)	408,5 [125; 1510]	467,5 [149; 968]

* Статистическая значимость различий по сравнению с группой доношенных детей (критерий Ньюмена – Кейлса, критерий Данна).

Снижение показателей TREC у недоношенных новорожденных подтверждено в зарубежных исследованиях [2, 4, 18, 19]. Известно, что уровни TREC во многом зависят от срока гестации и уменьшаются преимущественно у детей, рожденных до 30 недель [2–5, 18, 19]. Показатели KREC у недоношенных не изменяются [4] или изменяются незначительно [5]. В соответствии с клиническими рекомендациями, принятыми в странах, осуществляющих неонатальный скрининг первичных ИДС, недоношенные дети с низкими значениями TREC при рождении должны подвергаться повторному скринингу на Т-клеточную лимфопению [4] и обязательному диспансерному наблюдению.

В нашем исследовании установлено снижение показателей TREC у детей с пороками развития, в структуре которых определялись пороки сердца и магистральных сосудов – тетрада и триада Фалло, открытый артериальный проток, стеноз легочной артерии, аорты (23,3 %), пороки развития желудочно-кишечного тракта – атрезии пищевода и кишечника (7,0 %), anomalies мочевыделительной и половой систем (2,3 %), пороки развития бронхов и легких (7 %), ЦНС – 3 (7 %) (рис. 2).

Полученные результаты согласуются с имеющимися в литературе сведениями об уменьшении показателей TREC у новорожденных с ВПР, требующими хирургической коррекции, а также аномалиями желудочно-кишечного тракта, включая атрезии пищевода, кишечника, лимфоангиоэктазию [1–4, 19]. Исследования TREC в пилотных проектах неонатального скрининга, проведенные во многих странах, позволили выделить также идиопатическую лимфопению, требующую диспансерного наблюдения [2, 11].

Младенцам с низким уровнем TREC по любой причине рекомендуется дальнейшее наблюдение у клинического иммунолога до тех пор, пока количество Т-лимфоцитов не нормализуется. При этом мероприятия, предупреждающие развитие инфекций, должны включать профилактическую антибактериальную те-

рапию, инфузии препаратов иммуноглобулинов, отвод от вакцинации живыми вакцинами [2, 4]. Детям, у которых уровень Т-лимфоцитов не восстанавливается, может потребоваться трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [2, 4]. Применение указанных средств при ранней диагностике Т-клеточных лимфопений у этой категории больных могло бы предотвратить развитие тяжелых инфекций и наступление летального исхода.

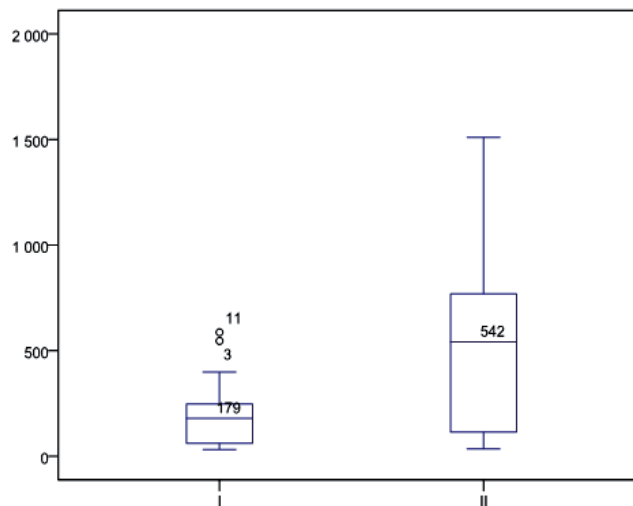


Рис. 2. Показатели TREC у детей в зависимости от врожденных пороков развития.

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами (критерий Манна – Уитни); I – умершие дети с ВПР, II – умершие дети без ВПР

Заключение. Таким образом, ретроспективное определение TREC и KREC в сухих пятнах неонатального скрининга позволяет идентифицировать нозологические синдромы отдельных ПИДС как причины ранней детской смертности. У 11,6 % умерших детей определяется значительное снижение TREC и/или KREC до недетектируемых значений, что подтверждается клиническими и патоморфологическими признаками врожденных ИДС.

Развитие акцидентальной инволюции тимуса не связано с показателями TREC и KREC у новорожденных. Снижение уровня TREC наблюдается у недоношенных детей со сроками гестации менее 28 недель, а также в группе пациентов с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов, желудочно-кишечного тракта, почек и мочевыделительных путей.

Определение TREC является эффективным инструментом не только диагностики врожденных ИДС, но и выявления других Т-клеточных лимфопений, связанных с недоношенностью, наличием пороков развития, наследственных заболеваний (болезнь Дауна, синдром Эдвардса) и требующих обязательных профилактических мероприятий, направленных на предотвращение фатальных инфекций.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Blom M., Bredius R. G. M., Weijman G., Dekkers E. H. B. M., Kemper E. A. [et al.]. Introducing Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the Dutch Neonatal Screening Program. *Int. J. Neonatal Screen.* 2018;4(4):40. <https://doi.org/10.3390/ijns4040040>
- Kwan A., Puck J. M. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin. Perinatol.* 2015;39(3):194-205. <https://doi.org/10.1053/j.semper.2015.03.004>
- Barbaro M., Ohlsson A., Borte S., Jonsson S., Zetterström R. H. [et al.]. Newborn Screening for Severe Primary

- Immunodeficiency Diseases in Sweden—a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. *J. Clin Immunol.* 2017;37(1):51-60. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0347-5>
4. Kwan A., Abraham R. S., Currier R., Brower A., Andruszewski K. [et al.]. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014;312:729-738. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.9132>
 5. Тузанкина И. А., Дерябина С. С., Болков М. А., Басс Е. А., Власова Е. В. [и др.]. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте. Москва, 2018. [Tuzankina I. A., Deryabina S. S., Bolkov M. A., Bass E. A., Vlasova E. V. [i dr.]. Pervichnye immunodefitsity v rannem vozraste. Moskva, 2018. (In Russ.)]
 6. Корсунский И. А., Продеус А. П., Румянцев А. Г., Гордукова М. А., Корсунский А. А. [и др.]. Скрининг новорожденных на первичные иммунодефициты и группу риска иммунорегуляторных расстройств, требующих диспансерного наблюдения. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского.* 2019;98(3):49-54. [Korsunskiy I. A., Prodeus A. P., Rumyantsev A. G., Gordukova M. A., Korsunskiy A. A. [i dr.]. Skrininy novorozhdennykh na pervichnye immunodefitsity i gruppu riska immunoregulyatornykh rasstroystv, trebuyushchikh dispansernogo nablyudeniya. *Pediatriya im. G. N. Speranskogo.* 2019;98(3):49-54. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-49-54>
 7. Mauracher A. A., Pagliarulo F., Faes L., Vavassori S., Güngör T. [et al.]. Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: A systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017;5(5):1457-1460. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.009>
 8. Ding Y., Thompson J. D., Kobrynski L., Ojodu J., Zarbalian G. [et al.]. Cost-Effectiveness/Cost-Benefit Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immune Deficiency in Washington State. *J. Pediatr.* 2016;172:127-135. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.01.029>
 9. Clément M. C., Mahlaoui N., Mignot C., Le Bihan C., Rabetrano H. Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data. *J. Allergy Clin Immunol.* 2015;135(6):1589-1593. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.02.004>
 10. Vogel B. H., Bonagura V., Weinberg G. A., Ballou M., Isabelle J. [et al.]. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. *J. Clin Immunol.* 2014;34(3):289-303. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-0006-7>
 11. Borte S., Meeths M., Liebscher I., Krist K., Nordenskjöld M. [et al.]. Combined newborn screening for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe T- and B-cell immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;134(1):226-228. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.026>
 12. Dar N., Gothelf D., Korn D., Frisch A., Weizman A. [et al.]. Thymic and bone marrow output in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr. Res.* 2015;77(4):579-585. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.14>
 13. King J. R., Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *J. Clin. Immunol.* 2018;38(1):56-66. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0455-x>
 14. Гордукова М. А., Оскорбин И. П., Мишукова О. В., Зимин С. Б., Зиновьева Н. В. [и др.]. 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. *Мед. иммунология.* 2015;17(5):467-478. [Gordukova M. A., Oskorbin I. P., Mishukova O. V., Zimin S. B., Zinov'eva N. V. [i dr.]. Razrabotka nabora reagentov dlya kolichestvennogo opredeleniya molekul DNK TREC i KREC v tsel'noi krvi i sukhikh pyatnakh krvi metodom mul'tipleksnoi PtsR v rezhime real'nogo vremeni. *Med. immunologiya.* 2015;17(5):467-478. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-467-478>
 15. Ивановская Т. Е., Зайратьянц О. В., Леонова Л. В., Волощук И. Н. Патология тимуса у детей. СПб.: СОТИС, 1996. [Ivanovskaya T. E., Zayrat'yants O. V., Leonova L. V., Voloshchuk I. N. Patologiyatimusa u detey. SPb.: «SOTIS», 1996. (In Russ.)]
 16. Тузанкина И. А., Дерябина С. С., Власова Е. В., Болков М. А. Семейный случай синдрома Ди Джорджи (синдрома делеции 22q11.2). *Медицинская иммунология.* 2017;19(1):95-100. [Tuzankina I. A., Deryabina S. S., Vlasova E. V., Bolkov M. A. Semeyniy sluchai sindroma Di Dzhordzhi (sindroma deletsii 22q11.2). *Meditsinskaya immunologiya.* 2017;19(1):95-100. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-1-95-100>
 17. Verstegen R. H., Borte S., Bok L. A., van Zwieten P. H., von Döbeln U. [et al.]. Impact of Down syndrome on the performance of neonatal screening assays for severe primary immunodeficiency diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;133(4):1208-1211. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.010>
 18. Kanegae M. P. P., Barreiros L. A., Sousa J. L., Brito M. A. S., Oliveira E. B. Newborn screening for severe combined immunodeficiencies using tregs and krecs: second pilot study in Brazil. *Rev. Paul Pediatr.* 2017;35(1):25-32. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;1;00013>
 19. de Felipe B., Olbrich P., Lucenas J. M., Delgado-Pecellin C., Pavon-Delgado A. [et al.]. Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016;27:70-77. <https://doi.org/10.1111/pai.12501>

Сведения об авторах:

Хачирова Людмила Сергеевна, ассистент кафедры иммунологии;
тел.: 89624258325; e-mail: lyudmilakhachirova@mail.ru

Барычева Людмила Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО;
тел.: 89187405484; e-mail: for_ludmila@inbox.ru

Кубанова Лейля Тимуровна, старший лаборант; тел.: 89380356967; e-mail: elienbaum141@gmail.com

Гордукова Мария Александровна, биолог клинической диагностической лаборатории;
тел.: 84992562162; e-mail: ma.gordukova@dgkb-9.ru

Голубева Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней;
тел.: (8652)264312; e-mail: mmvg@rambler.ru

Караулов Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии; тел.: 89671198833; e-mail: drkaraulov@mail.ru