

**Неонатальный скрининг, постнатальная  
диагностика и тактика доклинического  
лечения и профилактики первичных  
иммунодефицитов у детей**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Москва, 2023 г.

## **Контактная информация**

### **Мухина Анна Александровна —**

научный сотрудник отдела эпидемиологии и мониторинга первичных иммунодефицитов,  
врач аллерголог-иммунолог ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: Россия 117997 г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1

Телефон: **8 917 513 06 62**

E-mail: **ffmanya@yandex.ru**



С.В. Воронин<sup>1</sup>, Р.А. Зинченко<sup>1</sup>, И.Ю. Ефимова<sup>1</sup>, С.И. Куцев<sup>1</sup>, А.В. Марахонов<sup>1</sup>,  
А.А. Мухина<sup>2</sup>, Г.А. Новичкова<sup>2</sup>, Ю.А. Родина<sup>2</sup>, А.Г. Румянцев<sup>2</sup>, А.Ю. Щербина<sup>2</sup>

1 - ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П.Бочкова»,

2 - ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

---

# Неонатальный скрининг, постнатальная диагностика и тактика доклинического лечения и профилактики первичных иммунодефицитов у детей

## Сведения об авторах

Воронин Сергей Владимирович —

к.м.н., главный врач ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9918-9565>

Зинченко Рена Абульфазовна —

д.м.н., проф., член-корр. РАН, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>

Ефимова Ирина Юрьевна —

врач-лабораторный генетик лаборатории цитогенетики молекулярной ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4672-1447>

Куцев Сергей Иванович —

д.м.н., академик РАН, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

Марахонов Андрей Владимирович —

к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0972-5118>

Мухина Анна Александровна —

врач аллерголог-иммунолог консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>

Новичкова Галина Анатольевна —

д.м.н., проф., директор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Родина Юлия Александровна —

к.м.н. зав. отд. Иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Румянцев Александр Григорьевич —

д.м.н., академик РАН, научный руководитель ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1643-5960>

Щербина Анна Юрьевна —

д.м.н, проф., зам. директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Першин Дмитрий Евгеньевич —

зав. лаборатории трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

<b>Введение</b>	6
<b>ИСТОРИЯ ВОПРОСА</b>	8
<b>Молекулярные маркеры лимфопозеза (TREC, KREC)</b>	8
<b>Мировой опыт и терминология</b>	8
<b>ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОДЕФИЦИТОВ, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВЫЯВЛЯЕМЫХ НА СКРИНИНГЕ</b>	11
<b>Классификация ВДИ</b>	11
<b>Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность</b>	12
<b>Лечение</b>	17
<b>Ферментозамещающая терапия</b>	18
<b>Генная терапия</b>	18
<b>Особенности питания и ухода за ребенком до проведения ТГСК</b>	18
<b>Синдромальные формы ВДИ</b>	19
Синдром ДиДжорджи (СД)	20
<i>Клиническая картина</i>	20
<i>Иммунологические нарушения</i>	21
Синдром CHARGE	23
Синдром Якобсена	23
Синдром ДиДжорджи 2 (del10p14)	24
Другие наследственные аплазии тимуса	24
<b>ВДИ с нарушением репарации ДНК</b>	26
Синдром Ниймеген	26
Синдром атаксии-телеангиэктазии (синдром Луи-Бар)	28
<b>Агаммаглобулинемии</b>	29
<b>Вторичные причины лимфопении</b>	31
<b>Идиопатическая лимфопения</b>	32

## Оглавление

<b>ОРГАНИЗАЦИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В РФ</b>	33
Алгоритм для доношенных детей	34
Алгоритм для недоношенных детей	36
Особые указания	38
<b>АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ ЗА НОВОРОЖДЕННЫМИ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ СКРИНИНГА НА ТРЕС, КРЕС ДО ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В ПРОФИЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ</b>	38
Приложение 1	40
Приложение 2	41
Приложение 3	45
Список литературы	51

---

## Введение

Методические рекомендации описывают диагностику большой группы наследственных заболеваний, обусловленных врожденными дефектами иммунитета, у новорожденных детей с помощью инструментов расширенного неонатального скрининга.

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) или более современное название - врожденные дефекты иммунитета (ВДИ) - жизнеугрожающие заболевания с выраженной генетической гетерогенностью, в основе которых лежат дефекты различных звеньев иммунитета [1]. На настоящий момент известно почти 500 генов, ассоциированных с развитием клинически значимых иммунологических дефектов [2]. Спектр клинического разнообразия ВДИ охватывает тяжелые инфекции, аутоиммунные заболевания, предрасположенность к развитию опухолей, хроническое воспаление, цитопении вследствие костномозговой недостаточности, тяжелые формы аллергии и рецидивирующие отеки [3].

Представления о распространенности ВДИ в популяции непрерывно пересматриваются по мере накопления новых научных данных, роста настороженности среди врачей в отношении данных заболеваний и улучшения доступности диагностических методов. Еще недавно ВДИ считались крайне редкими заболеваниями, но в последние годы их частота оценивается как минимум в 1 на 10 тыс. населения [4].

Консервативная терапия пациентов с ВДИ включает заместительную, иммуносупрессивную, таргетную биологическую, профилактическую противомикробную терапию и др. [5]. Кроме того, к куративным (излечивающим) методам относятся трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и генная терапия [6, 7]. Таким образом, расширение фармакологических возможностей и совершенствование методов клеточной и генной терапии позволяют излечить или контролировать заболевание у большинства пациентов с ВДИ. Однако эффективность лечения напрямую зависит от раннего ее начала, что невозможно без ранней постановки диагноза ВДИ. Например, показано, что у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недоста

точностью (ТКИН) при проведении ТГСК в возрасте до 3,5 месяцев общая выживаемость достигает 91%, а в возрасте старше 3,5 месяцев не превышает 66% [8, 9, 10]. Отсрочка заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов у пациентов с агаммаглобулинемией (АГГ) приводит к 15% летальности, а у выживших пациентов – к развитию бронхоэктатической болезни легких у 50% за 5 лет [11].

Клиническая диагностика ТКИН и АГГ до манифестации заболевания в большинстве случаев невозможна, так как эти дети не имеют никаких признаков заболевания в первые месяцы жизни [12]. Тем не менее уже первое инфекционное проявление, позволяющее заподозрить у них ВДИ, нередко приводит к необратимым последствиям или является смертельным.

Таким образом, выявление наиболее тяжелых форм ВДИ с помощью неонатального скрининга, до развития инфекционных поражений, позволит значительно улучшить прогноз пациентов с тяжелыми формами ВДИ и уменьшить младенческую и детскую смертность в целом [9].

В программу расширенного неонатального скрининга в Российской Федерации кроме наследственных болезней обмена, выявляемых с помощью технологии тандемной масс-спектрометрии (ТМС), с 2023 г. включены спинальная мышечная атрофия (СМА) и ВДИ [13]. Лабораторная диагностика ТКИН и АГГ на доклинической стадии возможна с помощью определения маркеров Т- и В-клеточного лимфопоэза (TREC и KREC) методом ПЦР [14]. Однако в каждом случае для постановки точного диагноза и начала патогенетического лечения необходимо проведение подтверждающего иммунофенотипирования методом проточной цитометрии с последующим молекулярно-генетическим исследованием.

## ИСТОРИЯ ВОПРОСА

### Молекулярные маркеры лимфопоэза (TREC, KREC)

Экцизионные кольца Т-клеточного рецептора (TREC) - это молекулы внехромосомной кольцевой ДНК, которые образуются как побочный продукт в процессе формирования антиген-распознающего рецептора Т-клеток (TCR) [15] (Рисунок 1А.). Фактически они являются маркером нормальной продукции наивных Т-лимфоцитов в тимусе. Молекулы TREC стабильны, не реплицируются в процессе последующей пролиферации лимфоцитов, и в пуле Т-лимфоцитов памяти, прошедших много циклов деления, их концентрация достаточно низкая. Таким образом, количество TREC коррелирует с числом наивных Т-лимфоцитов [16].

При формировании специфического рецептора В-лимфоцитов происходит перестройка генов (V(D)J-рекомбинация), в ходе которой также образуются побочные кольцевые продукты ДНК, называемые каппа-рекомбинационные экцизионные кольца (KREC) (Рисунок 1В.). Они являются аналогами TREC в В-лимфоцитах. Они также являются маркером зрелых наивных В-лимфоцитов, которые недавно вышли из костного мозга [17].

Количественное определение TREC и KREC реализуется методом ПЦР, и в силу низкой себестоимости метода доступно для включения в программы неонатального скрининга.

Принципиально понимать, что в патологических ситуациях (при первичных, генетически обусловленных дефектах продукции Т- и В-лимфоцитов, а также при вторичных лимфопениях) Т- и В- лимфопоэз может происходить путем размножения зрелых лимфоцитов (т.н. периферическая экспансия) [18]. Несмотря на то, что в таких случаях число Т- и В-лимфоцитов может приближаться к норме, их иммунофенотип будет соответствовать зрелым клеткам, и разнообразие их специфических рецепторов будет значительно ограничено.

### Мировой опыт и терминология

История использования количественного определения TREC для неонатального скрининга ВДИ начинается с публикации 2005 г. Chan и J. Puck [14], описывающей эффективность определения TREC в сухих пятнах крови для диагностики ТКИИ у новорожденных детей. На настоящее время програм

мы неонатального скрининга на ТКИН эффективно реализованы во многих странах, и на основании результатов, полученных в ходе этих программ, сделаны фундаментальные выводы о клинических и эпидемиологических особенностях ВДИ с дефектами Т-лимфоцитов [19].

По данным различных программ скрининга, распространенность ТКИН колеблется от 1:29 000 до 1:100 000, что обусловлено популяционными особенностями разных стран [9]. В среднем частота рождения детей с ТКИН в северо-американской и европейской популяциях составляет 1:58 000 новорожденных [20, 21, 22, 23, 24].

В ходе программ неонатального скрининга стало очевидно, что помимо целевой когорты детей с ТКИН с помощью маркера TREC удастся выявлять все случаи Т-клеточной лимфопении: синдромальные формы ВДИ и ВДИ с дефектами тимуса, а также лимфопении, не связанные с ВДИ, в первую очередь лимфопении недоношенных детей, имеющие свойство разрешаться по мере роста ребенка и созревания иммунной системы [25]. Также лимфопения (преимущественно за счет снижения Т-лимфоцитов) отмечается у новорожденных с течением генерализованных инфекций. По зарубежным данным эти пациенты нередко выявлялись на скрининге с помощью определения TREC. Следует отметить, что число пациентов с Т-лимфопенией, не связанной с ТКИН, в больших популяционных исследованиях превышает число пациентов с ТКИН в 3-4 раза [26] (Рисунок. 2).

В отличие от TREC, включение KREC в программы скрининга осуществлено только в нескольких странах, и опыт накоплен существенно меньший [20, 27, 28]. Преимущество объединения двух маркеров в одной мультиплексной реакции заключается в дополнительных возможностях по выявлению отдельных форм ТКИН с низкими В-лимфоцитами, которые могут быть пропущены при детекции только TREC (например, гипоморфные формы дефицита ADA и некоторых синдромальных форм ВДИ, например, синдрома Луи-Бар, синдрома Ниймеген) [28, 29, 30]. Но, безусловно, первоочередной задачей исследования KREC является ранняя диагностика пациентов с АГГ [17, 31].

Существуют различия между программами неонатального скрининга, проводимыми отдельными странами. Они касаются всех этапов скрининга: включения KREC, установления порогового значения TREC и KREC, объема подтверждающих методов диагностики (подтверждающее тестирование TREC/KREC, объем и порядок генетических обследований, маршрутизация пациентов и оценки эффективности ТГСК и др.) [32, 33]. Одним из недостатков разнообразия скрининговых программ и, как следствие, множества



публикаций, является отсутствие общепринятой терминологии. Находясь в начале масштабного федерального скрининга на ВДИ в РФ и исходя из зарубежного опыта [34], авторы считают необходимым дать определения основным понятиям, с которыми предстоит столкнуться врачам различных специальностей (Табл. 1).

**Таблица 1.**

**Терминология, используемая при скрининге на ВДИ (M. Blom et al., 2022) [34]**

Термин	Соответствующий термин в англоязычной литературе	Комментарии
ТКИН	SCID	Все клинические формы ТКИН, включая типичный, атипичный ТКИН и синдром Оменн
Синдромальные ВДИ	Syndromes with T-cell impairment	Все формы Т-лимфопении в сочетании с фенотипическими особенностями и врожденными пороками развития
Вторичные Т-клеточные-лимфопении	Reversible conditions with T-cell impairment	Развитие обратимой лимфопении без нарушения дифференцировки и функции Т-лимфоцитов, например, вследствие приема матерью иммуносупрессивной терапии во время беременности или наличия врожденных пороков развития у ребенка, сопровождающихся лимфореей
Идиопатическая Т-клеточная-лимфопения	Idiopathic T-cell lymphopenia	Стойкая лимфопения с неясным генезом (по результатам детального иммунологического и генетического обследования)
Недоношенный новорожденный	Preterm	Ребенок, рожденный на сроке менее 37 недель беременности
Пороговое значение	Cut off	Уровень TREC/KREC, принятый в той или иной программе скрининга как пороговый, значения ниже которого у новорожденного расцениваются как «положительный результат скрининга»*
Положительный результат скрининга	Abnormal value	TREC/KREC ниже установленного порогового уровня
Нормальное значение TREC/KREC**	Normal value	TREC/KREC выше порогового значения
Ложно-положительный результат скрининга	Normal lymphocyte subsets	TREC/KREC ниже порогового уровня, но при исследовании методом проточной цитометрии все популяции Т-лимфоцитов соответствуют возрастной норме
Ретест	Retest	Повторное исследование из той же карты Гатри без дополнительного забора крови
Тестирование нового образца	New sample test	Повторное исследование из нового образца крови/карты Гатри

Наблюдение пациента	Referral	Пациент, требующий консультации и/или наблюдения иммунологом по результатам обследования
Незавершенный случай	Inconclusive	Снижение TREC/KREC, причина которого осталась неизвестной (например, ребенок умер до исследования, отказ родителей от обследования, смена места жительства и другие социальные факторы, не позволившие провести полное иммунологическое обследование)

*\* Пороговый уровень отличается в разных программах скрининга, устанавливается на основании целого ряда факторов, и всегда существенно ниже нормальных значений, установленных для используемого метода у новорожденных детей;*

*\*\* Нормальное значение в контексте порогового уровня, установленного в программе скрининга. К этой категории также относятся случаи, когда TREC/KREC выше порогового уровня, но ниже нормальных значений, установленных для данной методики в данной возрастной группе.*

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОДЕФИЦИТОВ, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВЫЯВЛЯЕМЫХ НА СКРИНИНГЕ**

### **Классификация ВДИ**

Систематика ВДИ основана на определении ведущего патогенетического механизма с особым акцентом на изменении функциональных свойств белков вследствие генетических поломок (потеря или усиление функции) [1, 35]. Число генов, поломки в которых приводят к развитию ВДИ, ежегодно увеличивается на 10-15% [3]. Последняя версия классификации ВДИ, обновленная в 2022 г. Международным союзом иммунологических сообществ (International Union of Immunologic Societies, IUIS), охватывает 485 уникальных гена и делит все ВДИ на 10 групп (Табл.2) которые в свою очередь подразделяются на подгруппы и отдельные нозологии [2].

Определение TREC и KREC в сухих пятнах крови, полученной у новорожденных, позволяет диагностировать различные формы ВДИ, в основном относящиеся по классификации IUIS к трем группам: комбинированным, синдромальным и гуморальным дефектам.

**Таблица 2.****Классификация ВДИ (по S.G. Tanguet et al., 2022) [2]**

	<b>Название группы ВДИ</b>	<b>Разнообразие форм и генов ВДИ</b>
1	Комбинированные Т-и В-клеточные дефекты	3 подгруппы, 57 формы ВДИ, 66 генов
2	Синдромальные дефекты	9 подгрупп, 68 форм ВДИ, 69 генов
3	Гуморальные дефекты	4 подгруппы, 51 форма ВДИ, 45 генов
4	Иммунная дисрегуляция	7 подгрупп, 51 форм ВДИ, 52 гена
5	Дефекты фагоцитоза	4 подгруппы, 35 форм ВДИ, 42 гена
6	Дефекты врожденного иммунитета	9 подгрупп, 61 форма ВДИ, 74 гена
7	Аутовоспалительные заболевания	3 подгруппы, 59 форм ВДИ, 54 гена
8	Дефекты системы комплемента	30 форм ИД, 36 генов
9	Костномозговая недостаточность	44 форм ИД, 44 гена
10	Фенокопии иммунодефицитов	15 форм: соматические мутации – 7 генов, 8 форм ИД с аутоантителами к цитокинам

**Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность**

ТКИН – наиболее тяжелая форма ВДИ, без проведения ТГСК приводящая к летальному исходу в раннем возрасте у всех пациентов [36]. ТКИН относится к группе комбинированных ВДИ с дефектом клеточного и гуморального звена иммунитета. Заболевание характеризуется отсутствием (полным или частичным) Т-лимфоцитов вследствие дефектов Т-лимфоцитов, при наличии или отсутствии В- и НК-лимфоцитов (натуральные киллеры). ТКИН, как правило, дебютирует в первые месяцы жизни.

Частота рождения пациентов с ТКИН в среднем составляет 1:58 000 новорожденных (1:29 000–1:80 000) [9, 32].

Для ТКИН характерен аутосомно-рецессивный или Х-сцепленный тип наследования, поэтому во многих популяциях среди больных преобладают мальчики. В настоящее время описано 18 генов, патогенные варианты в которых приводят к ТКИН (Табл. 3) и 48 генов, ассоциированных с развитием комбинированной иммунной недостаточности (КИН), менее тяжелой чем ТКИН, но в большинстве случаев так же требующей проведения ТГСК в кратчайшие сроки [2, 37]. Патогенные варианты нуклеотидной последовательности в генах IL2RG, RAG1, RAG2, ADA, DCLRE1C, IL7R, JAK3 обуславливают до

80% всех случаев ТКИН [21]. В зависимости от наличия или отсутствия В- и НК-лимфоцитов выделяют 4 иммунофенотипические группы ТКИН. Данное деление имеет значение для функциональной и генетической диагностики ТКИН, однако течение заболевания в иммунофенотипических группах больных практически не различается.

**Таблица 3.**

**Генетические и фенотипические формы ТКИН (S.G. Tanguet et al., 2022; C.C. Dvorak et al., 2022) [2, 40]**

Комбинированный иммунодефицит	Тип наследования	Ген	Частота в структуре ТКИН	Фенотип ТКИН	Клинические особенности
<b>T-B+NK ТКИН</b>					
Дефицит цепи	X-сцепленный	<i>IL2RG</i>	~30%	Типичный 42%	Нет
Дефицит JAK3	AP	<i>JAK3</i>	~5%	Типичный	Нет
<b>T-B+NK+ ТКИН</b>					
Дефицит CD45	AP	<i>PTPRC</i>	Единичные		Нет
Дефицит IL7R $\alpha$	AP	<i>IL7R</i>	~7%	Типичный	Нет
Дефицит CD3	AP	<i>CD3D</i>	<2%		Нет
Дефицит CD3 $\epsilon$	AP	<i>CD3E</i>	Единичные		Нет
Дефицит CD3 $\zeta$	AP	<i>CD3Z</i>	Единичные		Нет
Дефицит Coronin1A	AP	<i>CORO1A</i>	Единичные		Нет
Дефицит LAT	AP	<i>LAT</i>	Единичные		Аутоиммунитет
Дефицит SLP76	AP	<i>LCP2</i>	Единичные		Аутоиммунитет
<b>T-B- NK+ТКИН</b>					
Дефицит RAG1	AP	<i>RAG1</i>	~17%	Синдром Оменн 79%; Атипичный ТКИН 26%	Нет
Дефицит RAG2	AP	<i>RAG2</i>	~4%	Синдром Оменн; Атипичный	Нет
Дефицит DNA PKCs	AP	<i>PRKDC</i>	Единичные		Радиочувствительность, микроцефалия, задержка развития, аутоиммунитет, гранулемы
Дефицит DCLRE1C (Artemis)	AP	<i>DCLRE1C</i>	~7%	Типичный	Радиочувствительность
Дефицит Cernunnos	AP	<i>NHE1</i>	<1%		Радиочувствительность, микроцефалия, задержка развития
Дефицит ДНК лиагазы IV	AP	<i>LIG4</i>	<1%		Радиочувствительность, микроцефалия, задержка развития
<b>T-B- NK- ТКИН</b>					
Дефицит аденозиндезаминазы	AP	<i>ADA</i>	~12%	Типичный; Атипичный	Костные аномалии, неврологическая симптоматика, нарушение слуха
Дефицит аденилаткиназы 2 (ретиккулярный дисгенез)	AP	<i>AK2</i>	<2%		Нейтропения, тромбоцитопения, глухота

Резкое снижение TREC наблюдается при большинстве ТКИН и КИН. Однако при некоторых КИН с дефектом прежде всего функции, а не дифференцировки Т-лимфоцита, уровень TREC не выходит за пределы установленного порогового уровня. Таким образом, редкие КИН с дефектами в генах ZAP70, LCK, IKBKB, MHC class II могут быть пропущены программами неонатального скрининга [33]. Также описаны единичные пациенты с патогенными вариантами в гене ADA, у которых при исследовании TREC в сухих пятнах крови, полученных в первые сутки после рождения, уровень TREC был выше заданного порогового уровня [29, 38]. На больших когортах в течение длительного периода наблюдения было показано, что вероятность подобного события крайне мала и составляет менее 1 на 1 млн новорожденных [39].

Как сказано выше, для младенцев с ТКИН характерно раннее начало клинических проявлений. В первые недели, месяцы жизни появляются диарея и синдром мальабсорбции, тяжелый дерматит, кандидозные инфекции кожи и слизистых оболочек, прогрессирующее инфекционное поражение респираторного тракта [41]. Возбудителями инфекций могут являться бактерии, вирусы, грибы, условно-патогенные микроорганизмы (часто *Pneumocystis jirovecii*). При инфицировании цитомегаловирусная инфекция носит генерализованный характер с мультиорганным повреждением (интерстициальная пневмония, гепатит, хориоретинит, энцефалит) [36]. Также у вакцинированных детей характерно развитие БЦЖ-инфекции (*M. bovis*), как локальной (уплотнение и формирование казеозного инфильтрата в месте инъекции БЦЖ), так и генерализованной формы (распространение и формирование подкожных узелков (отсевов), регионарный лимфаденит, поражение легких, печени, селезенки, костей [42]. Все инфекционные осложнения у детей с ТКИН плохо отвечают на стандартное лечение и носят прогрессирующий характер.

Диагностические критерии типичной ТКИН у новорожденных с положительным результатом неонатального скрининга [40]:

Лимфопения: CD3 менее 300 кл/мкл

И/ИЛИ наивные CD3/CD4 менее 20%

И одно из:

Случаи ТКИН в семье

Рецидивирующие и/или оппортунистические инфекции

Критерии синдрома Оменн:

CD3 могут быть выше 0,3 кл/мкл, клетки памяти CD3+CD4+RO+ более 80%. Распространенный тяжелый дерматит и наличие одного из признаков:

Эозинофилия

Лимфаденопатия

Гепатоспленомегалия

При подозрении на ТКИН для исключения других причин Т-лимфопении необходим тщательный сбор анамнеза и клинических данных (входит в задачи педиатра), а также лабораторное обследование, выполняемое только в специализированных клиниках. Обязательными этапами обследования и сбора информации при подозрении на ТКИН являются:

*Клинические и анамнестические данные: срок гестации, инфекционный анамнез, иммуносупрессивная терапия у матери во время беременности, случаи ранней младенческой смертности в семье.*

*Данные осмотра ребенка: наличие фенотипических особенностей (характерных для синдромальной патологии, например, синдрома ДиДжорджи, см. далее), сыпь, дерматит, лимфаденопатия, увеличение печени, селезенки (характерных для синдрома Оменн и синдрома приживления материнских лимфоцитов).*

*Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой (лимфопения, нейтропения, эозинофилия).*

*Имунофенотипирование лимфоцитов: определение числа Т-, В-, НК-лимфоцитов, с обязательным анализом популяции наивных Т-лимфоцитов CD3+CD45RA+.*

*Определение сывороточных иммуноглобулинов, с обязательным включением IgE (повышение характерно для синдрома Оменн).*

*Генетическое исследование: секвенирование методом NGS панели генов, ассоциированных с ВДИ, исключение делеции del22q11.2 методом FISH/MLPA. При отсутствии патогенных вариантов в генах, включенных в панель, проводится полноэкзомное секвенирование или полное секвенирование генома ребенка.*

*Исключение синдрома приживления материнских лимфоцитов (мате-*

*ринского химеризма) (методом FISH для мальчиков по наличию в периферической крови клеток с X-хромосомой) или методом амплификации и анализа продуктов мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) коротких tandemных повторов (STR, short tandem repeat) или ПЦР в реальном времени (например, полиморфизмов инсерция/делеция (InDel, insertion/deletion)) (у пациентов как женского, так и мужского пола).*

*Исследование репертуара Т-клеточного рецептора (методом проточной цитометрии или ДНК-секвенирования).*

*Исключение ВИЧ-инфекции (методом ПЦР или иммуноблот):*

*при наличии ВИЧ-инфекции у матери или отсутствии результатов рутинных обследований у матери (выполняется на этапе до госпитализации в профильное иммунологическое отделение)*

*и/или при изолированном снижении CD4+ лимфоцитов у ребенка.*

На основании клинико-лабораторных данных выделяют 3 клинические формы ТКИН (типичный, атипичный и синдром Оменн), а также синдром приживления материнских лимфоцитов, который может сопутствовать типичной и атипичной формам ТКИН [40]. Типичный ТКИН характеризуется абсолютной Т-лимфопенией (CD3 менее 50 кл/мкл). При атипичном ТКИН число Т-лимфоцитов значительно снижено (CD3+ менее 1000-1500 кл/мкл), доля наивных CD3/CD4 лимфоцитов менее 60%, характерна олигоклональная пролиферация Т-лимфоцитов. Атипичный ТКИН является следствием так называемых гипоморфных мутаций в генах ТКИН, при которых дифференцировка и функция Т-лимфоцитов нарушена лишь частично. Наиболее часто к развитию атипичного ТКИН приводят мутации в генах RAG1, RAG2, ADA. Для синдрома Оменн, кроме Т-клеточной лимфопении и низкого числа наивных Т-клеток памяти (CD3+CD4+RA+ менее 20%), характерны эозинофилия (более 0,8 кл/мкл), повышение уровня IgE в сыворотке крови, увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов за счет олигоклональной пролиферации собственных Т-лимфоцитов.

Синдром приживления (материнских) лимфоцитов — тяжелое осложнение ТКИН, приводящее к поражению практически всех органов и систем. Оно возникает вследствие приживления, размножения и иммунной атаки лимфоцитов матери (имеющихся в небольшом количестве в кровотоке любого новорожденного) или лимфоцитов донора при переливании

необлученной эритроцитной массы. В первую очередь отмечается иммунное повреждение кожи, кишечника, печени ребенка. В клинике преобладают тяжелый распространенный дерматит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия [43]. Частота развития синдрома приживления материнских лимфоцитов достигает 46% у пациентов с ТКИН. У пациентов с ТКИН с дефектами генов ADA, RAG1, RAG2, DCLRE1C синдром приживления материнских лимфоцитов описан реже, вероятно, в связи со способностью НК-клеток и единичных собственных лимфоцитов элиминировать чужеродные (материнские) лимфоциты [37].

## **Лечение**

Диагноз «ТКИН» является неотложным состоянием в педиатрии. В связи с тем, что генетическая диагностика ТКИН/КИН занимает, как правило, несколько недель, и в связи с наличием форм ТКИН с пока еще не описанными генетическими дефектами и необходимостью их длительного поиска и функционального подтверждения, диагноз ТКИН в свете определения показаний к ТГСК является клинико-лабораторным (см. критерии выше). Исключением является подозрение на синдромальные формы ВДИ (см. ниже), при которых необходимо проведение генетического исследования в кратчайшие сроки. В ожидании результата пациент должен вестись как ребенок с ТКИН.

Пациент с подозрением на ТКИН нуждается в экстренной госпитализации в стационар с максимально возможной изоляцией (стерильный бокс), незамедлительном проведении интенсивной комплексной противoinфекционной терапии (в случае отсутствия признаков инфекции — в режиме профилактики) с последующим максимально быстрым переводом в специализированные центры для подготовки и проведения ТГСК. Профилактическая терапия должна проводиться антибиотиком широкого спектра действия, противопневмоцистным препаратом (бисептол), противогрибковым и, при наличии инфицирования, противовирусным препаратом. При наличии признаков БЦЖ-инфекции необходимо назначение от 3 до 5 противомикробных препаратов (в зависимости от распространенности процесса). Независимо от уровня иммуноглобулинов сыворотки крови всем пациентам с ТКИН проводится заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов человека от момента постановки диагноза до восстановления иммунной функции после ТГСК, в еженедельной дозе не менее 1 г/кг, под контролем уровня IgG [44].

При необходимости проведения переливаний компонентов крови (эритро-



цитная масса) по жизненным показаниям следует использовать только облученные препараты.

Проведение ТГСК является единственным широко доступным куративным методом лечения больных с ТКИН, без проведения которой смертность составляет 100% в первые 12–18 месяцев жизни. При успешной ТГСК прогноз качества и продолжительности жизни в целом благоприятный, но во многом определяется тяжестью сформировавшихся к моменту трансплантации хронических очагов инфекции и поражения органов [10].

### **Ферментозамещающая терапия**

Для ТКИН с дефектом гена ADA и дефицитом одноименного фермента (ADA-ТКИН) разработан метод ферментозамещения. Несмотря на то, что у большинства пациентов с ADA-ТКИН в конечном итоге проводится ТГСК, ферментозамещающая терапия является важным этапом, позволяющим поддерживать состояния здоровья пациентов на этапе подготовки к ТГСК, и значительно снижает ее риски [45].

Ферментозамещающая терапия для пациентов с ADA-ТКИН была предложена в 1976 г. и проводилась путем переливания облученных донорских эритроцитов, содержащих аденозиндезаминазу в высокой концентрации. С 1980-х годов для пролонгированного лечения использовали очищенный бычий фермент — аденозиндезаминазу, конъюгированную с полиэтиленгликолем (пегадемаза, Adagen). В настоящее время одобрен к применению и доступен в России новый препарат для внутримышечного введения – рекомбинантная пегелированная аденозиндезаминаза (элапегадемаза, Revcovi) [46].

### **Генная терапия**

В настоящее время в мировых центрах выполняется генная терапия при некоторых формах ТКИН: ADA-ТКИН, II2RG, DCLRE1C (Artemis) [47]. В России данные методы терапии в настоящее время не доступны.

### **Особенности питания и ухода за ребенком до проведения ТГСК**

Во избежание инфицирования пациенты с ТКИН должны находиться в условиях стерильного бокса с максимальным соблюдением стерильных условий ухода со стороны родителей и медперсонала. Рекомендуется прекращение грудного вскармливания в связи с риском инфицирования, в первую очередь, цитомегаловирусом. Искусственное вскармливание проводится с использованием смесей на основе полного гидролизата белка, безмолоч -

ных каш и других продуктов по возрасту, прошедших тщательную термическую обработку [48].

## **Синдромальные формы ВДИ**

ВДИ с синдромальным фенотипом - самая разнообразная и многочисленная группа, в которой выделяют несколько самостоятельных подгрупп в зависимости от патогенетического механизма. Т-лимфопения различной степени выраженности характерна для ВДИ с дефектами тимуса, группы ВДИ с нарушением репарации ДНК, иммуноцестных дисплазий, а также некоторых форм из других подгрупп (синдром Хеннекама, дефицит пуринонуклеозидфосфорилазы (PNP), дефекты генов BCL11B, EPG5, DIAPH1) [2].

На больших когортах новорожденных установлено, что пациенты с синдромальными заболеваниями составляют не менее трети от всех пациентов с положительным результатом неонатального скрининга [21]. Наиболее частым среди них является синдром Диджорджи, достигая 66% среди всех синдромальных состояний, выявленных на скрининге. На втором месте по частоте находится синдром Дауна (трисомия хромосомы 21). Синдром Дауна в настоящее время не классифицирован как ВДИ, но известно, что у значительной части пациентов с трисомией хромосомы 21 описан широкий спектр иммунологических проблем, обусловленных выраженным дефицитом Т-лимфоцитов и нарушением дифференцировки В-лимфоцитов [49]. Частота рождения детей с трисомией хромосомы 21 составляет 1:600-900 новорожденных. В ретроспективных исследованиях было показано, что у большинства новорожденных с трисомией хромосомы 21 показатели TREC и KREC в сухих пятнах крови достоверно ниже, чем у здоровых новорожденных. Однако число пациентов с TREC ниже пороговых значений по причине синдрома Дауна в когортных исследованиях значительно различается, с максимумом 38% от всех синдромальных ВДИ в отдельных случаях, так как определяется установленным пороговым уровнем значения TREC и KREC [49].

Другие синдромальные ВДИ также диагностируются в разных популяциях с различной частотой. Среди наиболее частых – CHARGE синдром, синдром Якобсен, синдром Луи-Бар. Исходя из анализа данных российского регистра ПИД НАЭПИД [50], ожидается также выявление пациентов с синдромом Ниймеген, у многих из которых описано значительное снижение TREC и, реже, KREC [30].

## ВДИ С ДЕФЕКТАМИ ТИМУСА

### **Синдром ДиДжорджи (СД)**

Наиболее частой синдромальной патологией среди всех ВДИ является синдром делеции хромосомы 22. В результате делеции сегмента 11.2 длинного плеча хромосомы 22 или мутации в гене TBX1 на одной из гомологичных хромосом происходит нарушение формирования органов, происходящих из третьей жаберной дуги (нижняя часть лицевого скелета, тимус, парацистовидная железа, верхние отделы сердца и магистральных сосудов). Для данного синдрома характерно сочетание пороков развития лицевого скелета, сердца, наличие гипокальциемии вследствие гипоплазии парацистовидной железы и иммунодефицита вследствие гипоплазии (аплазии) тимуса. Синдром делеции 22q11.2 вариабелен по сочетанию перечисленных пороков и выраженности иммунологических нарушений. Частота рождения детей с данной патологией достигает 1:6000 новорожденных [51].

Под термином синдром ДиДжорджи понимают случаи делеции хромосомы 22 или генетических изменений в гене TBX1 с наличием иммунодефицита. Синонимичные названия CATCH 22, велокардиофациальный синдром, синдром лицевых и конотрункальных аномалий устарели и более не используются. Кроме этого в литературе встречается описание пациентов с клиническим диагнозом синдрома ДиДжорджи, но не имеющих делеции хромосомы 22, патогенных вариантов в гене TBX1 или других генетических изменений, однако в контексте неонатального скрининга данные пациенты рассматриваются как синдромальный ВДИ без установленного генетического дефекта [2].

#### ***Клиническая картина. Фенотипические особенности и врожденные пороки развития***

У 80% пациентов с СД описаны врожденные пороки сердца, среди которых наиболее часто наблюдаются тетрада Фалло, прерывание дуги аорты, общий артериальный ствол. Гипокальциемия, гипопаратиреоз встречаются у 17-60% пациентов и дебютируют судорожным синдромом при выраженном дефиците кальция в младенческом возрасте, обычно в первые недели жизни. У пациентов старше года гипокальциемические судороги наблюдаются значительно реже – в 13-30% случаев [51].

Нарушение формирования носоглоточного аппарата встречается примерно в 50-70% случаев и проявляется в виде расщепления неба, губы, раздвоения уздечки неба. У 40% описана кондуктивная или сенсоневральная

тугоухость. Для пациентов характерен гнусавый оттенок голоса. Вследствие перечисленных аномалий у 36% пациентов отмечается затруднение глотания, которое требует хирургической коррекции [52].

Для всех пациентов с СД характерны отличительные черты лица: удлинённое лицо, микрогнатия или ретрогнатия, широкая переносица, глазной гипертелоризм, низко посаженные и деформированные ушные раковины, мелкие зубы, бульбообразный кончик носа. Следует отметить, что типичные черты лица очень сложно заметить у пациентов раннего возраста, тем не менее у новорожденных следует обращать внимание на строение наружной ушной раковины, гипертелоризм, тогда как остальные фенотипические особенности лицевого дисморфизма становятся более очевидны по мере роста ребенка [53].

У 1/3 пациентов наблюдаются пороки развития почек и костные аномалии (например, эктродактилия, полидактилия, длинные сужающиеся пальцы, краниосиностоз, сколиоз с аномалиями позвоночника и без). Из аномалий бронхолегочной системы встречаются трахеоэзофагеальный свищ, короткая шея с уменьшенным количеством трахеальных колец, аномалия хряща щитовидной железы, ларингомалация, трахеомалация, бронхомалация, дефект передней голосовой складки. Из дефектов желудочно-кишечного встречаются атрезия пищевода, атрезия или стеноз ануса.

Задержка речевого, психомоторного и физического развития наблюдается у 70—90% пациентов и усугубляется с возрастом. Поведенческие и психические проблемы также могут встречаться у пациентов с синдромом делеции хромосомы 22. В детском возрасте обычно отмечаются гиперактивность, тревожность, расстройства аутистического спектра. В подростковом и взрослом возрасте у 10-30% отмечаются биполярные расстройства, шизофрения, шизоаффективные расстройства.

Патология щитовидной железы часто наблюдается у детей с синдромом делеции хромосомы 22: в детском возрасте и у 20% взрослых развивается гипотиреоз, в детском возрасте иногда встречается гипертиреоз. Редко отмечается дефицит гормона роста.

### ***Иммунологические нарушения***

Иммунологические нарушения встречаются в 77% случаев и характеризуются дефектом Т-клеточного звена вследствие гипоплазии тимуса разной степени выраженности. Полная атимия наблюдается редко, не более чем у 1,5% пациентов. Следовательно, при иммунофенотипировании у пациен-

тов снижено число Т-лимфоцитов (CD3+), число наивных Т-лимфоцитов CD3+CD45RA+, ранних тимических мигрантов CD3+CD45RA+CD62L+ и количество TREC. Также у пациентов с СД описаны гуморальные дефекты при, как правило, нормальном количестве В-лимфоцитов и KREC (нарушение специфического антителообразования, селективный IgA-дефицит, гипогаммаглобулинемия)[54].

Т-клеточный дефект проявляется предрасположенностью к грибковым заболеваниям, пневмоцистной инфекции, некоторым бактериальным и вирусным инфекциям [54]. Нарушение Т-лимфопоэза предрасполагает к развитию аутоиммунных заболеваний, манифестировать которые могут на протяжении всей жизни пациента. Наиболее часто у пациентов развиваются иммунные цитопении: тромбоцитопения (до 30% пациентов), аутоиммунная гемолитическая анемия (12% пациентов). Также характерны такие аутоиммунные осложнения, как ювениальный ревматоидный артрит (ЮРА), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), аутоиммунный увеит [53].

По степени выраженности Т-лимфопении выделяют две формы СД: полную (CD3+<50 кл/мкл) (иммунофенотипически не отличимую от Т-V++ ТКИН) и неполную (CD3+>50кл/мкл) [55]. Среди пациентов с полным СД встречаются пациенты с клиническими проявлениями, напоминающими синдром Оменн, - атипичный СД. У таких новорожденных описаны эритематозный дерматит, лимфопролиферативный синдром, гепатит и поражение кишечника, обусловленные олигоклональной пролиферацией Т-лимфоцитов собственного происхождения.

Широко доступной куративной терапии для детей с СД на сегодняшний день не существует. В единичных центрах в мире имеется опыт трансплантации тимуса пациентам с полным СД [54], однако в России этот метод терапии не проводится. Тем не менее при своевременно начатой патогенетической терапии удастся добиться значительного улучшения качества и продолжительности жизни, вплоть до нормальных.

Цель терапии у новорожденных детей с СД заключается в коррекции жизнеугрожающих врожденных пороков, компенсации иммунологических дефектов, контроле за инфекциями, коррекции гипокальциемии.

Учитывая вариабельность глубины Т-лимфопении, безусловно, далеко не все пациенты с СД имеют низкие TREC и будут диагностированы с помощью неонатального скрининга [56]. Дети с СД, выявленные при неонатальном скрининге, имеют значительные иммунологические нарушения [57]. Из них

число пациентов с полным СД не превышает 8-10% [9], иммунологический дефект у таких пациентов эквивалентен ТКИН. Частота рождения детей с полным СД мала и оценивается как 1:800 тыс. новорожденных.

Всем пациентам показано незамедлительное начало заместительной терапии внутривенными или подкожными препаратами иммуноглобулинов в ежемесячной дозе 0,6 г/кг. Также пациентам назначается профилактическая противомикробная терапия. СД не является противопоказанием к проведению операций по коррекции пороков сердца и других аномалий, в пред- и постоперационном периодах необходимо продолжать инициированную ранее заместительную терапию [58].

### **Синдром CHARGE**

Название синдрома – аббревиатура основных фенотипических особенностей пациентов: С – колобома, Н – врожденный порок сердца, А – атрезия хоан, R – задержка развития, G – аномалии гениталий и мочевыводящей системы, E – патология уха. Частота рождения детей с синдромом CHARGE, по данным литературы, составляет 1:8500 новорожденных. У 70% пациентов к развитию заболевания приводят патогенные варианты нуклеотидной последовательности CHD7 и реже – гена SEMA3E, наследуемые аутосомно-доминантным путем [59, 60]. Фенотип пациентов, как и при СД, включает врожденный порок сердца у 80% пациентов, гипоплазию или аплазию тимуса у 10-70%, дефекты твердого и мягкого неба (до 70%), задержку психо-неврологического развития (53-100%). В отличие от пациентов с делецией 22q11.2 у детей с синдромом CHARGE не описана гипоплазия параситовидной железы. Иммунологические дефекты также характеризуются Т-клеточной лимфопенией разной степени выраженности [61, 62]. Подходы к ведению и терапии таких пациентов аналогичны СД.

### **Синдром Якобсена**

Синдром Якобсена, классифицированный в настоящее время как дефект тимуса, обусловлен частичной делецией дистальной части длинного плеча хромосомы 11. Размер делеции варьирует от 5 до 20 Мб с разрывом в хромосомном бэнде 11q23.3 и делецией, распространяющейся дистально вплоть до теломеры [63]. Клинические проявления синдром Якобсена варьируют у отдельных пациентов и, предположительно, зависят от размера делеции, включающей множество генов, расположенных на хромосоме 11, функциональная значимость большинства из которых до конца не известна. Для нормального развития иммунной системы и системы крови

доказанное значение имеют два гена: ETS1 и FLI1 [64, 65]. Транскрипционный фактор v-ETS, продукт гена ETS1, участвует в клеточном росте, дифференцировке и пролиферации лимфоидных клеток, делеция этого гена у мышей приводит к дефектам развития Т-, В-, НК-клеток. На малом числе пациентов показана корреляция между дефектом гена ETS1 и уменьшением популяции ранних тимических мигрантов CD4+CD31+CD45RA+. Дефекты гена FLI1 приводят к дисфункции тромбоцитов и обуславливают тромбоцитопению у пациентов с синдромом Якобсена.

Фенотип пациентов с синдромом Якобсена во многом похож на описанный симптомокомплекс при СД. Отличительными особенностями при синдроме Якобсена являются более частые аномалии костей и скелета (синдактилии) и наличие тромбоцитопении с дисмегакариопозом, которую необходимо дифференцировать с иммунной тромбоцитопенией. У части пациентов описан комбинированный иммунодефицит: Т- и В- лимфопения, снижение митогенного ответа Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию, гипогаммаглобулинемия, нарушение специфического антителобразования [66]. В нескольких зарубежных программах неонатального скрининга были выявлены новорожденные, которым по результатам генетического анализа был поставлен диагноз синдром Якобсена [22]. Подходы к ведению и терапии таких пациентов аналогичны СД.

### **Синдром ДиДжорджи 2 (del10p14)**

Делеция короткого плеча хромосомы 10p13-p14, включающая гены GATA3, DGCR2, приводит к формированию фенотипа сходного с СД, вследствие чего заболевание носит название синдром ДиДжорджи-2 [67]. У пациентов также описаны гипоплазия тимуса, лимфопения за счет Т-клеток, нарушение пролиферации в ответ на стимуляцию митогенами [68].

### **Другие наследственные аплазии тимуса**

ВДИ с аплазией тимуса (атимия) – группа редких заболеваний, которые до распространения программ неонатального скрининга были охарактеризованы скудно. К развитию атимии приводят мутации в генах FOXP1, PAX1, TBX1, NOXA3, FOXP3, которые играют ключевую роль в развития тканей тимуса в эмбриогенезе [69, 70]. Транскрипционные факторы FOXP1 и PAX1 регулируют преимущественно экспрессию генов тканей тимуса, а TBX1, NOXA3, FOXP3 вовлечены в эмбриогенез 1-4 жаберных дуг, и поэтому дефекты в этих генах приводят к развитию лимфопении в сочетании со сложными синдромальными состояниями. Все ВДИ с аплазией тимуса имеют одинаково-



вый иммунофенотип: число Т-лимфоцитов менее 50 кл/мкл, TREC резко снижены или отсутствуют, число В- и НК-лимфоцитов соответствует норме. У отдельных пациентов описан синдром Оменн за счет экстратимической олигоклональной пролиферации Т-лимфоцитов [69].

Транскрипционный фактор FOXP1 – регулирует формирование тимического эпителия с 8-й недели эмбрионального развития, биаллельные мутации в гене FOXP1 приводят к развитию Т-В+ТКИН в комбинации с тотальной аллопецией[71]. В литературе описаны единичные пациенты с атимией и аллопецией, для которых единственной куративной возможностью является трансплантация тимуса [70]. Гетерозиготные мутации в гене FOXP1 приводят к гаплонедостаточности, что проявляется глубокой Т-лимфопенией, нулевыми TREC в течение первых недель и месяцев жизни ребенка [72]. Также у пациентов, учитывая экспрессию FOXP1 в производных эктодермы, описаны дистрофия ногтей, дерматит, тонкие волосы. По мере роста ребенка к 2 годам жизни число лимфоцитов постепенно нормализуется, за исключением популяции CD8+ лимфоцитов, которая остается низкой на протяжении длительного времени. Пациенты с нуждаются в непродолжительной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов, профилактической противомикробной терапии.

Биаллельные мутации в гене PAX1 приводят к атимии в сочетании с особенностями фенотипа, и заболевание носит название отофациоцервикальный синдром. У пациентов описаны особенности строения лица, наружного уха, аурикулярные фистулы и бронхиальные кисты, небольшая задержка развития [73].

Гетерозиготные патогенные варианты нуклеотидной последовательности гена TBX1 приводят к гаплонедостаточности, и, считается, что именно мутации в гене TBX1, локализованного на хромосоме 22, отвечают за формирование характерного фенотипа у пациентов с синдромом делеции 22q.11.2 [74].

### ***Принципы терапии ВДИ с дефектами тимусам***

Необходимо отметить, что степень выраженности синдромальных черт у новорожденных с дефектами тимуса очень разнообразна, они не всегда очевидны в период новорожденности. Ввиду отсутствия у таких детей каких-либо фенотипических или иммунологических отличий от пациентов с ТКИН для них крайне важен дифференциальный диагноз. Важно понимать, что к пациентам с дефектами тимуса не применима ТГСК в силу ее неэффек-



тивности. Для новорожденных, выявленных на неонатальном скрининге с нулевыми TREC и имеющих глубокую Т-клеточную лимфопению и значительное снижение популяции наивных Т-лимфоцитов, принципиально проведение генетического исследования, в первую очередь направленного на исключение тимических дефектов, для формирования показаний к проведению ТГСК в случае пациентов с ТКИН [69].

В целом, принципы лечения пациентов с дефектами тимуса не отличаются от таковых при СД.

### **ВДИ с нарушением репарации ДНК**

По данным российского регистра, ВДИ с нарушением репарации ДНК составляют 1/3 от всех синдромальных форм ВДИ [75], что по частоте сопоставимо с СД. К наиболее частым из них относятся синдром атаксии-телеангиэктазии (АТ) (синдром Луи-Бар) и синдром Ниймеген (СН). Несмотря на четко очерченный и давно и детально охарактеризованный фенотип, в РФ существует проблема поздней постановки этих диагнозов, отсрочка составляет в среднем 6 лет [30, 50]. Однако, как и для всех ВДИ, для пациентов с СН и синдромом Луи-Бар крайне важна ранняя постановка диагноза, в частности в виду высокого риска развития у них злокачественных новообразований, требующих редуцированных протоколов химиотерапии, а также наличия куративной возможности для пациентов с СН - проведение ТГСК [76, 77]. У пациентов с синдромом Луи-Бар ТГСК, как правило, не проводится в силу того, что данный метод не позволяет предотвратить глубокие неврологические проблемы у пациентов, а сама процедура ТГСК сопряжена с особо высокими рисками токсичности [78, 79].

### **Синдром Ниймеген**

Синдром Ниймеген — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется микроцефалией, комбинированным иммунодефицитом, повышенной чувствительностью к радиоактивному излучению и предрасположенностью к опухолям различной природы. К развитию СН приводят биаллельные мутации гена NBN (Nijmegen breakage syndrome). Продукт гена белок нибрин является частью комплекса, который контролирует репарацию парных разрывов двуспиральной ДНК, возникающих в норме при формировании Т- и В-клеточных рецепторов, а также патологических разрывов под воздействием мутагенных факторов [80]. В связи с нарушением репарации ДНК у пациентов повышается склонность к спон-

танному и индуцированному облучением мутагенезу, что приводит к высокой частоте развития лимфоретикулярных и других опухолей. 99% пациентов славянского происхождения имеют одну и ту же гомозиготную мутацию гена NBN (657\_661 del AСAAA), так называемую «славянскую» мутацию, в связи с высокой частотой носительства данного варианта в славянской популяции [81]. Таким образом, в то время как Американские и Западно-европейские программы скрининга выявляют пациентов с СН крайне редко, в российской популяции предполагается выявление значительного числа новорожденных с данным синдромом.

Основной фенотипической особенностью пациентов с СН является микроцефалия, определяемая обычно уже при рождении ребенка. По мере роста ребенка проявляются типичные изменения лицевого скелета по типу «птичьего» лица (скошенный лоб, гипоплазия нижней челюсти, выступающая вперед средняя часть лица с большим носом), реже наблюдаются пороки развития костей, внутренних органов. Для большинства пациентов характерно пропорциональное отставание в физическом развитии, а со школьного возраста наблюдается интеллектуальный дефицит [81].

У всех пациентов имеют место дефекты Т-и В-клеточного звена иммунитета, что приводит к тяжелым бактериальным и оппортунистическим инфекциям, а также аутоиммунным осложнениям. Как и при синдроме Луи-Бар, часто встречается интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких [82]. Еще одним частым иммунным осложнением у пациентов с СН являются гранулематозные поражения кожи с плохим ответом на консервативную иммуносупрессивную терапию [83]. Онкологические осложнения, как лимфоретикулярного, так и солидного происхождения, наблюдаются более чем у половины пациентов, с высоким риском развития более одной опухоли у отдельных пациентов [30, 84].

У пациентов с СН наблюдаются лейкопения за счет лимфопении, снижение числа Т-лимфоцитов, преимущественно за счет CD4+ и наивных лимфоцитов CD4+CD45RA+. Количество CD8+ варьирует от нормального до значительно сниженного. У большинства пациентов отмечается значительное снижение числа В-лимфоцитов. У большинства пациентов значительно снижено число TREC и KREC, что позволяет диагностировать данное заболевание фактически на доклинической стадии до развития всего комплекса тяжелых инфекционных, аутоиммунных и онкологических осложнений [24, 84].

Пациенты с СН нуждаются в проведении пожизненной заместительной

терапии препаратами иммуноглобулинов, профилактической противомикробной терапии, при наличии аутоиммунных осложнений – комбинации таргетных иммуносупрессивных препаратов. Единственным куративным методом лечения является ТГСК, которая устраняет иммунологический дефект, значительно снижает риски развития онкологических заболеваний, но не оказывает положительного влияния на неврологический дефект пациентов [85].

### **Синдром атаксии-телеангиэктазии (синдром Луи-Бар)**

Синдром атаксии-телеангиэктазии (АТ) - это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене АТМ, которое характеризуется комбинированным иммунодефицитом разной степени выраженности, прогрессирующей мозжечковой дегенерацией, множественными телеангиэктазиями на склерах и коже и повышенной чувствительностью к радиоактивному излучению и предрасположенностью к онкологическим осложнениям [79]. Частота рождения детей с синдромом Луи-Бар составляет 1 на 40 000 новорожденных [86, 87]. Ген АТМ кодирует ДНК-зависимую протеинкиназу, главная функция которой заключается в активации белкового комплекса и процессов, направленных на восстановление двухцепочечных разрывов ДНК [88].

Основной клинической характеристикой пациентов с АТ является атаксия, которая проявляется по мере развития моторных навыков ребенка и становится очевидной в 1-2 года и имеет неуклонно прогрессирующее течение. К 10-15 годам большинство пациентов утрачивают возможность самостоятельно передвигаться, теряют навыки самообслуживания. С 5-6 лет прогрессируют глазодвигательная апраксия, дизартрия. Яркие телеангиэктазы на склерах появляются в возрасте 5-7 лет. У части пациентов неврологические симптомы выражены умеренно и прогрессия заболевания развивается менее драматичными темпами [79].

Иммунологические дефекты при АТ включают дис- и гипогаммаглобулинемию, у части пациентов наблюдается Т-лимфопения за счет CD4+лимфоцитов. У пациентов с АТ также снижено число наивных Т-лимфоцитов. Пациенты страдают от рецидивирующих респираторных инфекций, часто встречаются аутоиммунные осложнения, наиболее часто наблюдаются гранулематозные поражения кожи, интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких. Онкологические осложнения развиваются как минимум у 1/3 пациентов [86].

Принципы терапии не отличаются от лечения у пациентов с СН, однако ТГСК у пациентов с синдромом Луи-Бар не проводится [89].

Надо отметить, что в отличие от СН, у новорожденных с АТ нет очевидных признаков заболевания. Программы неонатального скрининга позволяют выявлять пациентов с синдромом Луи-Бар на доклинической стадии, поэтому подтверждающим является генетическое исследование. Патогномичным признаком АТ является повышение альфа-фетопротейна. В то время как данный недорогой тест широко используется для предварительной диагностики АТ у более старших пациентов, он абсолютно не применим у детей первых месяцев жизни в связи с высоким его уровнем у всех здоровых новорожденных [90].

### Агаммаглобулинемии

Агаммаглобулинемии (АГГ) – группа состояний, относящихся к гуморальным ВДИ. Они характеризуются отсутствием синтеза иммуноглобулинов и обусловлены генетическими изменениями, приводящими к нарушению созревания В-лимфоцитов в костном мозге [31]. В настоящее время классификация ESID включает 13 генов (Табл.4), дефекты в которых приводят к нарушению дифференцировки В-клеток [2]. X-сцепленная агаммаглобулинемия (X-АГГ) с дефектами гена ВТК – наиболее частая форма АГГ, частота рождения детей с X-АГГ в среднем составляет 1:50 тыс. новорожденных, хотя и варьирует в различных популяциях [91]. Пациенты с X-АГГ составляют большинство в данной группе, поэтому среди АГГ имеет место значительное преобладание лиц мужского пола.

**Таблица 4.**

**Генетическое разнообразие врожденных АГГ (Tangye et al, 2022) [2]**

Название гена	Тип наследования
<i>BTK</i>	X-сцепленный
<i>TOP2B</i>	АД
<i>SPI1</i>	АД
<i>TCF3</i>	АД/АР
<i>IGHM</i>	АР
<i>IGLL1</i>	АР
<i>CD79A</i>	АР
<i>CD79B</i>	АР
<i>BLNK</i>	АР
<i>SLC39A7 (ZIP7)</i>	АР
<i>FNIP1</i>	АР
<i>PIK3CD</i>	АР
<i>PIK3R1</i>	АР

АД —  
аутосомно-доминантный тип наследования,

АР —  
аутосомно-рецессивный тип наследования.

Помимо половой принадлежности, клинические проявления АГГ не зависят от генетического варианта и у 60% пациентов появляются уже к концу первого года жизни, что связано с постепенным истощением у ребенка прошедших через плаценту материнских IgG и невозможностью вырабатывать новые антитела самостоятельно.

Основным симптомом АГГ являются бактериальные инфекции с поражением системы органов дыхания (синуситы, бронхиты, пневмонии), желудочно-кишечного тракта (диареи, ассоциированные с *Giardia lamblia*, ротавирусом, *Salmonella* или криптоспориديозом), органов слуха (отиты), реже встречаются поражения кожи, ЦНС (менингиты, энцефалиты), опорно-двигательного аппарата (артриты, остеомиелиты) [92]. Этиологическим фактором инфекционного процесса при данной форме ВДИ чаще всего выступают инкапсулированные бактерии. Кроме того, при нормальной переносимости обычных вирусных инфекций пациенты с АГГ характеризуются чувствительностью к группе энтеровирусов (полиовирус, эховирус, вирус Коксаки), которые могут вызывать поражения ЦНС [93]. При поздней постановке диагноза и отсроченной заместительной терапии у более 50% пациентов развиваются бронхоэктазы [11, 94].

Артриты при АГГ имеют инфекционный или реактивный характер, их выраженность напрямую зависит от адекватности проводимой заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов [95]. Аутоиммунные заболевания являются редкой патологией при АГГ, тем не менее имеются случаи классического течения ревматоидного или псориатического артритов у пациентов с X-АГГ. Также примерно у 10% было выявлено воспалительное заболевание кишечника [91].

У всех пациентов с АГГ при лабораторном обследовании резко снижено число В-лимфоцитов и отсутствуют KREC. Определение концентрации основных классов сывороточных иммуноглобулинов не является диагностическим критерием у новорожденных детей ввиду физиологических особенностей иммунной системы детей первого года жизни (наличие материнских IgG и крайне низкий синтез IgA и IgM у здоровых новорожденных). Однако при уже подтвержденном диагнозе АГГ необходимо контролировать уровень IgG и поддерживать его в концентрации не менее 7-8 г/л путем заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов по мере катаболизма материнских антител [96].

Молекулярно-генетическая диагностика с использованием NGS (таргетные панели или полноэкзомное секвенирование) необходима для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования семьи. Тем не менее, так как большинство пациентов данной группы представлены мальчиками с АГГ, при доступности данных методов исследования в регионе

возможно сначала исследование гена ВТК по методу Сэнгера и/или определение экспрессии белка ВТК методом проточной цитометрии [97].

Основным лечением пациентов с АГГ является пожизненная заместительная терапия препаратами иммуноглобулина для внутривенного или подкожного введения. Ежемесячная доза вводимого иммуноглобулина индивидуальна для каждого пациента и подбирается с учетом претрансфузионного уровня IgG. Средняя стандартная ежемесячная доза составляет 0,6-0,8 г/кг и должна корректироваться с целью поддержания претрансфузионного уровня IgG не менее 7-8 г/л. Некоторые пациенты также нуждаются в проведении долгосрочной профилактической противомикробной терапии антибактериальными препаратами [11, 98].

Диагностика АГГ на доклинической стадии с помощью определения KREC включена в программы неонатального скрининга только в отдельных странах (Иран, некоторые регионы Испании, Япония, Польша, Швеция) [23, 24, 27, 28, 99]. Статистические данные по эффективности определения KREC пока скудные. Ограничениями широкого распространения в мире является высокая частота ложно-положительных результатов KREC, в первую очередь связанная с наличием иммуносупрессии у матери [20]. Так, например, по данным Sooman, только у 4% детей с положительным скринингом на KREC был подтвержден диагноз АГГ [100].

## **Вторичные причины лимфопении**

Снижение показателя TREC/KREC может наблюдаться при различных состояниях, не связанных с ВДИ [9]. В отношении TREC накоплен большой статистический материал по подобным состояниям, а доля пациентов с вторичными причинами лимфопении составляет около 10% всех положительных результатов скрининга на TREC [21, 39]. Терапевтическая тактика в каждом случае вторичной лимфопении определяется основным клиническим диагнозом. Низкие показатели TREC у новорожденных описаны при следующих состояниях:

*Аномалии развития плода (врожденные пороки сердца, пороки развития желудочно-кишечного тракта, в том числе гастрошизис, хилоторакс, лимфоррея/лимфангиоэктазии кишечника, водянка плода), Мекониевый илеус, Неотальный лейкоз, Тератома тимуса, Иммуносупрессивная терапия у матери во время беременности, ВИЧ-инфекция у матери, Недоношенность, Неонатальный сепсис.*

Причины снижения KREC у 1/3 детей в основном связаны с иммуносупрессивной терапией у матери и в единичных случаях с недоношенностью (см.

ниже) [101]. Для исключения вторичных причин лимфопении, безусловно, важен сбор анамнеза, в том числе и анамнеза матери и течения беременности, а в некоторых случаях (подозрение на лейкоз, лимфангиоэктазии и др.) и проведение тщательного специфического обследования новорожденного, которое отличается в зависимости от подозреваемого диагноза.

### **Лимфопения у недоношенных детей**

У детей, рожденных с малым весом на ранних сроках гестации, иногда наблюдается снижение уровня TREC/KREC вследствие физиологической незрелости иммунной системы. По мере роста ребенка общее число Т- и В-лимфоцитов, популяция наивных Т-лимфоцитов, уровни TREC/KREC достигают возрастных норм [101] (рисунок. 3). Доля недоношенных среди всех детей с положительными результатами скрининга, по данным разных стран, колеблется от 6-15% до 49% [32, 39]. Показана обратная корреляция между возрастом гестации и количеством TREC [102]. У глубоконедоношенных детей с 23-й по 28-ю недели гестации динамика TREC была незначительной, а с 28-й недели отмечался быстрый прирост TREC с достижением нормальных возрастных значений с 38-й постконцептуальной недели [103]. Следует отметить, что точной закономерности между увеличением KREC с возрастом недоношенного ребенка не наблюдается, однако описаны случаи низких KREC и их дальнейшая нормализация у глубоко недоношенных младенцев. Зарубежные программы скрининга различаются по алгоритмам проведения подтверждающих исследований для недоношенных детей, но наблюдение за данной категорией детей сохраняется до полной нормализации числа Т-лимфоцитов/TREC или до установления истинной причины лимфопении (ВДИ/вторичные причины).

### **Идиопатическая лимфопения**

На основании клинико-лабораторных и генетических данных причину Т- и В-лимфопении удается установить у большинства детей в раннем неонатальном периоде. Однако у части детей по результатам комплекса иммунологических и молекулярно-генетических исследований (NGS таргетных панелей генов, полного экзема, FISH del22q.11) генез лимфопении остается неизвестным, и в то же время такие дети по тем или иным параметрам не отвечают клиническим критериям ТКИН. В таком случае ставится условный диагноз «идиопатическая лимфопения». Доля идиопатической лимфопении составляет не более 11-15% от всех детей с положительным скринингом [21]. Такие дети требуют пристального динамического наблюдения и контроля иммунологических показателей, в первую очередь числа CD3,



CD4+, CD8+, CD3+CD45RA+. Однако на больших когортах показано, что с дети идиопатической лимфопенией не предрасположены к развитию оппортунистических инфекций [26], и у половины из них количество Т-лимфоцитов самостоятельно нормализуется в течение 1-1,5 лет наблюдения [21]. В связи с этим решение о необходимости профилактической противомикробной терапии и заместительной терапии иммуноглобулинами проводится в каждом случае индивидуально с привлечением экспертного мнения федеральных центров.

## **ОРГАНИЗАЦИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В РФ**

Основным нормативно-правовым актом (НПА), регламентирующим проведение неонатального скрининга на ВДИ в РФ, на момент написания данного руководства являются приказы Минздрава России № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» и № 808н «Об утверждении перечней федеральных государственных медицинских организаций и государственных медицинских организаций, относящихся к ведению субъектов Российской Федерации, осуществляющих расширенный неонатальный скрининг, а также осуществляющих проведение подтверждающей биохимической, и (или) молекулярно-генетической, и (или) молекулярно-цитогенетической диагностики, и прикрепленных к ним субъектов Российской Федерации» от 2022 г. [104, 105]. Приказ № 274 не дает понятие расширенного неонатального скрининга, в рамках которого проводится безотборное обследование всех новорожденных в РФ дополнительно на 31 наследственное и(или) врожденное заболевание (группы заболеваний), включая ВДИ. В НПА определена дорожная карта проведения расширенного неонатального скрининга, включая подразделение медицинских организаций по уровню оказания медико-генетической помощи населению при проведении расширенного неонатального скрининга на ВДИ (Приложение 1,2,3). Разработаны руководства по всем этапам расширенного неонатального скрининга на наследственные болезни обмена, СМА и иммунодефициты. Основные этапы, принципиальные только для ВДИ, отражены в данном методическом руководстве (Рис.4, 5).

Пороговые значения TREC и KREC в настоящее время в РФ определены как 100 копий на 105 лейкоцитов. Однако в дальнейшем данные показатели будут скорректированы (уменьшены) в зависимости от аудита эффективности первого года скрининга.



## **Алгоритм для доношенных детей**

1. Забор крови на тест-бланк производится в возрасте 24-48 ч в соответствии с инструкцией [104].
2. Тест-бланк доставляется для первичного тестирования методом ПЦР в медицинскую организацию согласно приложению 1 Приказа Минздрава России № 808Н [105].
3. В медицинской организации (далее МО) За уровня в течение 72 ч производится определение уровня TREC, KREC.
4. При получении отрицательного результата на TREC, KREC новорожденный расценивается как «условно-здоровый» и не подлежит наблюдению иммунолога, кроме случаев наличия у негостораживающих признаков ВДИ [106] (рис. 5).
5. При снижении уровня TREC и/или KREC ниже пороговых значений в течение 24 ч информация о новорожденном группы высокого риска по ВДИ передается из МО ЗА координатору МО, в которой наблюдается ребенок. Далее в течение 24 ч новорожденный экстренно вызывается на консультацию регионального врача-иммунолога и/или врача-генетика (при их отсутствии в непосредственной доступности — врача-педиатра) для оценки клинического состояния ребенка (см. выше), информирования семьи и повторного забора и отправки крови на тест-бланке для проведения первого этапа подтверждающей диагностики.
6. На первом этапе подтверждающей диагностики проводится исследование уровня TREC/KREC в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (далее МГНЦ).
7. При получении отрицательного результата на TREC, KREC новорожденный расценивается как «условно-здоровый» и не подлежит дальнейшему наблюдению и диагностике, кроме случаев наличия у негостораживающих признаков ВДИ [106].
8. При получении положительного результата на TREC и/или KREC ребенок в экстренном порядке вызывается на второй этап подтверждающей диагностики (расширенного иммунофенотипирования и генетического исследования, показания к которому формируются только после получения результатов иммунофенотипирования).
9. Второй этап подтверждающей диагностики
10. У новорожденного проводится забор крови в две пробирки с ЭДТА объемом 2,5 мл. Одна из пробирок направляется для проведения расши-

ренного иммунофенотипирования (ИФТ) в специализированную лабораторию. Вторая пробирка направляется в МГНЦ им. Н.П. Бочкова для проведения генетического тестирования в случае при формировании показаний по результатам ИФТ. Одномоментный забор крови направлен на уменьшение травматизации ребенка и транспортных затрат.

11. Требования к проведению расширенного иммунофенотипирования методом проточной цитометрии.

Минимально достаточным является определение следующих субпопуляций лимфоцитов:

CD3+ (Т-лимфоциты)

CD3+45RA+ (наивные Т-лимфоциты)

CD4+ (Т-хелперные лимфоциты)

CD8+ (Т-цитотоксические лимфоциты)

CD3-Cd19+ (В-лимфоциты)

CD3-CD16+CD56+ (НК-лимфоциты)

Исследование CD3+ CD45RA+ популяции (наивные Т-лимфоциты) абсолютно необходимо для верификации случаев приживления материнских или донорских лимфоцитов у пациентов с ТКИН, а также пациентов с вариантом ТКИН — синдромом Оменн.

Требования к транспортировке крови: транспортировка в лабораторию и хранение при комнатной температуре не более 24 ч.

Референсные значения: CD3+>1500 кл/мкл, CD3+CD45RA+>60% (от CD3 лимфоцитов), CD19+>400 кл/мкл.

12. При получении результатов иммунофенотипирования в пределах указанного референса ребенок считается «условно-здоровым» и не подлежит дообследованию и наблюдению, кроме случаев наличия у него настоящих признаков ВДИ [106].

13. Если как минимум один из показателей (CD3+, CD19+, CD3+CD45RA+) снижен относительно указанного референса:

14. Документы ребенка экстренно направляются в один из федеральных центров (НМИЦ ДГОИ им. Рогачева, РДКБ ФГАОУ ВО «РНМИУ» МЗ РФ, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой) по защищенным каналам связи. Обязательна пометка «СРОЧНО. НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ». Ответ формируется в течение 48 ч и включает в себя рекомендации по госпитализации и/или дообследованию (при необходи-

мости), рекомендации по терапии, изоляции, вскармливанию и вакцинации ребенка.

15. До получения рекомендаций федерального центра ребенок нуждается в изоляции (в стационаре в изолированной палате или в крайнем случае на дому при абсолютно стабильном его статусе). Дальнейшее ведение проводится в соответствии с полученными рекомендациями.

16. В случае изменений, выявленных при проведении ИФТ лимфоцитов, кровь ребенка, которая была взята на втором этапе подтверждающей диагностики и находится в МГНЦ, используется для генетических исследований:

17. В случае снижения TREC и KREC или изолированно TREC производится определение делеции 22q11.2 методом FISH и делеции 10p14 в крови методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). В случае изолированного снижения TREC в первую очередь производится определение делеции 22q11.2 методом FISH.

18. При снижении только KREC исследование методом FISH не проводится.

19. Результат исследования в экстренном порядке передается координатору неонатального скрининга для определения тактики ведения пациента совместно с федеральными МО.

20. При снижении только KREC проводится определение мутаций в генах ВДИ в крови методом высокопроизводительного секвенирования (таргетная панель генов). Результат исследования передается координатору неонатального скрининга для определения тактики ведения пациента совместно с федеральными МО.

21. При отсутствии патогенных вариантов в генах ВДИ в таргетной панели кровь направляется на полноэкзомное секвенирование.

### **Алгоритм для недоношенных детей**

1. Забор крови на тест-бланк производится в возрасте 144-168 ч в соответствии с инструкцией [104].

2. Тест-бланк доставляется для первичного тестирования методом ПЦР в медицинскую организацию согласно приложению 1 Приказа Минздрава России № 808Н [105].

3. В медицинской организации За уровня в течение 72 ч производится определение уровня TREC, KREC.

4. При получении отрицательного результата на TREC, KREC новорожденный расценивается как «условно-здоровый» и не подлежит наблюдению иммунолога, кроме случаев наличия у него настораживающих признаков ВДИ [106].

5. При снижении уровня TREC и/или KREC ниже пороговых значений проводится повторный забор крови на карту Гатри по достижении ребенком 37 недель постконцептуального возраста в региональной медико-генетической консультации.

6. При получении положительного результата проводятся этапы подтверждающей диагностики, описанные в п.4.1. для доношенного ребенка.

### **Алгоритм для пациентов с течением тяжелого инфекционного заболевания**

Известно, что на фоне тяжелых инфекций, сепсиса, у половины пациентов без ВДИ развивается транзиторная лимфопения со значительным снижением всех популяций лимфоцитов [107]. По мере разрешения инфекционного процесса число лимфоцитов постепенно восстанавливается до возрастных норм. Во избежание ложно-положительных результатов при иммунофенотипировании лимфоцитов и неправильной постановки диагноза ТКИН обязательным является проведение исследования субпопуляций лимфоцитов только после разрешения инфекционного процесса. Однако причинно-следственная связь между развитием тяжелой инфекции и лимфопении может быть обратной, когда развитие тяжелой инфекции происходит вследствие подлежащего дефекта иммунной системы (например, ТКИН). В связи с этим пациент с тяжелой инфекцией должен быть оценен на предмет наличия настораживающих признаков ВДИ [106], при возможности стационара ему может быть проведено промежуточное иммунофенотипирование лимфоцитов. Данная группа детей требует обязательного динамического наблюдения иммунологом, решения вопроса о проведении иммунокорректирующей терапии инфекционного процесса препаратами иммуноглобулинов в соответствии с рекомендациями о ведении новорожденных с тяжелыми инфекциями. При наличии у пациента отягощенного семейного анамнеза и других настораживающих признаков ВДИ, а также в ситуациях крайне тяжелого течения инфекций с плохим прогнозом на жизнь показано незамедлительно провести у новорожденного забор крови на хранение, для возможного проведения генетического исследования на предмет ВДИ, минуя этап проведения иммунофенотипирования лимфоцитов. В случае смерти новорожденного от инфекционного процесса вопрос о проведении

генетического исследования банкированного материала решается коллегиально, с привлечением экспертизы федеральных центров при необходимости.

### **Особые указания**

1. Детям, рожденным на любом сроке гестации, забор крови на скрининг производится до трансфузии компонентов крови. При невозможности выполнить данное условие забор крови на тест-бланки проводится через 48-72 ч после переливания. Дальнейший алгоритм не отличается от приведенных выше (в зависимости от срока гестации и течения инфекционного процесса).

2. В случае необходимости проведения заменного переливания крови забор крови на расширенный неонатальный скрининг проводится строго до манипуляции. Если забор крови на скрининг не был осуществлен до заменного переливания, то диагностика ВДИ проводится на основании сопоставности данных клинической картины и стандартных алгоритмов диагностики ВДИ вне скрининга. При необходимости возможно привлечение экспертизы федерального центра. Срок достоверного исследования уровня TREC, KREC в случае заменного переливания крови не определен. Проведение расширенного иммунофенотипирования с включением маркеров наивных Т-лимфоцитов возможно на любом сроке после заменного переливания по показаниям.

## **АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ ЗА НОВОРОЖДЕННЫМИ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ СКРИНИНГА НА TREC, KREC ДО ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В ПРОФИЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

При стабильном состоянии новорожденного, отсутствии настораживающих признаков ВДИ и сопутствующих заболеваний до получения результатов иммунофенотипирования лимфоцитов никакие лечебно-охранительные мероприятия не проводятся.

### **Т-лимфопения**

В случае Т-лимфопении (CD3+ менее 1500 кл/мкл, снижении числа наивных CD3+ менее 60%) вне зависимости от наличия синдромальных черт ново-

рожденный выполняет критерии тяжелой комбинированной недостаточности, и требуется выполнение следующих рекомендаций до момента госпитализации ребенка в один из федеральных центров и/или получения результатов генетического исследования:

1. Соблюдение режима изоляции в стационарных или в домашних условиях при стабильном состоянии новорожденного.

2. С целью профилактики развития цитомегаловирусной инфекции необходим перевод ребенка на искусственное вскармливание (безлактозные смеси или гидролизаты).

3. До госпитализации в один из федеральных центров необходимо проведение заместительной терапии иммуноглобулинами для внутривенного введения одним из препаратов высокой степени вирусинактивации из расчета 0,8-1 г/кг 1 раз в 7 дней.

4. Профилактическая противoinфекционная терапия:

ко-тримоксазол+триметоприм из расчета по 5 мкг/кг по триметоприму через день

при появлении кандидоза кожи и/или слизистых оболочек подключить флуконазол 3-5 мг/кг ежедневно per os не менее 14 дней

азитромицин 10 мг/кг через день.

5. В случае ухудшения состояния (кашель, повышение температуры тела, появление сыпи, диарея и др.) показана экстренная госпитализация в стационар по месту жительства в отдельный бокс с соблюдением строгой изоляции, обязательной консультацией иммунолога и отправкой медицинской документации в федеральные центры в экстренном порядке.

6. Вакцинация не проводится.

## **В-лимфопения**

В случае изолированного снижения числа В-лимфоцитов (CD19+ менее 400 кл/мкл) вне зависимости от наличия синдромальных черт новорожденный выполняет критерии ВДИ с дефицитом В-клеток, и требуется выполнение следующих рекомендаций до момента госпитализации/получения рекомендаций федеральных центров и/или получения результатов генетического исследования:

1. Необходимо инициировать регулярную заместительную терапию иммуноглобулинами одним из препаратов высокой степени вирусинактивации:

для внутривенного введения из расчета 0,4-0,5 г/кг 1 раз в 4 недели или для подкожного введения из расчета 0,1 г/кг 1 раз в неделю.

2. В случае ухудшения состояния (кашель, повышение температуры тела, появление сыпи, диарея и др.) экстренная госпитализация в стационар по м/ж в отдельный бокс с соблюдением строгой изоляции, обязательной консультацией иммунолога и отправкой медицинской документации в федеральные центры в экстренном порядке.

3. Вакцинация на фоне заместительной терапии не проводится.

---

## Приложение 1

Приказом №274н медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с наследственными и(или) врожденными заболеваниями,

разделены на 4 группы [104].

1-я группа – медицинские организации, имеющие в своей структуре МГК. Данная группа не проводит никакие исследования неонатального скрининга, а является местом аккумуляции тест-бланков с образцами крови новорожденных и биоматериала для подтверждающей диагностики для последующей транспортировки.

2-я группа – медицинские организации, имеющие в своей структуре МГК, обеспечивающие выполнение цитогенетических исследований, пренатальный скрининг, неонатальный скрининг на врожденные и наследственные заболевания, селективный скрининг на наследственные заболевания обмена веществ. Проводятся исследования только на 5 заболеваний: фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром, муковисцидоз, галактоземия.

3А группа – медицинские организации, имеющие в своей структуре МГК, обеспечивающие цитогенетические исследования, пренатальный скрининг, неонатальный скрининг на врожденные и наследственные заболевания, селективный скрининг на наследственные заболевания обмена веществ, расширенный неонатальный скрининг (РНС) на врожденные и (или) наследственные заболевания. В настоящее время в Российской Федерации создается 10 учреждений 3А группы (приложение 2).

3Б группа – медицинские организации федерального значения проводят цитогенетические исследования, пренатальный скрининг, неонатальный скрининг на врожденные и (или) наследственные заболевания, селективный скрининг на наследственные заболевания обмена веществ, РНС на врожденные и (или) наследственные заболевания, молекулярно-генетические исследования. Определен один референсный центр РНС – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва.

## Приложение 2

Перечень федеральных государственных медицинских организаций и государственных медицинских организаций, относящихся к ведению субъектов Российской Федерации, осуществляющих проведение первичного, а при необходимости повторного лабораторного исследования в рамках расширен-



№	Наименование медицинской организации	Прикрепленная территория Российской Федерации
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, г. Москва (далее - ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России)	Республика Мордовия
		Республика Татарстан
		Удмуртская Республика
		Чувашская Республика
		Кировская область
		Нижегородская область
		Пензенская область  Все субъекты Российской Федерации - при условии рождения ребенка в ФГБУ "НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова" Минздрава России
2	ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, г. Москва	Камчатский край
		Приморский край
		Хабаровский край
		Амурская область
		Белгородская область
		Брянская область
		Владимирская область
		Воронежская область
		Ивановская область
		Калужская область
		Костромская область
		Курская область
		Липецкая область
		Орловская область
		Рязанская область
		Сахалинская область
		Смоленская область
		Тамбовская область
		Тверская область
Тульская область		
Ярославская область		
Еврейская автономная область		

<b>3</b>	<b>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону</b>	<b>Республика Дагестан</b>
		Республика Ингушетия
		Республика Калмыкия
		Чеченская Республика
		Астраханская область
		Волгоградская область
		Ростовская область
<b>4</b>	ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», г. Томск	Республика Алтай
		Республика Саха (Якутия)
		Республика Тыва
		Республика Хакасия
		Алтайский край
		Красноярский край
		Кемеровская область
		Новосибирская область
		Омская область
Томская область		
<b>5</b>	ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск	Республика Бурятия
		Забайкальский край
		Иркутская область
<b>6</b>	ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», г. Москва	Магаданская область
		Москва
		Московская область
		Чукотский автономный округ
<b>7</b>	Санкт-Петербургское ГКУЗ «Диагностический центр (Медико-генетический диагностический центр (медико-генетический)», г. Санкт-Петербург	Республика Карелия
		Республика Коми
		Архангельская область
		Вологодская область
		Калининградская область
		Ленинградская область
		Мурманская область
		Новгородская область
		Псковская область
		Санкт-Петербург
Ненецкий автономный округ		

8	ГБУЗ «Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар	Кабардино-Балкарская Республика
		Карачаево-Черкесская Республика
		Республика Адыгея
		Республика Крым
		Республика Северная Осетия - Алания
		Краснодарский край
		Ставропольский край
		Севастополь
9	ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр, г. Уфа	Республика Башкортостан
		Республика Марий Эл
		Пермский край
		Оренбургская область
		Самарская область
		Саратовская область
		Ульяновская область
10	ГАУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр "Охрана здоровья матери и ребенка», г. Екатеринбург	Курганская область
		Свердловская область
		Тюменская область
		Ханты-Мансийский автономный округ - Югра
		Челябинская область
		Ямало-Ненецкий автономный округ

Перечень федеральных государственных медицинских организаций и государственных медицинских организаций, относящихся к ведению субъектов Российской Федерации, осуществляющих проведение подтверждающей биохимической, и (или) молекулярно-генетической, и (или) молекулярно-цитогенетической диагностики, и прикрепленных к ним субъектов Российской Федерации

Наименование медицинской организации	Прикрепленная территория Российской Федерации
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва (референс-центр)	Все регионы

## Приложение 3

### Описание метода исследования TREC/KREC

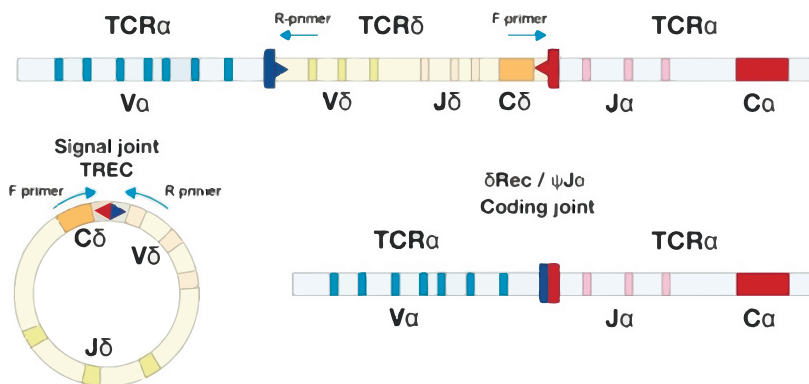
Скрининг новорожденных на ВДИ проводится методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени и чаще всего комбинируется с поиском делеции экзона 7 гена SMN1 в гомозиготном состоянии, которая ассоциирована с развитием СМА. Наборы реагентов для ПЦР позволяют проводить полуколичественное определение молекул TREC (T-cell receptor excision circle) и KREC (Kappa-deleting recombination excision circle), а также качественное определение наличия экзона 7 гена SMN1 относительно референсного локуса в геноме в ДНК из образцов крови, высушенных на бумажном фильтре.

TREC и KREC — это стабильные внехромосомные кольцевые фрагменты ДНК, образующиеся в результате V(D)J-рекомбинации во время дифференцировки Т- и В-клеток соответственно (Рис. 1). Они сохраняются в клетках, не способны к репликации и размываются в результате деления клеток, поэтому считаются биомаркерами выхода наивных Т-клеток и новых В-лимфоцитов. Полуколичественное определение молекул TREC и KREC в ДНК может быть надежно выполнено с помощью ПЦР в реальном времени.

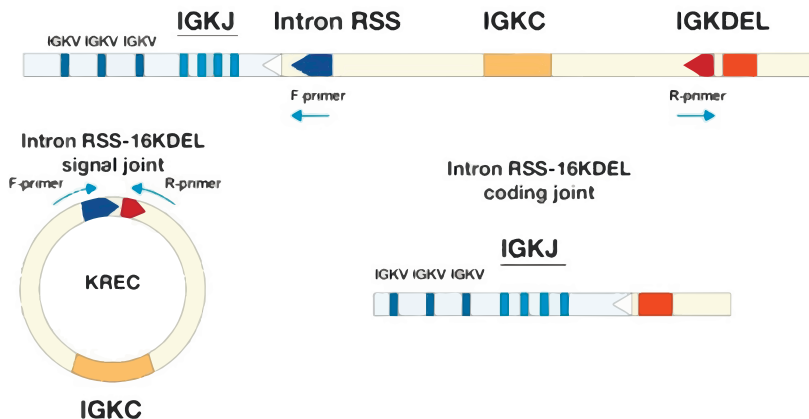
Наборы реагентов для ПЦР позволяют проводить мультиплексный анализ на основе ПЦР в реальном времени. В нем используются олигонуклеотидные праймеры, специфичные к целевым последовательностям, и TaqMan™-зонды для амплификации и обнаружения четырех мишеней: TREC, KREC, экзон 7 гена SMN1 и референсный локус (который различается в наборах разных производителей), в ДНК, выделенной из сухих пятен крови, в одной реакции ПЦР. Каждый TaqMan™-зонд имеет уникальный флуоресцентный краситель, ковалентно связанный с его 5'-концом, что позволяет одновременно обнаруживать четыре мишени, если они присутствуют. Количество каждой мишени, присутствующей в ДНК, определяется по интенсивности флуоресценции, испускаемой каждым красителем, высвобождаемым из разрушаемого во время амплификации зонда и детектируемым термоциклером ПЦР в реальном времени. Прибор измеряет сигналы флуоресценции и преобразует их в сравнительные количественные показания, которые выражаются как функция значений порогового цикла амплификации (СТ).

Рис. 1. Формирование TREC (а), KREC (б), по рисунку Hazenberg M. et al 2001, [108]

A



B



TREC и KREC представляют собой внехромосомные фрагменты ДНК. (А) Хромосома 14 содержит гены, кодирующие цепи α и δ Т-клеточных рецепторов. После перестройки локуса Т-клеточного рецептора δ ДНК Т-клеточного рецептора дельта вырезается, в результате чего образуется соединение δREC-ψJα в геноме и соединение δREC-ψJα на кольцевом продукте эксцизии, который называется TREC. Наличие TREC можно измерить с помощью ПЦР. (В) После

V(D)J перестройки в прогениторных В-клетках тяжелой цепи иммуноглобулинов (кодируемой геном IGH на хромосоме 2), в пре-В-клетках начинается VJ рекомбинация локуса IGK, кодирующего легкие к-цепи иммуноглобулинов. Если эта рекомбинация непродуктивна, другое событие рекомбинации между делеционным элементом Ig kappa или подобным ему (IGKDEL) и одним из сигнальных элементов рекомбинации (RSS), расположенных выше по течению, устраняет функциональный аллель IGK. В 30–50% случаев это происходит таким образом, что удаляется экзон IGKC и его энхансеры, что приводит к образованию кольцевых фрагментов ДНК, называемых KREC.

**Рис. 2. Причины снижения TREC у новорожденных детей (по Amatuni et al., 2019) [21].**

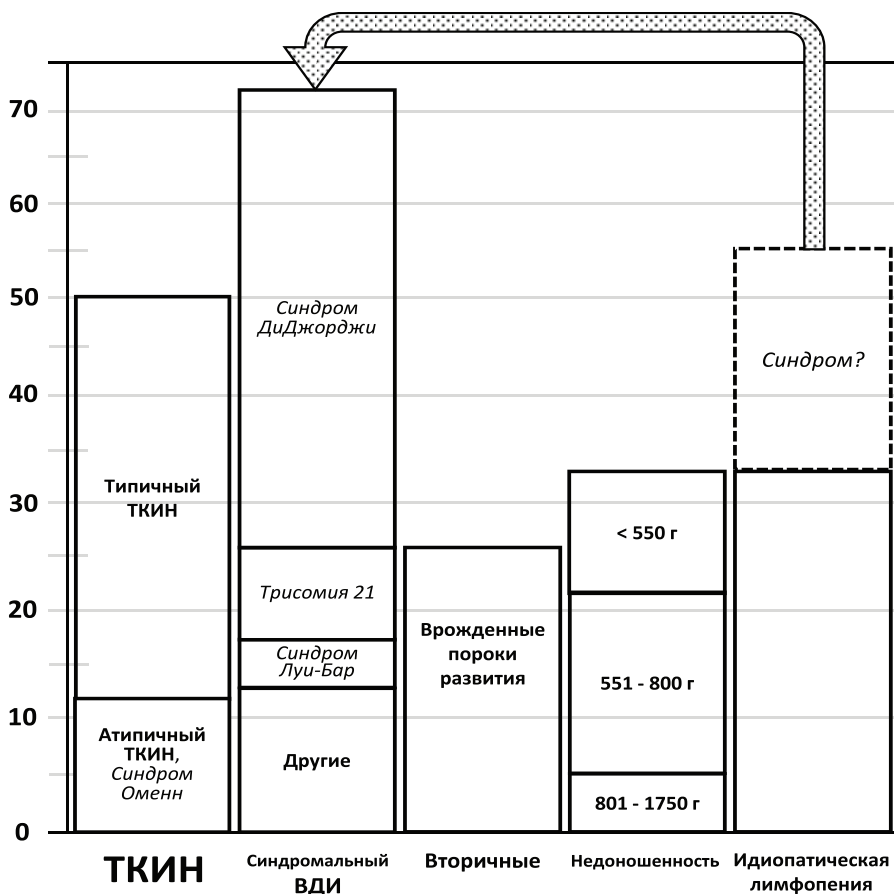


Рис. 3. Динамика числа Т-лимфоцитов у недоношенных детей (по Amatuni et al., 2019) [101].

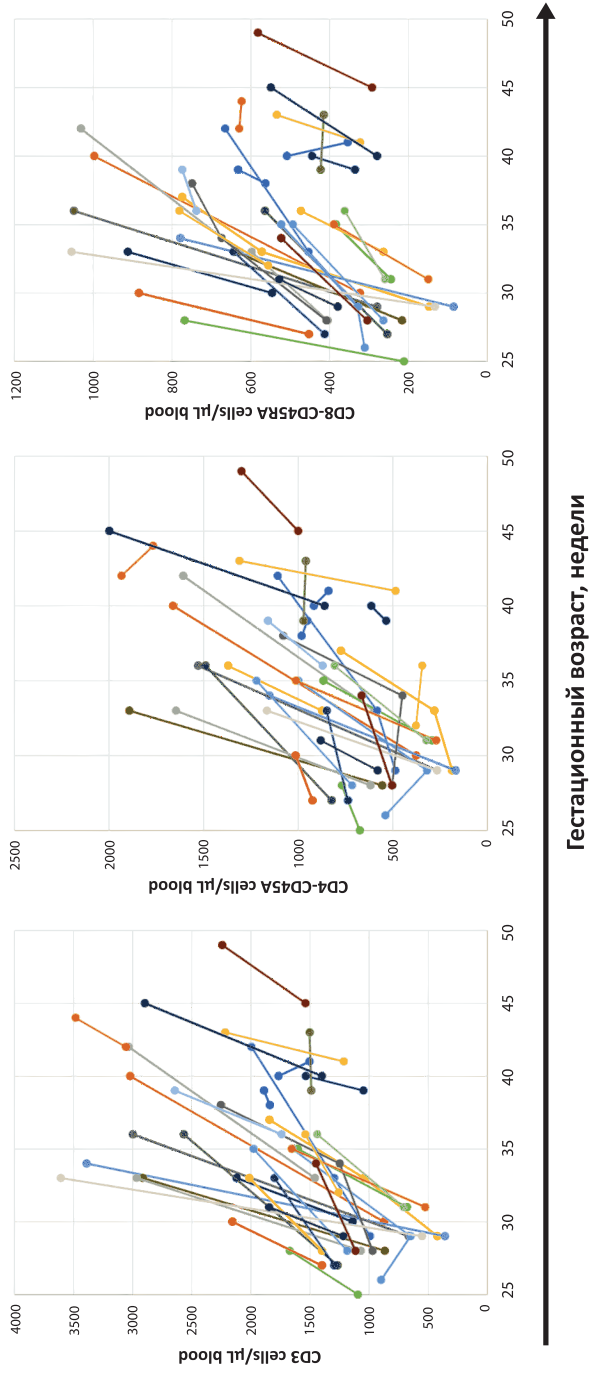


Рис. 4. Алгоритм неонатального скрининга: ТREC. (авторский рисунок)

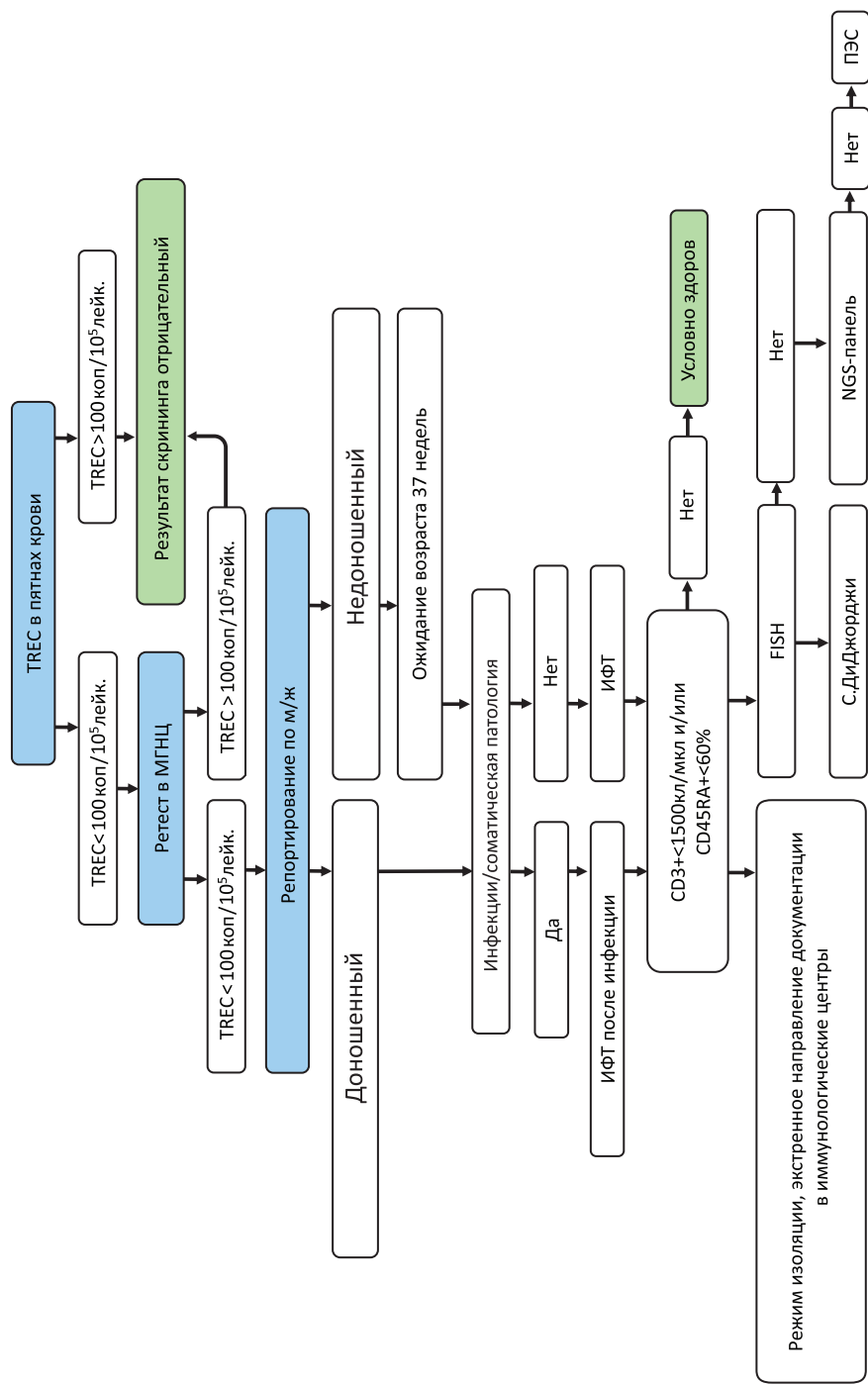
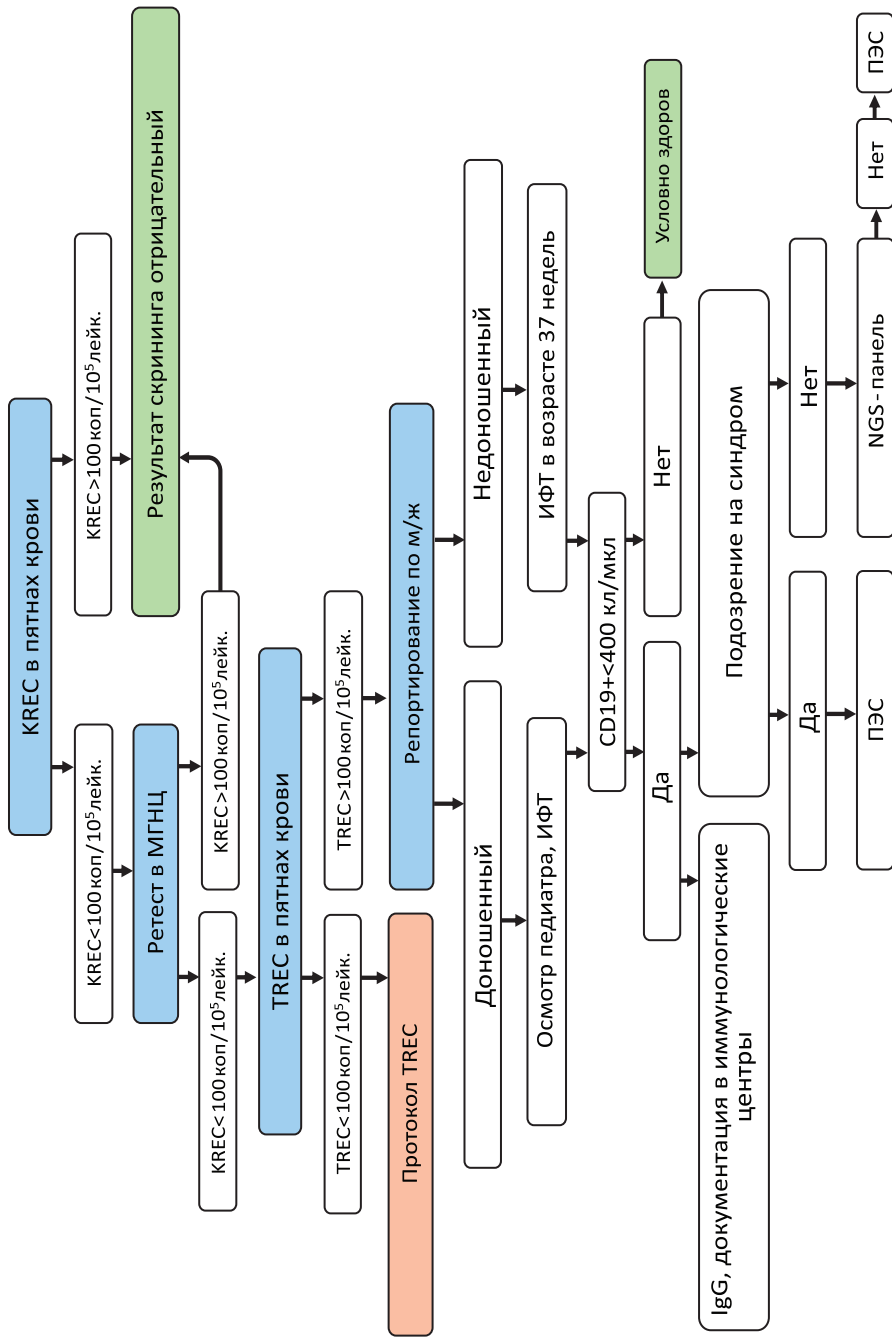




Рис. 5. Алгоритм неонатального скрининга: KREC. (авторский рисунок)



## Список литературы

1. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017;4(3):51-57.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-1507. doi:10.1007/s10875-022-01289-3
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol*. 2021;41(3):666-679. doi:10.1007/s10875-021-00980-1
4. Meys I, Bousfiha A, Duff C, et al. Primary Immunodeficiencies: A Decade of Progress and a Promising Future. *Front Immunol*. 2021;11:625753. doi:10.3389/fimmu.2020.625753
5. Demirdag Y, Fuleihan R, Orange JS, Yu JE. New primary immunodeficiencies 2021 context and future. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(6):657-675. doi:10.1097/MOP.0000000000001075
6. Lankester AC, Albert MH, Booth C, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(9):2052-2062. doi:10.1038/s41409-021-01378-8
7. Booth C, Romano R, Roncarolo MG, Thrasher AJ. Gene therapy for primary immunodeficiency. *Hum Mol Genet*. 2019;28(R1):R15-R23. doi:10.1093/hmg/ddz170
8. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 2014;371(5):434-446. doi:10.1056/NEJMoa1401177
9. Currier R, Puck JM. SCID newborn screening: What we've learned. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;147(2):417-426. doi:10.1016/j.jaci.2020.10.020
10. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, et al. Immune reconstitution and survival

of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood*. 2017;130(25):2718-2727. doi:10.1182/blood-2017-05-781849

11. Смирнова И.Н., Родина Ю.А., Дерипапа Е.В., Роппельт А.А., Лаберко А.Л., Косачева Т.Г., Барабанова О.В., Щербина А.Ю. Фармакоэкономический анализ заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с первичными дефектами гуморального звена иммунитета. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016;15(1):66-71.

12. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129-143. doi:10.1007/s10875-017-0465-8

13. Воронин С.В., Куцев С.И. Неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: вчера, сегодня, завтра. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2022;10(4):34-39. doi:10.33029/2308-2402-2022-10-4-34-39

14. Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2):391-398. doi:10.1016/j.jaci.2004.10.012

15. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature*. 1998;396(6712):690-695. doi:10.1038/25374

16. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, et al. Human severe combined immunodeficiency: Genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *The Journal of Pediatrics*. 1997;130(3):378-387. doi:10.1016/S0022-3476(97)70199-9

17. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, et al. Quantification of κ-deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(1):223-225.e2. doi:10.1016/j.jaci.2011.01.052

18. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1092-1098. doi:10.1016/j.jaci.2013.09.044

19. Blom M, Bredius R, van der Burg M. Future Perspectives of Newborn Screening for Inborn Errors of Immunity. *IJNS*. 2021;7(4):74.

doi:10.3390/ijns7040074

20. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, 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.  
doi:10.1007/s10875-016-0347-5
21. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics*. 2019;143(2):e20182300. doi:10.1542/peds.2018-2300
22. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014;312(7):729-738. doi:10.1001/jama.2014.9132
23. Argudo-Ramírez A, Martín-Nalda A, Marín-Soria JL, et al. First Universal Newborn Screening Program for Severe Combined Immunodeficiency in Europe. Two-Years' Experience in Catalonia (Spain). *Front Immunol*. 2019;10:2406.  
doi:10.3389/fimmu.2019.02406
24. Giżewska M, Durda K, Winter T, et al. Newborn Screening for SCID and Other Severe Primary Immunodeficiency in the Polish-German Transborder Area: Experience From the First 14 Months of Collaboration. *Front Immunol*. 2020;11:1948. doi:10.3389/fimmu.2020.01948
25. Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev*. 2019;287(1):241-252.  
doi:10.1111/imr.12729
26. Kubala SA, Sandhu A, Palacios-Kibler T, et al. Natural history of infants with non-SCID T cell lymphopenia identified on newborn screen. *Clinical Immunology*. 2022;245:109182. doi:10.1016/j.clim.2022.109182
27. Nourizadeh M, Shakerian L, Borte S, et al. Newborn screening using TREC/KREC assay for severe T and B cell lymphopenia in Iran. *Scand J Immunol*. Published online June 26, 2018:e12699. doi:10.1111/sji.12699
28. Trück J, Prader S, Natalucci G, et al. Swiss newborn screening for severe T and B cell deficiency with a combined TREC/KREC assay – management recommendations. *Swiss Med Wkly*. 2020;150(2526):w20254.  
doi:10.4414/smw.2020.20254

29. Kahwash BM, Yonkof JR, Abraham RS, et al. Delayed-Onset ADA1 (ADA) Deficiency Not Detected by TREC Screen. *Pediatrics*. 2021;147(6):e2020005579. doi:10.1542/peds.2020-005579
30. Deripapa E, Balashov D, Rodina Y, et al. 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). *Front Immunol*. 2017;8:807. doi:10.3389/fimmu.2017.00807
31. Ahmed A, Lippner E, Khanolkar A. Clinical Aspects of B Cell Immunodeficiencies: The Past, the Present and the Future. *Cells*. 2022;11(21):3353. doi:10.3390/cells11213353
32. Lev A, Sharir I, Simon AJ, et al. Lessons Learned From Five Years of Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Israel. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022;10(10):2722-2731.e9. doi:10.1016/j.jaip.2022.04.013
33. van der Burg M, Mahlaoui N, Gaspar HB, Pai SY. Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr*. 2019;7:373. doi:10.3389/fped.2019.00373
34. Blom M, Zetterström RH, Stray-Pedersen A, et al. Recommendations for uniform definitions used in newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;149(4):1428-1436. doi:10.1016/j.jaci.2021.08.026
35. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2015;35(8):727-738. doi:10.1007/s10875-015-0198-5
36. Sullivan K, ed. *Stiehm's Immune Deficiencies*. Elsevier; 2020.
37. Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency: Implementation of the PIDTC 2022 Definitions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Published online November 2022;S0091674922014786. doi:10.1016/j.jaci.2022.10.021
38. la Marca G, Canessa C, Giocaliere E, et al. Tandem mass spectrometry, but not T-cell receptor excision circle analysis, identifies newborns with late-onset adenosine deaminase deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.

2013;131(6):1604-1610. doi:10.1016/j.jaci.2012.08.054

39. Puck JM, Gennery AR. Establishing Newborn Screening for SCID in the USA: Experience in California. *IJNS*. 2021;7(4):72. doi:10.3390/ijns7040072
40. Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions. *J Allergy Clin Immunol*. Published online November 28, 2022:S0091-6749(22)01479-8. doi:10.1016/j.jaci.2022.10.022
41. Fazlollahi MR, Pourpak Z, Hamidieh AA, et al. Clinical, Laboratory, and Molecular Findings for 63 Patients With Severe Combined Immunodeficiency: A Decade's Experience. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(5):299-304. doi:10.18176/jiaci.0147
42. Laberko A, Yukhacheva D, Rodina Y, et al. BCG-Related Inflammatory Syndromes in Severe Combined Immunodeficiency After TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ Depleted HSCT. *J Clin Immunol*. 2020;40(4):625-636. doi:10.1007/s10875-020-00774-x
43. Wahlstrom J, Patel K, Eckhert E, et al. Transplacental maternal engraftment and posttransplantation graft-versus-host disease in children with severe combined immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(2):628-633.e10. doi:10.1016/j.jaci.2016.04.049
44. Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia PJ, Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2013;122(23):3749-3758. doi:10.1182/blood-2013-02-380105
45. Secord E, Hartog NL. Review of Treatment for Adenosine Deaminase Deficiency (ADA) Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *TCRM*. 2022;Volume 18:939-944. doi:10.2147/TCRM.S350762
46. Grunebaum E, Booth C, Cuvelier GDE, Loves R, Aiuti A, Kohn DB. Updated management guidelines for adenosine deaminase deficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. Published online February 2023:S2213219823001186. doi:10.1016/j.jaip.2023.01.032
47. Perez E. Future of Therapy for Inborn Errors of Immunity. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2022;63(1):75-89. doi:10.1007/s12016-021-08916-8
48. Kelty WJ, Beatty SA, Wu S, et al. The role of breast-feeding in

cytomegalovirus transmission and hematopoietic stem cell transplant outcomes in infants with severe combined immunodeficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(8):2863-2865.e3.

doi:10.1016/j.jaip.2019.05.041

49. Verstegen RHJ, Borte S, Bok LA, et al. Impact of Down syndrome on the performance of neonatal screening assays for severe primary immunodeficiency diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(4):1208-1211.

doi:10.1016/j.jaci.2013.10.010

50. Mukhina AA, Kuzmenko NB, Rodina YA, et al. Primary Immunodeficiencies in Russia: Data From the National Registry. *Front Immunol*. 2020;11:1491. doi:10.3389/fimmu.2020.01491

51. Maggadottir SM, Sullivan KE. The Diverse Clinical Features of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome). *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013;1(6):589-594.

doi:10.1016/j.jaip.2013.08.003

52. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15071. doi:10.1038/nrdp.2015.71

53. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):1-18. doi:10.1097/MD.0b013e3182060469

54. Davies EG. Immunodeficiency in DiGeorge Syndrome and Options for Treating Cases with Complete Athymia. *Front Immunol*. 2013;4:322.

doi:10.3389/fimmu.2013.00322

55. Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet*. 2015;8:123-132. doi:10.2147/TACG.S82105

56. Framme JL, Lundqvist C, Lundell AC, et al. Long-Term Follow-Up of Newborns with 22q11 Deletion Syndrome and Low TRECs. *J Clin Immunol*. 2022;42(3):618-633. doi:10.1007/s10875-021-01201-5

57. Ефимова ИЮ, Мухина АА, Балинова НВ, et al. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния как способ выявления синдромальных форм патологии новорожденных: клинический случай синдрома 22q11.2DS. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022;21(4):158-162.

58. Mustillo PJ, Sullivan KE, Chinn IK, et al. Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development. *J Clin Immunol*. 2023;43(2):247-270. doi:10.1007/s10875-022-01418-y
59. Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD, et al. Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet*. 2006;78(2):303-314. doi:10.1086/500273
60. Lalani SR, Safiullah AM, Molinari LM, Fernbach SD, Martin DM, Belmont JW. SEMA3E mutation in a patient with CHARGE syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(7):e94. doi:10.1136/jmg.2003.017640
61. Wong MT, Schölvinck EH, Lambeck AJ, van Ravenswaaij-Arts CM. CHARGE syndrome: a review of the immunological aspects. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(11):1451-1459. doi:10.1038/ejhg.2015.7
62. Gennery AR, Slatter MA, Rice J, et al. Mutations in CHD7 in patients with CHARGE syndrome cause T-B + natural killer cell + severe combined immune deficiency and may cause Omenn-like syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2008;153(1):75-80. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03681.x
63. Favier R, Akshoomoff N, Mattson S, Grossfeld P. Jacobsen syndrome: Advances in our knowledge of phenotype and genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169(3):239-250. doi:10.1002/ajmg.c.31448
64. Hart A, Melet F, Grossfeld P, et al. Fli-1 is required for murine vascular and megakaryocytic development and is hemizygotously deleted in patients with thrombocytopenia. *Immunity*. 2000;13(2):167-177. doi:10.1016/s1074-7613(00)00017-0
65. Trachsel T, Prader S, Steindl K, Pachlopnik Schmid J. Case report: ETS1 gene deletion associated with a low number of recent thymic emigrants in three patients with Jacobsen syndrome. *Front Immunol*. 2022;13:867206. doi:10.3389/fimmu.2022.867206
66. Dalm VASH, Driessen GJA, Barendregt BH, van Hagen PM, van der Burg M. The 11q Terminal Deletion Disorder Jacobsen Syndrome is a Syndromic Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2015;35(8):761-768. doi:10.1007/s10875-015-0211-z
67. Gottlieb S, Driscoll DA, Punnett HH, Sellinger B, Emanuel BS, Budarf ML.



- Characterization of 10p deletions suggests two nonoverlapping regions contribute to the DiGeorge syndrome phenotype. *Am J Hum Genet.* 1998;62(2):495-498. doi:10.1086/301718
68. Schuffenhauer S, Lichtner P, Peykar-Derakhshandeh P, et al. Deletion mapping on chromosome 10p and definition of a critical region for the second DiGeorge syndrome locus (DGS2). *Eur J Hum Genet.* 1998;6(3):213-225. doi:10.1038/sj.ejhg.5200183
69. Collins C, Sharpe E, Silber A, Kulke S, Hsieh EWY. Congenital Athymia: Genetic Etiologies, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *J Clin Immunol.* 2021;41(5):881-895. doi:10.1007/s10875-021-01059-7
70. Torres S, Marzullo M. FOXP1 Gene Considerations in Severe Combined Immunodeficiency Treatment in Children. *Cureus.* 2022;14(11):e32040. doi:10.7759/cureus.32040
71. Romano R, Palamaro L, Fusco A, et al. FOXP1: A Master Regulator Gene of Thymic Epithelial Development Program. *Front Immunol.* 2013;4. doi:10.3389/fimmu.2013.00187
72. Bosticardo M, Yamazaki Y, Cowan J, et al. Heterozygous FOXP1 Variants Cause Low TRECs and Severe T Cell Lymphopenia, Revealing a Crucial Role of FOXP1 in Supporting Early Thymopoiesis. *Am J Hum Genet.* 2019;105(3):549-561. doi:10.1016/j.ajhg.2019.07.014
73. Yamazaki Y, Urrutia R, Franco LM, et al. PAX1 is essential for development and function of the human thymus. *Sci Immunol.* 2020;5(44):eaax1036. doi:10.1126/sciimmunol.aax1036
74. Zweier C, Sticht H, Aydin-Yaylagül I, Campbell CE, Rauch A. Human TBX1 missense mutations cause gain of function resulting in the same phenotype as 22q11.2 deletions. *Am J Hum Genet.* 2007;80(3):510-517. doi:10.1086/511993
75. Мухина АА и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации. *Педиатрия.* 2020;99(2):16-32.
76. Laberko A, Sultanova E, Gutovskaya E, et al. Treosulfan-Based Conditioning Regimen in Haematopoietic Stem Cell Transplantation with TCR  $\alpha\beta$ /CD19 Depletion in Nijmegen Breakage Syndrome. *J Clin Immunol.* 2020;40(6):861-871. doi:10.1007/s10875-020-00811-9

77. Wolska-Kusnierz B, Pastorczak A, Fendler W, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Positively Affects the Natural History of Cancer in Nijmegen Breakage Syndrome. *Clin Cancer Res.* 2021;27(2):575-584. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-2574
78. van Os NJH, Haaxma CA, van der Flier M, et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(7):680-689. doi:10.1111/dmcn.13424
79. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:159. doi:10.1186/s13023-016-0543-7
80. Varon R, Vissinga C, Platzer M, et al. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell.* 1998;93(3):467-476. doi:10.1016/s0092-8674(00)81174-5
81. Drábek J, Hajdúch M, Gojová L, Weigl E, Mihál V. Frequency of 657del(5) mutation of the NBS1 gene in the Czech population by polymerase chain reaction with sequence specific primers. *Cancer Genet Cytogenet.* 2002;138(2):157-159. doi:10.1016/s0165-4608(02)00594-0
82. Родина ЮА, Терещенко, Г.Р., Абрамов ДС, Щербина А.Ю. Подходы к диагностике и терапии интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. *Педиатрия.* 2018;97(5):130-140. doi:10.24110/0031-403X-2018-97-5-130-140
83. Buchbinder D, Hauck F, Albert MH, et al. Rubella Virus-Associated Cutaneous Granulomatous Disease: a Unique Complication in Immune-Deficient Patients, Not Limited to DNA Repair Disorders. *J Clin Immunol.* 2019;39(1):81-89. doi:10.1007/s10875-018-0581-0
84. Дерипапа ЕВ, Родина ЮА, Лаберко АЛ, et al. Синдром ниймеген у детей: клинично-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии. *Педиатрия Журнал им Г Н Сперанского.* 2018;97(4):116-124.
85. Wolska-Kuśnierz B, Gregorek H, Chrzanowska K, et al. Nijmegen Breakage Syndrome: Clinical and Immunological Features, Long-Term Outcome and Treatment Options - a Retrospective Analysis. *J Clin Immunol.* 2015;35(6):538-549. doi:10.1007/s10875-015-0186-9

86. Teive HAG, Moro A, Moscovich M, et al. Ataxia-telangiectasia — A historical review and a proposal for a new designation: ATM syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015;355(1):3-6. doi:10.1016/j.jns.2015.05.022
87. Swift M, Morrell D, Cromartie E, Chamberlin AR, Skolnick MH, Bishop DT. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet*. 1986;39(5):573-583.
88. Gatti RA, Berkel I, Boder E, et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature*. 1988;336(6199):577-580. doi:10.1038/336577a0
89. Slack J, Albert MH, Balashov D, et al. Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):322-328.e10. doi:10.1016/j.jaci.2017.02.036
90. Petley E, Yule A, Alexander S, Ojha S, Whitehouse WP. The natural history of ataxia-telangiectasia (A-T): A systematic review. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264177. doi:10.1371/journal.pone.0264177
91. Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agammaglobulinemia: from X-linked to Autosomal Forms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(1):22-35. doi:10.1007/s12016-021-08870-5
92. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol*. 2002;104(3):221-230. doi:10.1006/clim.2002.5241
93. Bearden D, Collett M, Quan PL, Costa-Carvalho BT, Sullivan KE. Enteroviruses in X-Linked Agammaglobulinemia: Update on Epidemiology and Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1059-1065. doi:10.1016/j.jaip.2015.12.015
94. Sweinberg SK, Wodell RA, Grodofsky MP, Greene JM, Conley ME. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88(1):96-104. doi:10.1016/0091-6749(91)90306-9
95. Palazzi C, D'Amico E, Cacciatore P, Pennese E, Petricca A, Olivieri I. Juvenile onset psoriatic arthritis in a patient with X-linked agammaglobulinemia (Bruton's disease). *Scand J Rheumatol*. 2003;32(5):309-311.

doi:10.1080/03009740310003965

96. Ballou M. Optimizing immunoglobulin treatment for patients with primary immunodeficiency disease to prevent pneumonia and infection incidence: review of the current data. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(6 Suppl):S2-5. doi:10.1016/j.anai.2013.06.013
97. Kanegane H, Futatani T, Wang Y, et al. Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(6):1012-1020. doi:10.1067/mai.2001.120133
98. Мухина А.А., Абрамова И., Кузьменко Н. Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с первичными иммунодефицитами в РФ. 2021;19(4 (приложение)):18-29.
99. Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, et al. TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *J Clin Immunol.* 2022;42(8):1696-1707. doi:10.1007/s10875-022-01335-0
100. ESID 2022 Abstracts Book - ESID 2022. Accessed February 10, 2023. <https://esidmeeting.org/esid-2022-abstracts-book/>
101. Amatuni GS, Sciortino S, Currier RJ, Naides SJ, Church JA, Puck JM. Reference intervals for lymphocyte subsets in preterm and term neonates without immune defects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019;144(6):1674-1683. doi:10.1016/j.jaci.2019.05.038
102. Remaschi G, Ricci S, Cortimiglia M, et al. TREC and KREC in very preterm infants: reference values and effects of maternal and neonatal factors. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2021;34(23):3946-3951. doi:10.1080/14767058.2019.1702951
103. Rechavi E, Lev A, Simon AJ, et al. First Year of Israeli Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency—Clinical Achievements and Insights. *Front Immunol.* 2017;8:1448. doi:10.3389/fimmu.2017.01448
104. Приказ Минздрава РФ от 21.04.2022 N 274Н — Редакция от 21.04.2022 — Контур.Норматив. Accessed February 10, 2023. <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-21042022-n-274n-ob-utverzhenii/>

105. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27 декабря 2022 г. № 808н “Об утверждении перечней федеральных государственных медицинских организаций и государственных медицинских организаций, относящихся к ведению субъектов Российской Федерации, осуществляющих расширенный неонатальный скрининг, а также осуществляющих проведение подтверждающей биохимической, и (или) молекулярно-генетической, и (или) молекулярно-цитогенетической диагностики, и прикрепленных к ним субъектов Российской Федерации.” Accessed February 14, 2023.

<http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405966317/>

106. Признаки ПИД — НАЭПИД. Accessed February 10, 2023.

<https://noepid.ru/patients/pid-signs/>

107. Finfer S, Venkatesh B, Hotchkiss RS, Sasson SC. Lymphopenia in sepsis—acquired immunodeficiency? *Immunol Cell Biol*. Published online December 5, 2022. doi:10.1111/imcb.12611

108. Hazenberg MD, Verschuren MC, Hamann D, Miedema F, Dongen JJ. T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation. *J Mol Med*. 2001;79(11):631-640. doi:10.1007/s001090100271

