

Итоги первого года расширенного неонатального скрининга на первичные иммунодефициты в Краснодарском крае

Матулевич С.А., Псеуш С.Ю., Лашевич П.Д., Зинченко Л.В., Сенькина М.В., Бровко Е.А.

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского»
Министерства здравоохранения Краснодарского края
350000, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

Цель: оценить результаты первого года неонатального скрининга на первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) в Краснодарском крае и выявить факторы, влияющие на уровень анализируемых показателей.

Методы. В Краснодарском крае проведен скрининг 47073 новорожденных на ПИДС методом ПЦР в режиме реального времени за период с 16.02.2023 по 31.12.2023. Доля обследованных новорожденных составила 99,5% от общего числа родившихся за отчетный период в регионе. Рассчитаны средние уровни TREC и KREC у детей разного гестационного возраста, выявлены зависимости между данными показателями с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

Результаты. В результате обследования 4-х групп детей разного гестационного возраста, согласно классификации ВОЗ, выявлена значимая ассоциативная связь количества TREC и KREC в крови ребенка со сроком гестации. За период проведения расширенного неонатального скрининга выявлено 102 новорожденных группы риска по ПИДС, из них в ФГБНУ МГНЦ доставлено 93 образца. Подтверждение сниженного уровня TREC/KREC получено у 17 детей. При этом первичный иммунодефицит, как основной диагноз не установлен ни одному пациенту. ПИДС в качестве сопутствующего диагноза поставлен двум детям с хромосомной патологией. Два ребенка находятся на диспансерном учете у иммунолога в связи с отклонениями по результатам ИФТ, но с нормальным количеством TREC/KREC после ретеста.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют, что неонатальный скрининг на ПИДС методом ПЦР в режиме реального является эффективным элементом клинической практики, позволяющим своевременно выявлять наследственные заболевания, что, в свою очередь, ускоряет назначение патогенетической терапии, снижая уровень инвалидизации и смертности среди новорожденных.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, расширенный неонатальный скрининг, ПЦР в режиме реального времени.

Для цитирования: Матулевич С.А., Псеуш С.Ю., Лашевич П.Д., Зинченко Л.В., Сенькина М.В., Бровко Е.А. Итоги первого года расширенного неонатального скрининга на первичные иммунодефициты в Краснодарском крае. *Медицинская генетика* 2024; 23(5): 31-40.

Автор для корреспонденции: Матулевич Светлана Алексеевна; e-mail: kubanmgk@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 12.05.2024

Newborn screening for severe combine immunodeficiency: first year results in Krasnodar region

Matulevich S.A., Pseush S.Y., Lashevich P.D., Zinchenko L.V., Senkina M.V., Brovko E.A.

Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1
167, 1 Maya st., Krasnodar, 350000 Russian Federation

Aim. Assessment of the results of the first year of neonatal screening for SCID in Krasnodar region and identification of factors affecting the level of analyzed indicators

Methods. During the first year, 47073 infants were screened for SCID in Krasnodar region, using real-time PCR to quantitate T-cell receptor excision circles (TRECs) and kappa-deleting recombination excision circle (KREC). The average levels of TREC and KREC in children of different gestational ages were calculated, and relationships between these indicators were identified using the Kruskal-Wallis test.

Results. According to the results of the study, 4 groups of children of different gestational age were analyzed, according to the WHO classification: the most significant associative relationship between the amount of TREC and KREC in the blood of a child with gestation period was revealed. During the period of the screening 102 newborns of the PIDS-risk group, 93 samples were delivered to the Medical and Genetic Research Center, Moscow. Confirmation of reduced TREC/KREC levels was received for 17 children. At the same time, primary immunodeficiency, as the main diagnosis, has not been established in any patient. Two children with chromosomal pathology were diagnosed with PIDS as a concomitant diagnosis. Two children are on the dispensary register with an immunologist due to deviations in the results of immunophenotyping but with a normal amount of TREC / KREC after retest.

Conclusion. The results obtained demonstrate that neonatal screening for PIDS using real-time PCR is an effective element of clinical practice, allowing timely detection of hereditary diseases, which, in turn, accelerates the prescription of pathogenetic therapy, reducing the level of disability and mortality among newborns.

Keywords: severe combined immunodeficiency, newborn screening, real time PCR.

For citation: Matulevich S.A., Pseush S.Y., Lashevich P.D., Zinchenko L.V., Senkina M.V., Brovko E.A. Newborn screening for severe combine immunodeficiency: first year results in Krasnodar region. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(5): 31-40. (In Russian).

Corresponding author: Svetlana A. Matulevich; **e-mail:** kubanmgk@mail.ru

Funding. The research was carried out within the state of the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation.

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

Accepted: 12.05.2024

Введение

В последние годы ученые и исследователи из разных стран уделяют особое внимание проблемам неонатального скрининга на первичные иммунодефицитные заболевания или синдром первичного иммунодефицита (ПИДС/PIDS), что связано с неуклонным ростом заболеваемости этой патологией и необходимостью ее ранней диагностики [1]. ПИДС представляют собой гетерогенную группу врожденных нарушений иммунитета, большинство из которых проявляется в младенчестве и раннем детском возрасте и приводит к высокой заболеваемости и смертности [2-4]. Они характеризуются различными сочетаниями рецидивирующих тяжелых инфекций, развитием аутоиммунных и лимфопролиферативных синдромов, гранулематозного процесса и злокачественных новообразований [1]. На сегодняшний день идентифицировано 485 фенотипов ПИДС, которые связаны с 344 различными генными дефектами [5].

В настоящее время существуют методы лечения, позволяющие повысить качество и продолжительность жизни пациентов с ПИДС: трансплантация гемопоэтических клеток, заместительная терапия иммуноглобулинами, антибактериальная и противогрибковая терапия [6]. Так как ПИДС клинически после рождения у детей не проявляются, их диагностика у новорожденных значительно затруднена. Единственным способом ранней детекции ПИДС является определение уровня эксцизионных кольцевых молекул Т-клеточного рецептора (ТРЕС) и рекомбинационных колец каппа-делеционного элемента (КРЕС), особенностью которых является их стабильность и нерепликативность. Благодаря этому данные молекулы могут использоваться в диагностике состояния иммунной системы [7].

Для ранней диагностики ПИДС в Российской Федерации был организован неонатальный скрининг, стартовавший с 1 января 2023 года и направленный на детекцию у новорожденных уровней ТРЕС и КРЕС. Подобные программы введены в разных странах в раз-

ные годы [8-11]. Пилотная программа неонатального скрининга ПИДС впервые была апробирована в 2008 г. в США в штате Висконсин и к августу 2014 года охватила 3 030 083 новорожденных [12]. В результате было выявлено 52 случая ПИДС и установлена истинная частота ПИДС, которая составила 1:58 000 вместо предполагаемой 1:100 000 [12].

Определение уровня ТРЕС эффективно для выявления типичных ПИДС, патогенез которых связан с мутациями в генах *IL2RG*, *IL7RA*, *ADA*, *RAG1*, *JAK3*, *DCLRE1C*, *RAG2*, *CD3D*, *TTC7A*, тетрасомией длинного плеча хромосомы 12, *RMRP*, *DCLRE1C* [1]. Подсчет концентрации КРЕС в крови позволяет выявить дефекты В-клеточного звена: синдром Неймегена, X-сцепленную агаммаглобулинемию [6]. По данным Европейского общества иммунодефицитов, частота ПИДС варьирует в разных странах: в Великобритании – 1:38 000, в Нидерландах – 1:25 000, в Швейцарии – 1:12 500, а в Швеции достигает 1:10 000 [13,14].

В Российской Федерации распространенность Т- и В-клеточного иммунодефицита составила 1:14 493 новорожденных. При этом распространенность наиболее тяжелой формы – тяжелого комбинированного иммунодефицита – составила 1:28 986 новорожденных (95% ДИ: 1:14 084–71 428) [15].

Методы

За период исследования с 16.02.2023 по 31.12.2023 было обследовано 47 073 новорожденных, родившихся на территории Краснодарского края. Забор капиллярной крови производился на 2-й день жизни у доношенных новорожденных и на 7-е сутки у недоношенных детей. Биоматериал наносился на фильтровальные карты 903 Wallac Russia CE Card (GE Healthcare Bio-Sciences Corp, USA). Из полученных бланков выбивалось 3 диска диаметром 3,2 мм с помощью автоматического пробойника Panthera-Puncher™ 9 (Perkin-Elmer, Massachusetts USA).

Выделение ДНК производили методом сорбции на магнитных частицах на автоматической станции выделения Auto Pure-96 (China) с использованием наборов ПРОБА-МЧ-СП DWP (Россия), а также «ТК-SMA», Россия.

Определение уровня TREC и KREC производилось с применением количественной мультиплексной ПЦР в режиме реального времени (Real-time PCR) с использованием двух наборов: «НеоСкрин SMA/TREC/KREC» (Россия) и «ТК-SMA» (Россия). Детекция производилась на амплификаторе DT-Prime (Россия).

Подтверждающая диагностика детей из группы риска методом NGS (полноэкзомное секвенирование) проводилась в ФГБНУ МГНЦ (г. Москва). Выявление хромосомной патологии проводилось в НИИ ККБ №1 им. проф. Очаповского С.В. (г. Краснодар) путем кариотипирования и FISH-диагностики.

В настоящее время в РФ пороговые значения TREC и KREC определены как 100 копий на 10^5 клеток [16].

Новорожденные с количеством TREC и KREC ниже пороговых значений были отнесены в группу риска. Образцы крови детей, попавших в группу риска по результатам диагностики центра 3А, отправлялись в референсный центр 3Б согласно следующему алгоритму (рис. 1).

Статистический анализ проводился с использованием языка программирования R. В связи с распределением данных, отличным от нормального (критерий Шапиро-Уилка), данные представлены в виде медианы с межквартильным размахом (Me (Q1;Q3)). Сравнение трех и более групп проведено с использованием теста Краскела-Уоллиса, статистически значимыми считались значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего обследовано 47 073 ребенка, среди которых девочек насчитывалось 22 771 (48%), мальчиков – 24 252 (51%), новорожденных с неизвестным полом – 4 (<0,1%), у 46 детей (0,01%) в направлениях на проведение расширенного неонатального скрининга пол не был указан (табл. 1).

Большая часть детей родилась в срок (39 недель) и в среднем имела вес 3400 граммов. Усредненные показатели исследуемых TREC и KREC составили 1211 и 1073 копий на 10^5 клеток соответственно.

Согласно классификации ВОЗ, дети были распределены на 4 группы в соответствии с гестационным возрастом: доношенными считались дети, рожденные в срок 38 недель и более, умеренно недоношенными – младенцы, рожденные в 32–37 недель, глубоко недоношенными – в 28–32 недели и экстремально недоношенными – ранее 27 недель [17]. Группа доношенных детей составила 42485, умеренно недоношенных – 4099, глубоко недоношенных – 249 и экстремально недоношенных – 103 (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика обследованных новорожденных.

Table 1. Characteristics of the examined newborns.

Показатель	N= 47 073 ¹
Срок гестации	39,00 (38,00; 40,00)
Вес, г	3400 (3080; 3700)
Пол	
девочка	22 771 (48%)
интерсекс	4 (<0,1%)
мальчик	24 252(51%)
пол не указан	46 (0,01%)
TREC	1211 (764; 1869)
KREC	1073 (686; 1632)

¹Median (IQR); n(%)

Таблица 2. Уровень TREC и KREC у детей разного гестационного возраста.

Table 2. TREC and KREC levels in children of different gestational ages.

Показатель	Экстремально недоношенные, N = 103	Глубоко недоношенные, N = 249	Умеренно недоношенные, N = 4 099	доношенные, N=42 485	p-value
Вес, г	880 (725; 1045)	1400 (1170; 1650)	2740 (2380; 3080)	3440 (3150; 3740)	<0,001
TREC, на 10^5 клеток	434 (233; 1053)	1118 (741; 1747)	1367 (861; 2122)	1197 (758; 1857)	<0,001
KREC, на 10^5 клеток	993 (652; 1419)	1163 (754; 1837)	1245 (818; 1926)	1050 (677; 1606)	<0,001

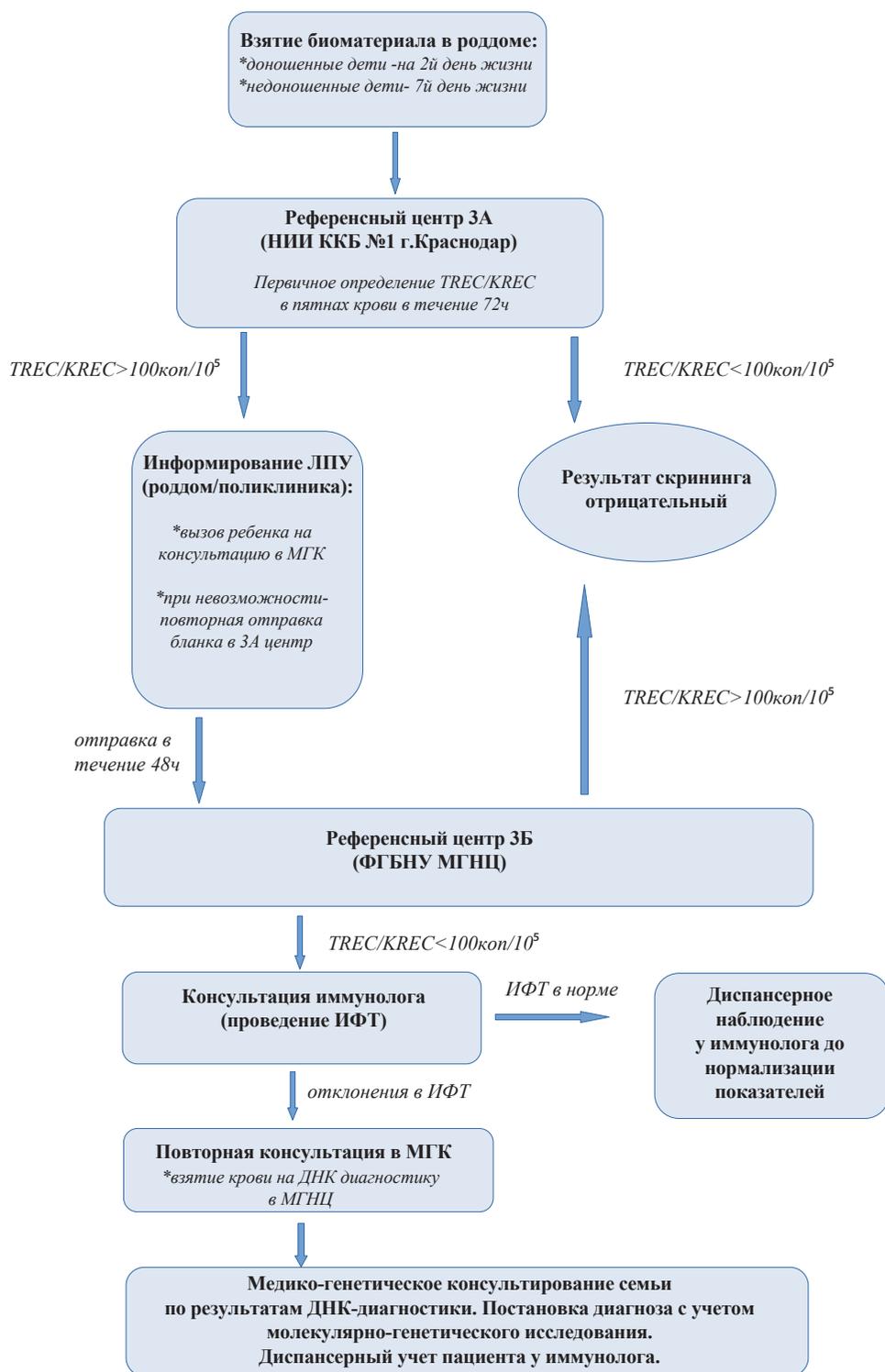


Рис. 1. Алгоритм маршрутизации образцов и информации.

Fig. 1. Algorithm for routing samples and information.

Дети разного гестационного возраста характеризовались различными уровнями TREC и KREC, а также различались по весу. Так, наименьшие показатели были отмечены у детей, родившихся ранее 28 недель. Такие младенцы весили в среднем 880 граммов, а уровень TREC и KREC у них соответствовал 434 и 993 копиям на 10^5 клеток соответственно. С возрастанием срока гестации вес детей и уровни TREC и KREC также возрастали ($p < 0,001$). Стоит отметить, что в группе экстремально недоношенных детей уровень TREC был значительно ниже количества копий KREC, что было

не характерно для новорожденных других групп. Подобные изменения в количестве TREC могут быть ассоциированы с периодами созревания Т-клеток, что подтверждается результатами других исследователей [7,18].

Для более детального анализа уровней TREC и KREC нами были сопоставлены данные о количестве молекул и гестационном возрасте детей, вошедших в исследование (рис. 2-5).

На рис. 2 и 3 демонстрируется очевидная взаимосвязь уровня эксцизионных колец Т-клеточного рецептора с гестационным возрастом новорожденного.

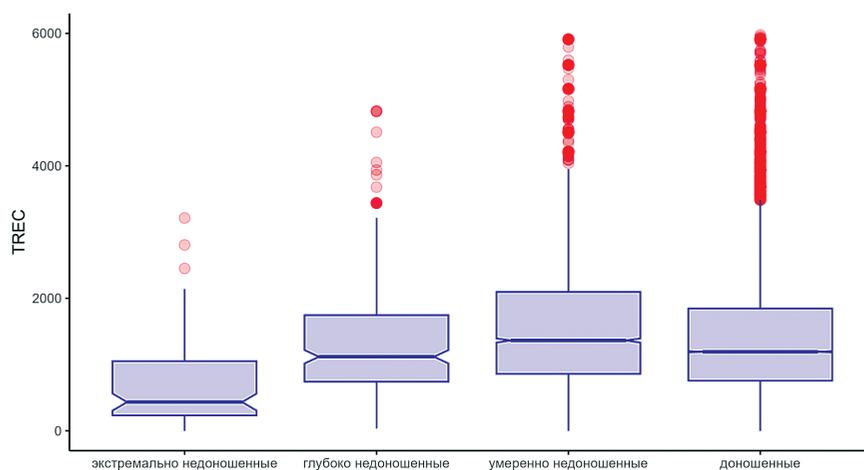


Рис. 2. Уровни TREC в группах детей различной степени доношенности.

Fig. 2. TREC levels in groups of children at different stages of term.

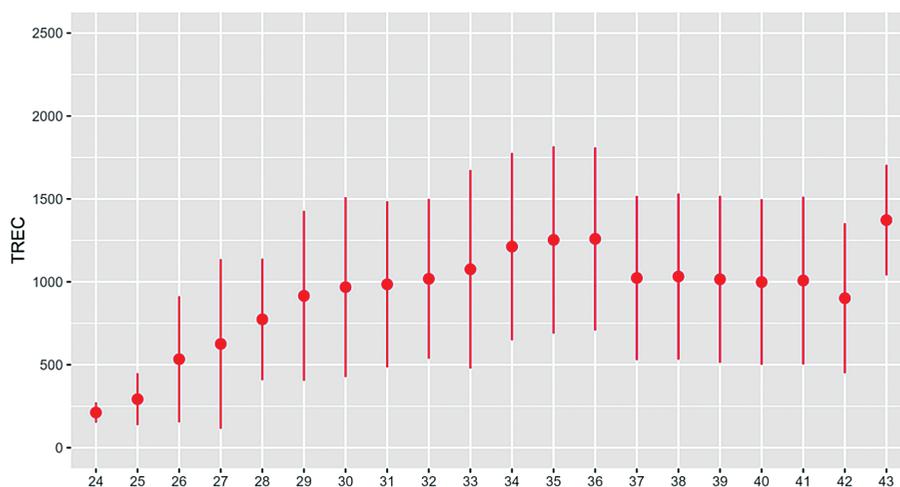


Рис. 3. Уровень TREC у детей разного гестационного возраста.

Fig. 3. TREC levels in children of different gestational ages.

Из рис. 3 видно, что данный показатель резко возрастает в период с 24 по 30 неделю беременности, а затем колеблется в диапазоне от 1000 до 1250 копий на 10^5 клеток. При этом в сравнении с уровнем KREC значения TREC более низкие. Такие результаты обусловлены более поздним периодом созревания Т-клеточного звена иммунитета по сравнению с созреванием В-клеток. При этом резкое увеличение количества TREC у детей

с 24 по 30 неделю гестации также ассоциировано с критическим кульминационным периодом в развитии тимуса у новорожденных [19,20].

Подобный анализ данных о количестве копий KREC дал другие результаты (рис. 4, 5).

Из представленных данных можно сделать вывод, что тенденция к возрастанию уровня KREC с увеличением гестационного возраста наблюдается в большей

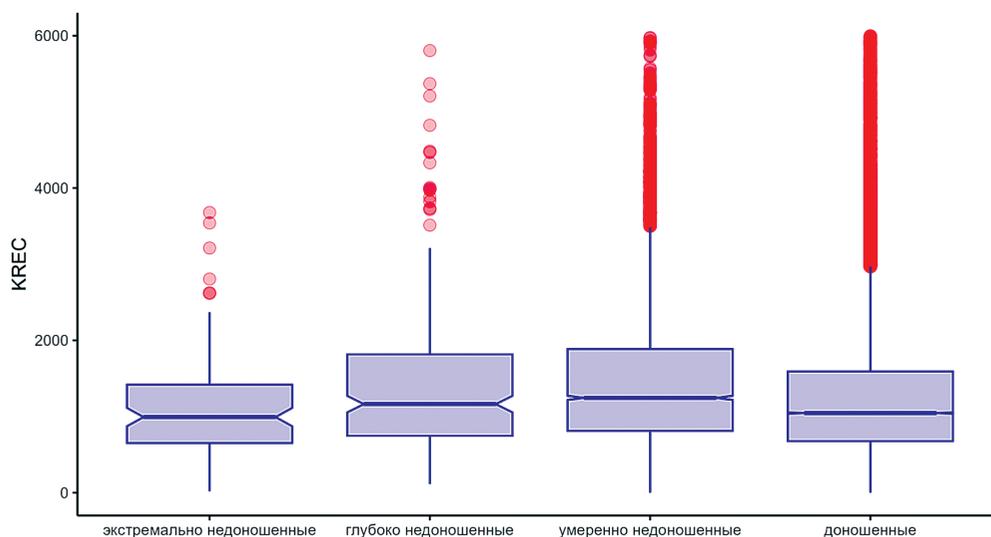


Рис. 4. Уровни KREC в группах детей различной степени доношенности.

Fig. 4. KREC levels in groups of children at different stages of term.

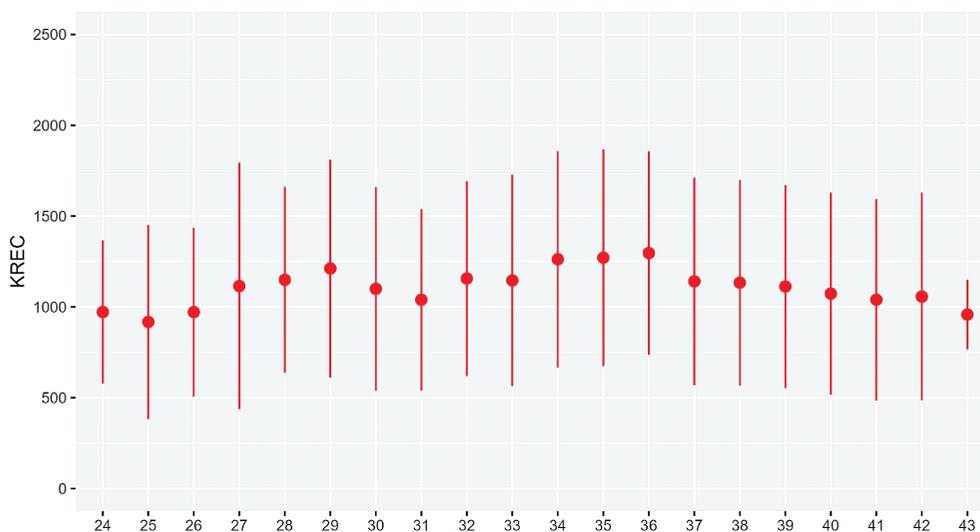


Рис. 5. Уровень KREC у детей разного гестационного возраста.

Fig. 5. KREC levels in children of different gestational ages.

степени до 28 недели гестации. При этом средние значения колеблются в диапазоне от 1000 до 1200 копий на 10^5 клеток. Подобные результаты могут быть обусловлены особенностями созревания В-лимфоцитов. Известно, что экспрессия пре-В-лимфоцитами иммуноглобулинов детектируется уже на 8 неделе беременности. Это свидетельствует о раннем начале высокоэффективного функционирования этого звена иммунитета, что может являться причиной отсутствия зависимости между уровнем KREC и гестационным возрастом ребенка [21,22].

Согласно алгоритму расширенного неонатального скрининга вторым этапом является формирование группы риска по данным показателям и отправка образцов на подтверждающую диагностику в ФГБНУ МГНЦ. В центре 3А (НИИ-ККБ1) было выявлено 102 новорожденных различного гестационного возраста и веса с количеством TREC/KREC < 100 копий на 10^5 клеток (табл. 3). Среди детей группы риска центра 3А к группе недоношенных относилось 32 ребенка (31,4%).

Низкие значения TREC в центре 3А имели 28 новорожденных. В среднем уровень TREC составлял 62,5 копий на 10^5 клеток. В двух случаях были зафиксированы недетектируемые значения TREC, причем в одном случае ребенок был экстремально недоношенным (26 недель), во втором новорожденный родился в срок (39 недель) и имел низкие показатели TREC по итогам подтверждающей диагностики в центре 3Б. Сниженные значения KREC были отмечены у 66 пациентов. В среднем уровень данного показателя оказался равным 68,0 копиям на 10^5 клеток. Минимальные значения диагностировались у экстремально недоношенного ребенка (22 недели) и составляли 19 копий на 10^5 клеток. Стоит отметить, что отклонения в обоих показателях были зарегистрированы у 8 детей, причем показатели TREC в среднем составляли 56,6(40,3;64,9), KREC – 57,1(66,5;72,2). По сроку гестации все дети

с комплексным снижением показателей относились к группе доношенных.

На подтверждающую диагностику в референсный центр 3Б был отправлен 21 образец по TREC и 64 образца по KREC. 9 образцов по причине смерти детей не были доставлены в ФГБНУ МГНЦ.

По итогам обследования в центре 3Б детей группы риска нами сопоставлены значения TREC и KREC межрегионального и референсного центров. Из 93 бланков, отправленных в референсный центр 3Б, 79 (82,8%) были сняты с учета в связи с нормализовавшимися уровнями TREC/KREC, сниженные TREC отмечены в 8 случаях, сниженные KREC – в 7 случаях. Комплексное снижение TREC и KREC диагностировано у одного пациента. Таким образом, по итогам второго этапа скрининга повторно сниженные показатели были диагностированы у 16 новорожденных (17,2%). Для анализа средних значений образцов, характеризовавшихся сниженными уровнями исследуемых показателей в центрах 3А и 3Б, нами был построен график (рис. 6).

Из рис. 6 видно, что средние значения у детей группы риска в центре 3А выше таковых в центре 3Б. Это может быть связано с ложно-положительными результатами на первом этапе скрининга, связанными с большим количеством детей, родившихся раньше срока. Такие дети характеризуются незрелой иммунной системой, а значения TREC и KREC у них близки к нижней границе нормы. К моменту повторного исследования недоношенных новорожденных (примерно 37 недель) уровни анализируемых показателей восстанавливаются, вследствие чего они не попадают в группу детей с ПИДС [20].

Таким образом, у 102 новорожденных (0,22%) был положительный результат скрининга на ПИДС после первого теста в центре 3А, 31,4% из них родились недоношенными. По результатам последующего повторного тестирования в центре 3Б положительный

Таблица 3. Группа риска по результатам определения TREC/KREC в центрах 3А и 3Б.

Table 3. Risk group according to the results of determining TREC/KREC in 3A and 3B centers.

Показатель	Новорожденные группы риска, центр 3А	TREC/KREC Me(Q1;Q3)	Образцы, отправленные в центр 3Б	Сниженные TREC и KREC(центр 3Б)	Диагноз ПИДС
TREC	28	62,5(46,8;81,7)	21	8	0
KREC	66	68,0(37,1;83,0)	64	7	0
TREC/KREC	8	56,6 (40,3;64,9) 57,1(66,5;72,2)	8	1	0

результат скрининга на ПИДС выявлен у 16 новорожденных (0,03%).

Согласно данным многих исследователей, истинные иммунодефициты, как правило, ассоциированы с недетектируемым или очень низким уровнем TREC и KREC. Так, в работе Nourizadeh M. с соавт. (2018), было продемонстрировано, что у новорожденных при таких формах ПИДС, как комбинированная иммунная недостаточность, X-сцепленная агаммаглобулинемия, а также ПИДС, обусловленный мутациями в генах *JAK3*, *PGM3*, TREC соответствует нулевым значениям, а KREC варьирует в широком диапазоне в зависимости от типа патологии. При этом при количестве TREC более 11 копий на диск и KREC более 6 копий на диск (примерно 45 копий TREC на 10^5 клеток и 25 копий KREC на 10^5 клеток) иммунодефициты наблюдаются в единичных случаях и, как правило, ассоциированы с другими синдромами [11]. Подобная зависимость наблюдается и в проведенном нами исследовании.

Так, двое новорожденных со сниженными KREC по результатам центра 3Б на первом этапе скрининга имели показатели KREC 0 и KREC 37 копий на 10^5 клеток. В процессе исследования полного экзема данных пациентов были выявлены варианты нуклеотидной последовательности с различным уровнем патогенности. Один ребенок был компаунд-гетерозиготой по вариантам в гене *LRBA* (chr4:151518269T>A и chr4:151835277T>A), не явившихся в результа-

те причиной ПИДС (оба варианта обнаружены у отца ребенка, который не имеет клинических проявлений ПИДС и изменений в иммунограмме). Во втором случае были обнаружены две замены в экзоне 3 гена *IGLL1* (chr22:23573372A>C; chr22:23573483G>A) в гетерозиготном состоянии, подлежащих в соответствии с алгоритмом расширенного неонатального скрининга подтверждению методом секвенирования по Сэнгеру. Стоит отметить, что выявленные варианты в гене *IGLL1* ранее описаны и являются, согласно исследованиям, причиной агаммаглобулинемии у пациентов [18].

Снижение уровня TREC/KREC у новорожденных так же встречается и при хромосомной патологии. Так, в результате скрининга нами было выявлено двое детей с трисомией по хромосоме 21.

Становится понятно, что расширенный неонатальный скрининг на ПИДС с использованием TREC/KREC является эффективным способом ранней детекции нарушений иммунологического профиля. Однако установленные в настоящий момент референсные интервалы для исследуемых показателей требуют уточнения с учетом особенностей гестационного возраста новорожденных.

Заключение

По итогам первого года проведения расширенного неонатального скрининга на ПИДС становится яс-

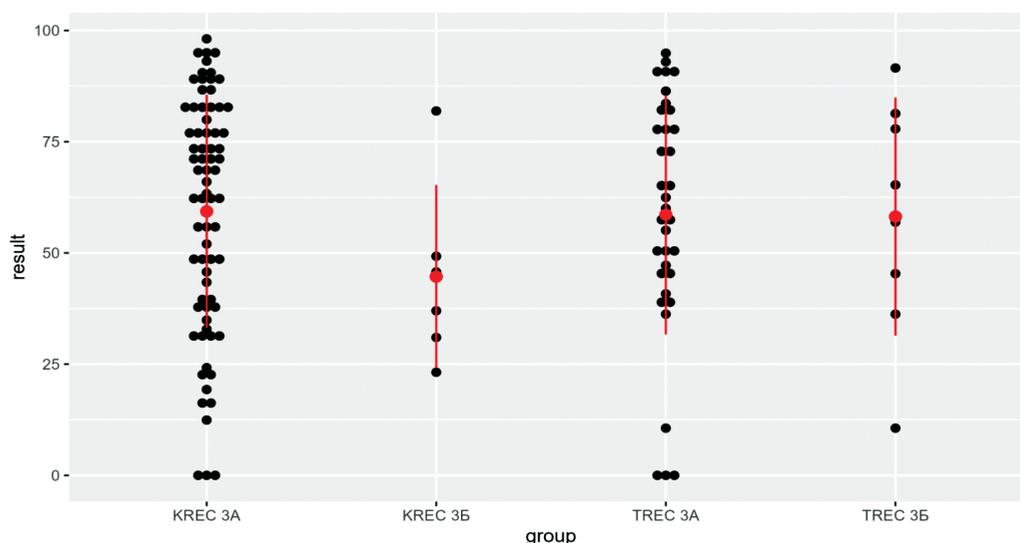


Рис. 6. Группа риска по результатам определения TREC и KREC в центрах 3А и 3Б.

Fig. 6. Risk group based on the results of determining TREC and KREC in 3A and 3B centers.

но, что система скринирования позволяет не только достоверно детектировать снижение TREC и KREC у новорожденных, что способствует своевременной постановке диагноза «первичный иммунодефицит», но и выявить группу детей с другими синдромами, у которых ПИДС является сопутствующим состоянием. В процессе дальнейших исследований следует обращать внимание на факторы, которые могут воздействовать на уровни показателей TREC/KREC, такие как срок гестации, вес и зрелость иммунной системы.

Опыт показывает, что неонатальный скрининг на ПИДС является важным способом своевременной постановки диагноза, позволяющего снизить младенческую смертность и улучшить качество жизни населения за счет слаженной работы медико-генетической консультации и иммунологического звена детских лечебных учреждений, а также провести медико-генетическое консультирование семьи с целью профилактики повторных случаев рождения потомства с выявленной патологией.

Литература

1. Khalturina E.O., Degtyareva N.D., Bairashevskaja A.V. et al. Modern diagnostic capabilities of neonatal screening for primary immunodeficiencies in newborns. *Clin Exp Pediatr*. 2021;63: 504-10.
2. Филипенко М.Л., Румянцев А.Г., Продеус А.П. и др. Скрининг новорожденных на первичные иммунодефициты и группу риска иммунорегуляторных расстройств, требующих диспансерного наблюдения. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98 (3): 49-54.
3. Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Болков М.А. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте. М. 2018;176 с.
4. Yao C., Han X., Zhang Y. et al. Clinical characteristics and genetic profiles of 44 patients with severe combined immunodeficiency (SCID): report from Shanghai, China (2004–2011). *J Clin Immunol*. 2013;33:526–39
5. Bousfiha A., Moundir A., Tangye S.G., et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1508-1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z.
6. Чернышова Е.В., Анастасевич Л.А., Щербина А.Ю. и др. Современные возможности скрининга и диагностики первичных иммунодефицитных состояний в педиатрии. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2016;3:124-128.
7. Currier R., Puck J.M. SCID newborn screening: What we've learned. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147(2): 417–426.
8. Baker M.W., Grossman W.J., Laessig R.H. et al. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:522-527.
9. Rechavi E., Lev A., Simon A.J. et al. First Year of Israeli Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *Clinical Achievements and Insights*. *Front Immunol*. 2017;8:1448.
10. Tesorero R., Janda J., Horster F. et al. A high-throughput newborn screening approach for SCID, SMA, and SCD combining multiplex qPCR and tandem mass spectrometry. *PLoS ONE* 18(3): e0283024
11. 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*. 2018; 88:e12699
12. Kwan A. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014; 312 (7): 729–738.
13. Modell V., Knaus M., Modell F. et al. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. *Immunol. Res*. 2014; 60 (1): 132–144
14. Puck J.M. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: Steps toward implementation. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007; 120: 760–768.
15. Marakhonov A.V., Efimova I.Y., Mukhina A.A. et al. Newborn Screening for Severe T and B Cell Lymphopenia Using TREC/KREC Detection: A Large-Scale Pilot Study of 202,908 Newborns. *J Clin Immunol*. 2024; 44: 93.
16. Неонатальный скрининг: национальное руководство / под ред. С.И. Куцева. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 360с.
17. Классификация преждевременных родов. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
18. Moens L.N., Falk-Sörqvist E., Asplund A.C. et al. Diagnostics of primary immunodeficiency diseases: a sequencing capture approach. *PLoS One*. 2014. 11;9(12):e114901.
19. 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; 37:51–60
20. Дерябина С.С. Роль количественного определения кольцевых участков ДНК Т-клеточного и В-клеточного рецепторов лимфоцитов в оценке функционирования иммунной системы новорожденных и детей первого года жизни. Дис. канд. мед. наук. Екатеринбург. ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2017;177.
21. Черемохин Д.А., Шинвари Х., Дерябина С.С. и др. Анализ уровней TREC и KREC в образцах сухой крови новорожденных разного гестационного возраста и веса. *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. 2022;14(1):101-108.
22. Дерябина С.С., Тузанкина И.А., Шершнева В.Н. Определение нормативных значений TREC и KREC в сухих пятнах крови новорожденных разного срока гестации в Свердловской области. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(1):85-98.

References

1. Khalturina E.O., Degtyareva N.D., Bairashevskaja A.V. et al. Modern diagnostic capabilities of neonatal screening for primary immunodeficiencies in newborns. *Clin Exp Pediatr*. 2021;63: 504-10.
2. Filipenko M.L., Rumiyansev A.G., Prodeus A.P., et al. Skrininng novorozhdennykh na pervichnyye immunodefitsity i gruppu riska immunoregulyatornykh rasstroystv, trebuyushchikh dispansernogo nablyudeniya [Screening of newborns for primary immunodeficiencies and risk groups for immunoregulatory disorders requiring follow up]. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics n.a. G.N. Speransky]. 2019; 98 (3): 49-54. (In Russ.)
3. Tuzankina I.A., Deryabina S.S., Bolkov M.A. Pervichnyye immunodefitsity v rannem vozraste [Primary immunodeficiencies at an early age]. М. 2018;176 p. (In Russ.)
4. Yao C., Han X., Zhang Y. et al. Clinical characteristics and genetic profiles of 44 patients with severe combined immunodeficiency

- (SCID): report from Shanghai, China (2004–2011). *J Clin Immunol.* 2013;33:526–39
5. Bousfiha A., Moundir A., Tangye S.G., et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1508-1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z.
 6. Chernyishova E.V., Anastasevich L.A., Scherbina A.Y., Larin S.S. Sovremennyye vozmozhnosti skrininga i diagnostiki pervichnykh immunodefitsitnykh sostoyaniy v pediatrii [Modern possibilities of screening and diagnosis of primary immunodeficiency in pediatrics]. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo [Pediatrics n.a. G.N. Speransky].* 2016; 95 (3).. 2016;3:124-128. (In Russ.)
 7. Currier R., Puck J.M. SCID newborn screening: What we've learned. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147(2): 417–426.
 8. Baker M.W., Grossman W.J., Laessig R.H. et al. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:522-527.
 9. Rechavi E., Lev A., Simon A.J. et al. First Year of Israeli Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *Clinical Achievements and Insights. Front Immunol.* 2017;8:1448.
 10. Tesorero R., Janda J., Horster F. et al. A high-throughput newborn screening approach for SCID, SMA, and SCD combining multiplex qPCR and tandem mass spectrometry. *PLoS ONE* 18(3): e0283024
 11. 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.* 2018; 88:e12699
 12. Kwan A. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014; 312 (7): 729–738.
 13. Modell V., Knaus M., Modell F. et al. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. *Immunol. Res.* 2014; 60 (1): 132–144
 14. Puck J.M. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: Steps toward implementation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 760–768.
 15. Marakhonov A.V., Efimova I.Y., Mukhina A.A. et al. Newborn Screening for Severe T and B Cell Lymphopenia Using TREC/KREC Detection: A Large-Scale Pilot Study of 202,908 Newborns. *J Clin Immunol.* 2024; 44: 93.
 16. Neonatal'nyy skrining:natsional'noye rukovodstvo / pod red.S.I.Kutseva.— Moskva: GEOTAR-Media [Neonatal screening: national guidelines / edited by S.I. Kutsev. — Moscow: GEOTAR-Media], 2023.— 360p. (In Russ.)
 17. Classification of premature birth. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
 18. Moens L.N., Falk-Sörqvist E., Asplund A.C. et al. Diagnostics of primary immunodeficiency diseases: a sequencing capture approach. *PLoS One.* 2014. 11;9(12):e114901.
 19. 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; 37:51–60
 20. Deryabina S.S. Rol' kolichestvennogo opredeleniya kol'tsevykh uchastkov DNK T-kletochnogo i V-kletochnogo retseptorov limfotsitov v otsenke funktsionirovaniya immunnoy sistemy novorozhdennykh i detey pervogo goda zhizni. Dis. kandidata meditsinskikh nauk [The role of quantitative determination of circular DNA sections of T-cell and B-cell receptors of lymphocytes in assessing the functioning of the immune system of newborns and children of the first year of life. Dis. candidate of medical sciences]. Ekaterinburg. 2017;177p. (In Russ.)
 21. Cheremokhin D.A., Shinwari K., Deryabina S.S., Bolkov M.A., Tuzankina I.A., Kudlay D.A. Analiz urovney TRES i KREC v obraztsakh sukhoy krovi novorozhdennykh raznogo gestatsionnogo vozrasta i vesa [Analysis of the TREC and KREC Levels in the Dried Blood Spots of Healthy Newborns with Different Gestational Ages and Weights]. *Acta Naturae (russkoyazychnaya versiya) [Acta Naturae].* 2022; 14(1):101-108. doi: 10.32607/actanaturae.11501. (In Russ.)
 22. Deryabina S.S., Tuzankina I.A., Shershnev V.N. Opredeleniye normativnykh znacheniy TREC i KREC v sukhikh pyatnakh krovi novorozhdennykh raznogo sroka gestatsii v Sverdlovskoy oblasti [Determination of reference values for TREC and KREC in dry blood spots of newborns from different gestation ages in Sverdlovsk region]. *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology (Russia)].* 2018;20(1):85-98. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-1-85-98>