

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ И ИХ РАННЕГО ОБНАРУЖЕНИЯ

Корсунский И.А.<sup>1</sup>, Гордукова М.А.<sup>1</sup>, Козлов И.Г.<sup>3,4</sup>, Продеус А.П.<sup>1,3,4</sup>,  
Корсунский А.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Детская городская больница № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Федеральный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

**Резюме.** Неонатальный скрининг первичных иммунодефицитных состояний делает возможным раннее обнаружение тяжелых и среднетяжелых поражений иммунной системы, а эффективность современных протоколов лечения этой группы заболеваний несомненна. Результаты нескольких запущенных в последние годы скрининговых программ показывают высокую чувствительность и специфичность скрининга, высокую выживаемость пациентов, что, в свою очередь, доказывает необходимость введения первичных иммунодефицитных состояний в программу неонатального скрининга России.

**Ключевые слова:** ПИД, ТКИН, неонатальный скрининг, TREC, KREC

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES (PID) AND EARLY DIAGNOSIS OPTIONS

Korsunskiy I.A.<sup>a</sup>, Gordukova M.A.<sup>a</sup>, Kozlov I.G.<sup>c,d</sup>, Prodeus A.P.<sup>a,c,d</sup>,  
Korsunskiy A.A.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Moscow City Pediatric G. Speransky Clinical Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> The First Moscow I. Sechenov Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> Federal D. Rogachev Research and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>d</sup> Russian National Research N.I. Pirogov Medical University, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Neonatal screening for primary immunodeficiencies (PID) provides a unique opportunity for early detection of moderate to severe immune disorders. Thus, the patients could be provided with best available

### Адрес для переписки:

Корсунский Илья Анатольевич  
ГБУЗ «Детская городская больница № 9 имени  
Г.Н. Сперанского ДЗМ»  
123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, 29.  
Тел.: 8 (903) 571-77-85.  
E-mail: iliakors@gmail.com

### Address for correspondence:

Korsunskiy Ilya A.  
Moscow City Pediatric G. Speransky Clinical Hospital No. 9  
123317, Russian Federation, Moscow, Shmitovskiy proezd, 29.  
Phone: 7 (903) 571-77-85.  
E-mail: iliakors@gmail.com

### Образец цитирования:

И.А. Корсунский, М.А. Гордукова, Д.Б. Мунблит,  
И.Г. Козлов, А.П. Продеус, А.А. Корсунский  
«Клинические и эпидемиологические аспекты  
первичных иммунодефицитных состояний и их раннего  
обнаружения» // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19,  
№ 5. С. 505-512. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-505-512  
© Корсунский И.А. и соавт., 2017

### For citation:

I.A. Korsunskiy, M.A. Gordukova, D.B. Munblit, I.G. Kozlov,  
A.P. Prodeus, A.A. Korsunskiy "Clinical and epidemiological  
aspects of Primary Immunodeficiency Diseases (PID) and  
early diagnosis options", Medical Immunology (Russia)/  
Meditsinskaya Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 5,  
pp. 505-512. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-505-512  
DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-505-512

therapy, due to effective treatment according to updated PID management guidelines. Clinical outcomes of recently implemented screening programs have demonstrated high sensitivity and specificity of the diagnostic techniques used and good survival rates. The existing evidence provides a strong basis for inclusion of PID screening into general Russian neonatal screening program.

*Keywords: primary immune deficiency, SCID, NBS, TREC, KREC*

## Введение

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой гетерогенную группу врожденных дефектов клеток иммунной системы, которые клинически чаще всего проявляются в виде рецидивирующих инфекционных и аутоиммунных заболеваний разной степени тяжести, а также злокачественных новообразований. Тяжелые формы ПИДС приводят к летальным исходам в первые два года жизни [23, 54]. Менее тяжелые формы приводят к необратимым изменениям в организме, которые значительно снижают качество жизни человека. Чаще всего ПИДС могут быть охарактеризованы сниженными функциональными способностями лейкоцитов бороться с инфекциями, однако, некоторые расстройства связаны с ограниченной дифференцировкой лимфоидных клеток или их увеличенным апоптозом [5].

Большая часть ПИДС является моногенными заболеваниями, некоторые из них имеют более сложное полигенное происхождение.

За исключением селективного дефицита иммуноглобулина А, который встречается с частотой 1:500 [3], все другие формы ПИДС обнаруживаются реже и имеют общую распространенность приблизительно 1:10000. По данным исследований, среди населения с высоким уровнем близкородственных браков или среди генетически изолированных популяций частота ПИДС значительно выше [38].

Большинство новорожденных с серьезными дефектами иммунной системы — тяжелыми комбинированными иммунными недостаточностями (ТКИН) — могут казаться здоровыми при рождении и остаются таковыми в течение первых месяцев жизни. Так продолжается до тех пор, пока врожденная неспособность вырабатывать Т- и В-лимфоциты остается компенсированной антитело-опосредованным материнским иммунитетом. Что касается менее тяжелых форм ПИДС, их клинические проявления очень индивидуальны, но практически всегда неспецифичны, что приводит к сильной задержке в постановке правильного диагноза и назначении адекватного лечения.

Выявление заболевания и назначение необходимой терапии для пациентов с ПИДС практически всегда являются запоздалыми. Как можно более ранняя диагностика этих состояний должна быть приоритетом для системы здравоохранения.

## Генетическое разнообразие ПИДС

Нарушение экспрессии различных белков может приводить к предотвращению развития или негативному влиянию на созревание Т- и В-лимфоцитов, сочетаться с неспособностью продуцировать специфические антитела, что вызывает ухудшение клеточного и/или гуморального иммунитета, приводит к развитию первичных иммунодефицитных состояний вплоть до ТКИН [5, 38, 50]. На данный момент известно по меньшей мере 200 генетически врожденных нарушений иммунитета. Экспертный комитет международного союза иммунологических обществ (IUIS) предложил универсальную классификацию ПИДС [5, 39, 41].

ПИДС сгруппированы в восемь категорий по основному механизму каждого заболевания: комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты, четко определенные синдромы с иммунодефицитами, дефицит антителообразования, заболевания с иммунной дисрегуляцией, врожденные пороки фагоцитов, дефекты врожденного иммунитета, аутовоспалительные заболевания и дефекты комплемента. Некоторые нозологии можно встретить в более чем одной категории. Благодаря появлению секвенирования следующего поколения число известных дефектов растет с каждым годом [16, 20, 37] все более быстрыми темпами, что заставляет обновлять классификацию каждый год. Самыми тяжелыми ПИДС являются заболевания из первой группы классификации — тяжелые комбинированные иммунные недостаточности.

Суммируя отчеты центров трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), можно утверждать, что у половины всех пациентов с ТКИН выявляется X-сцепленная мутация IL2RG, в то время как все остальные известные ТКИН вызваны аутосомно-рецессивными мутациями [14, 48]. При всех формах ТКИН количество Т-лимфоцитов резко снижено, иногда до нуля, а количество В- и НК-клеток варьирует в зависимости от дефекта гена [4]. Некоторые мутации приводят к таким ПИДС, при которых происходит развитие небольшого количества Т- и В-клеток, что обуславливает смазанное течение заболевания. Учитывая вышесказанное, особое внимание следует уделять таким неиммунологическим проявлениям ПИДС как скелетные, неврологические и дерматологические аномалии, а также к аутоиммунным заболеваниям [4].

Несмотря на многообразие мутаций, у самых тяжелых, требующих пристального внимания де-

тей, есть общая черта – нарушение Т-клеточного звена иммунитета, которое и влечет за собой классические проявления ИДС: вторичные к вакцинации БЦЖиты и рецидивирующие поносы, пневмоцистные пневмонии, тяжелое течение цитомегаловирусных (ЦМВ)-инфекции, грибковых инфекций и так далее [8].

#### Эпидемиология ТКИН

Иммунодефицитные состояния классифицируются в соответствии с тем компонентом иммунной системы, которая вовлечена в патологический процесс [24]. Так, на сегодняшний день известно около двух сотен дефектов, которые приводят к врожденным иммунодефицитам и каждый год выявляется около 30 новых мутаций [16]. Самое большое внимание специалистов приковано к ТКИН, поскольку дети именно с этим состоянием заболевают и умирают в первый год жизни.

До появления ТКИН в системе неонатального скрининга Соединенных Штатов Америки (США) считалось, что риск приводящей к нему мутации в европеоидной популяции равен примерно 1 случай на 100000 живых новорожденных [14, 48], исключение составляли некоторые закрытые этнические группы типа индейцев Навахо, сомалийских племен или общин меннонитов, у которых встречаемость тяжелых ПИДС приближается к 1 на 2000-5000 живых новорожденных [28, 29, 36, 46]. Однако, нельзя забывать, что дети с ПИДС часто развивают аутоиммунные заболевания, оппортунистические инфекции и прочие тяжелые состояния, погибая до того, как им поставят правильный диагноз. Из этого следует, что выявленные случаи ПИДС не отражали реальной эпидемиологической картины [30].

В 2008 году в штате Висконсин (США) был запущен пилотный проект неонатального скрининга тяжелых комбинированных иммунных недостаточностей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) реального времени. Анализом послужили эксцизионные кольца ДНК, получившие название TREC (TCR rearrangement excision circles). В 2010 году, когда были получены первые результаты, тест был рекомендован к рассмотрению кандидатом на включение в систему неонатального скрининга в США.

К 2014 году 11 программами неонатального скрининга (штаты Калифорния, Колорадо, Коннектикут, Делавэр, Массачусетс, Мичиган, Миссисипи, Нью Йорк, Техас и Висконсин, а также племя индейцев Навахо) суммарно было обследовано чуть более 3 миллионов новорожденных [31]. Было выявлено 42 ребенка с типичными ТКИН, 9 нетипичных пациентов со стертой симптоматикой ТКИН и один синдром Omenn [31]. 49 детей получили специфическую терапию, включающую ТГСК, генную и фермент-заместительную терапию. Остальные три ребенка умерли от раз-

личных, в том числе инфекционных, осложнений. Из 44 детей, прошедших ТГСК, 4 ребенка умерли от осложнений химиотерапии, что соответствует уровню выживаемости детей первых 3,5 месяцев жизни после проведения ТГСК [15].

К настоящему моменту, 37 штатов США делают это исследование на постоянной основе, а еще 12 активно работают над этим. Таким образом, у более чем 70% новорожденных в США исследуют уровень TREC для выявления ТКИН.

ТКИН являются наиболее тяжелой, жизнеугрожающей группой заболеваний, однако не только они могут претендовать на введение в программу неонатального скрининга [11, 12, 26] и скрининга пациентов из групп риска по развитию иммунодефицитных состояний.

#### Неонатальный скрининг

Цель неонатального скрининга – выявление врожденных заболеваний до их клинической манифестации. Первым заболеванием, которое начали выявлять сразу после рождения ребенка, стала фенилкетонурия. Простота лабораторной диагностики и эффективность терапии задали тон всему процессу, который стартовал более 50 лет назад в США и с тех пор только расширяется [17]. Использование сухих пятен крови на картах Гатри облегчает транспортировку и хранение образцов, стандартизует и упрощает лабораторную диагностику. Отлаженная система сбора крови новорожденных и достижения современной медицины значительно облегчают раннюю диагностику врожденных заболеваний, что позволяет применять более эффективные протоколы лечения, сокращает инвалидизацию и смертность среди детей [21, 25].

Основные критерии включения нозологии в систему неонатального скрининга таковы: невозможность определения заболевания рутинными методами неонатолога и педиатра при рождении ребенка, значительное негативное влияние заболевания на здоровье новорожденного, возможность излечения либо значительного улучшения качества жизни пациента при ранней постановке диагноза, наличие анализа – золотого стандарта постановки диагноза, а также существование простого, недорогого, специфического лабораторного анализа для скрининга искомого заболевания [53].

В настоящий момент в России на федеральном уровне проводится скрининг на 5 врожденных заболеваний: фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром, муковисцидоз и галактоземия [2]. На региональном уровне департаменты здравоохранения имеют возможность дополнять этот список. В частности, министерство здравоохранения Свердловской области расширило список до 16 нозологий, добавив лейциноз, тирозинемия, цитруллинемия, множественную карбоксилазную недоста-

точность, недостаточность очень длинных цепей ацил-СоА-дегидрогеназы жирных кислот, недостаточность средних цепей ацил-СоА-дегидрогеназы жирных кислот, недостаточность митохондриального трифункционального белка, глютаровую ацидурию, изовалериановую ацидемию, метилмалоновую ацидемию и пропионовую ацидемию [1].

Возвращаясь к первичным иммунодефицитным состояниям, стоит вспомнить первые попытки включения ТКИН, а именно недостаточности аденозин деаминазы, в систему неонатального скрининга, которые были предприняты еще в 70-е годы прошлого века. Однако из-за большого количества как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов [30, 34, 35] методика не нашла должного применения. Затем было предложено исследовать уровень интерлейкина 7, который значительно повышается при некоторых ТКИН, а также уровни CD3<sup>+</sup> и CD45<sup>+</sup> клеток, но, вследствие разных технических сложностей и эта попытка была неудачна [10, 27, 33].

Еще одним вариантом выявления ПИДС могло бы стать полногеномное или полноэкзомное секвенирование, как это делают в случае скринирования муковисцидоза. Сотни известных и неизвестных количество еще не найденных, приводящих к ПИДС мутаций, дороговизна и длительность выполнения теста, ожидаемое большое количество ложноотрицательных результатов делают этот вариант невыполнимым [32].

Исследование общего уровня лимфоцитов периферической крови новорожденных также было предложено в качестве маркера ПИДС, поскольку при многих ТКИН данный показатель значительно понижается. Однако применение подобного подхода имело бы существенный недостаток – низкую специфичность, так как существует целый ряд состояний, при которых уровень В-клеток высок, что делает исследование общего количества лимфоцитов неинформативным. К тому же транспортировка цельной крови значительно удорожает процесс скрининга [44]. Потенциальным решением могло бы стать исследование пуповинной крови, но финансовые затраты на упомянутую выше транспортировку цельной крови, а также высокая стоимость проточной цитометрии делают невозможным включение этих методик в систему неонатального скрининга [19].

#### **TREC и KREC**

Первичные иммунодефицитные состояния могут быть обнаружены с помощью измерения уровней TREC и KREC в сухом пятне крови на карте неонатального скрининга методом полимеразной цепной реакции реального времени (Real-time PCR) [18]. TREC являются побочным продуктом рекомбинации гена Т-клеточного рецептора, а KREC – В-клеточного. Следова-

тельно, низкие уровни несущих эти молекулы лимфоцитов в периферической крови указывают на Т- и/или В-клеточную лимфопению [47].

Созревание функциональных Т- и В-клеток человека сопровождается рекомбинацией и перестройками в генах, кодирующих Т- (TCR) и В- (BCR) клеточные рецепторы [6, 9]. Так, для сборки полноценного Т-клеточного рецептора должна произойти перестройка локуса TCRB, в ходе которой соединяются D и J сегменты с последующим присоединением V сегмента, а также слиянием V и J сегментов локуса TCRA. При этом образуется третий гипервариабельный домен (CDR3) бета- и альфа-цепи соответственно. Во время каждого из этих процессов вырезаемые участки образуют эксцизионные кольца ДНК, получившие название TREC. В соответствии с числом сегментов Va, Ja, Vb, Db и Jb могут образовываться разные типы TRECs: несколько сот различных TRECs при Va-Ja рекомбинации, десятки для Vb-Db и по крайней мере 13 для Db-Jb. Во время перестройки TCRA локуса в большинстве незрелых Т-лимфоцитов происходит делеция TCRD локуса, находящегося внутри и фланкированного V и J сегментами. Этот процесс является специфичным и проходит при участии делеционных последовательностей  $\delta$ Rec и  $\Psi$ Ja. Генерируемая при этом кольцевая молекула была названа sjTREC (signal joint TCR rearrangement excision circle), она присутствует практически у всех  $\alpha\beta^+$ Т-лимфоцитов, выходящих из тимуса, и, таким образом, может служить суррогатным маркером их количества [22].

Процесс формирования функционального рецептора в В-клетках начинается с рекомбинационных событий в IGH локусе, несущем набор различных Vh, D и Jh сегментов, в котором также генерируется большое количество эксцизионных колец ДНК [49]. Если перестройка прошла правильно, начинается рекомбинация в IGK локусе, кодирующем последовательности легкой каппа-цепи иммуноглобулинов. Она начинается слиянием Vk и Jk сегментов и в дальнейшем может сопровождаться рекомбинацией с участием интронной рекомбинационной последовательности (J-C intronRSS) и каппа-делеционным элементом (Kde), что делает каппа-локус нефункциональным, ввиду делеции энхансера и константного района [51]. Данная перестройка ведет к образованию рекомбинационного кольца каппа-делеционного элемента, или KREC (kappa-deleting recombination excision circle), которое присутствует в 30% Igk<sup>+</sup> и почти всех Igl<sup>+</sup> зрелых наивных В-лимфоцитах [51]. ДНК KREC также может быть суррогатным маркером зрелых наивных В-лимфоцитов, использоваться для оценки их пролиферативной истории [52].

Уровни TREC и KREC могут быть оценены с помощью количественной ПЦР с детекцией в режиме реального времени и, ввиду прямого

маркирования зрелых наивных Т- и В-лимфоцитов, имеют высокий диагностический потенциал. Количественный анализ TREC активно применяется для оценки функции тимуса и неогенеза Т-клеток. Он был использован для диагностики иммунодефицитов [7], для неонатального скрининга ПИД у новорожденных [43] и как предиктор восстановления Т-клеточной функции после пересадки костного мозга [45].

Квантификация TREC с помощью ПЦР в режиме реального времени и конструирование плазмиды, несущей фрагмент TREC, необходимой для построения калибровочной кривой, была описана Douek с соавт. еще в 1998 году [22]. В дальнейшем были предложены другие варианты ПЦР-РВ (моноплексные и мультиплексные с мишенью, отражающей количество геном-эквивалентов в исследуемой ДНК), при этом для некоторых из них была проведена достаточно тщательная аналитическая и клиническая валидация.

Таким образом, найдены устойчивые в сухих пятнах крови маркеры значительной части первичных иммунодефицитных состояний, количество которых возможно измерить относительно простым, надежным и недорогим лабораторным методом.

Следующими после положительного скрининга шагами должно быть определение наличия у пациента ПИДС или выявление у него иной причины для лимфопении, а затем и генетическое исследование с целью точного определения дефекта.

#### Терапия ПИДС

Клиническая практика показывает, что как можно более ранняя постановка диагноза и назначение соответствующей терапии улучшает качество жизни пациентов с врожденными

заболеваниями, предотвращает развитие многих осложнений, снижает летальность. В группе больных ПИДС наиболее ярко это видно у пациентов с ТКИН.

Наиболее благоприятный исход для этих пациентов достигается трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или генной терапией, начатой до манифестации инфекционных заболеваний [13].

Новорожденные с ТКИН, трансплантированные в первые 3,5 месяца жизни, показали уровень выживаемости в 94%. Пациенты старше этого возраста, трансплантированные до появления инфекционных заболеваний, показали уровень выживаемости в 90%. Пациенты с вылеченными инфекционными заболеваниями выживали в 82% случаев. Пациенты с ТГСК во время активного течения инфекционных заболеваний выживают только в половине случаев. Очевидно, что ранняя диагностика ПИДС значительно повышает эффективность лечения [40].

#### Выводы

Первичные иммунодефицитные состояния и, в особенности, тяжелые комбинированные иммунодефицитные недостаточности полностью соответствуют критериям неонатального скрининга. Учитывая высокую частоту встречаемости заболеваний этой группы, тяжесть течения болезни и осложнений, эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в раннем возрасте, эффективность раннего начала заместительной терапии, простоту и дешевизну лабораторного анализа, ПИДС в общем и ТКИН в частности являются идеальными кандидатами для включения в систему неонатального скрининга России.

#### Список литературы / References

1. Гордукова М.А., Оскорбин И.П., Мишукова О.В., Зимин С.Б., Зиновьева Н.В., Давыдова Н.В., Смирнова А.С., Никитина И.А., Корсунский И.А., Филипенко М.Л., Продеус А.П. Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 5. С. 467-478. [Gordukova M.A., Oskorbina I.P., Mishukova O.V., Zimin S.B., Zinovieva N.V., Davydova N.V., Smirnova A.S., Nikitina I.A., Korsunskiy I.A., Filipenko M.L., Prodeus A.P. Development of real-time multiplex PCR for the quantitative determination of TREC's and KREC's in whole blood and in dried blood spots. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 5, pp. 467-478. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-467-478.
2. Дерябина С.С., Тузанкина И.А., Власова Е.В., Лаврина С.Г., Шершнева В.Н. Ретроспективная диагностика первичных иммунодефицитных состояний у детей в Свердловской области // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 6. С. 583-588. [Deryabina S.S., Tuzankina I.A., Vlasova E.V., Lavrina S.G., Shershnev V.N. Retrospective diagnosis of primary immunodeficiencies for children in Sverdlovsk Region. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 6, pp. 583-588. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-6-583-588.
3. Пушкова Е.С., Кан Н.Ю., Федорова Л.А., Корсунский А.А., Продеус А.П., Щербина А.Ю. Вакцинация иммунокомпрометированных детей // Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2014. Т. 3. С. 12-17. [Pushkova E.S., Kahn N.Yu., Fedorova L.A., Korsunskiy A.A., Prodeus A.P., Shcherbina A.Yu. Vaccination of immunocompromised children. *Kremlionskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = The Kremlin Medicine. Clinical Gazette*, 2014, Vol. 3, pp. 12-17. (In Russ.)]
4. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L., Chatila T., Conley M.E., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Gaspar H.B., Holland S.M., Klein C., Nonoyama S., Ochs H.D., Oksenhendler E., Picard C., Puck J.M., Sullivan K., Tang M.L. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international

union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*, 2014, Vol. 5, p. 162.

5. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*, 2011, Vol. 2, p. 54.

6. Alt F.W., Oltz E.M., Young F., Gorman J., Taccioli G., Chen J. VDJ recombination. *Immunology Today*, 1992, Vol. 11, no. 8, pp. 306-214.

7. Amariglio N., Lev A., Simon A., Rosenthal E., Spierer Z., Efrati O., Broides A., Rechavi G., Somech R. Molecular assessment of thymus capabilities in the evaluation of T-cell immunodeficiency. *Pediatric Research*, 2010, Vol. 67, no. 2, pp. 211-216.

8. Bakare N., Menschik D., Tiernan R., Hua W., Martin D. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine*, 2010, Vol. 28, no. 40, pp. 6609-6612.

9. Blackwell T.K., Alt F.W. Mechanism and developmental program of immunoglobulin gene rearrangement in mammals. *Annual Review of Genetics*, 1989, Vol. 23, pp. 605-636.

10. Bolotin E., Annett G., Parkman R., Weinberg K. Serum levels of IL-7 in bone marrow transplant recipients: relationship to clinical characteristics and lymphocyte count. *Bone Marrow Transplantation*, 1999, Vol. 23, no. 8, pp. 783-788.

11. Borte S., von Döbeln U., Fasth A., Wang N., Janzi M., Winiarski J., Sack U., Pan-Hammarström Q., Borte M., Hammarström L. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood*, 2012, Vol. 119, pp. 2552-2555.

12. Borte S., Wang N., Oskarsdo S. Newborn screening for primary immunodeficiencies: beyond SCID and XLA. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2011, Vol. 1246, pp. 118-130.

13. Brown L., Xu-Bayford J., Allwood Z., Slatter M., Cant A., Davies E.G., Veys P., Gennery A.R., Gaspar H.B. Neonatal diagnosis of severe and combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood*, 2011, Vol. 117, pp. 3243-3246.

14. Buckley R.H., Schiff R.I., Schiff S.E., Markert M.L., Williams L.W., Harville T.O., Roberts J.L., Puck J.M. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *Journal of Pediatrics*, 1997, Vol. 130, no. 3, pp. 378-387.

15. Buckley R.H. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunologic Research*, 2011, Vol. 49, no. 1-3, pp. 25-43.

16. Casanova J.L., Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science*, 2007, Vol. 317, pp. 617-619.

17. Centerwall W.R., Chinnock R.F., Pusavat A. Phenylketonuria: screening programs and testing methods. *American Journal of Public Health*, 1960, Vol. 50, no. 11, pp. 1667-1677.

18. Chan K., Puck J.M. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2005, Vol. 115, pp. 391-398.

19. Collier F., Tang M., Ponsonby A.L., Vuillermin P. Flow cytometric assessment of cord blood as an alternative strategy for population-based screening of severe combined immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013, Vol. 131, no. 4, pp. 1251-1252.

20. Conley M.E., Notarangelo L.D., Casanova J.L. Definition of primary immunodeficiency in 2011: a "dialogue" among friends. *NY Acad. Sci.*, 2011, Vol. 1238, pp. 1-6.

21. Cornel M.C., Rieger T., Weinreich S.S., Burgard P., Hoffmann G.F. A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. *European Journal of Human Genetics*, 2014, Vol. 22, no. 1, pp. 12-17.

22. Douek D.C., McFarland R.D., Keiser P.H., Gage E.A., Massey J.M., Haynes B.F., Polis M.A., Haase A.T., Feinberg M.B., Sullivan J.L., Jamieson B.D., Zack J.A., Picker L.J., Koup R.A. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature*, 1998, Vol. 391, no. 39, pp. 690-695.

23. Dvorak C.C., Cowan M.J., Logan B.R., Notarangelo L.D., Griffith L.M., Puck J.M., Kohn D.B., Shearer W.T., O'Reilly R.J., Fleisher T.A., Pai S.Y., Hanson I.C., Pulsipher M.A., Fuleihan R., Filipovich A., Goldman F., Kapoor N., Small T., Smith A., Chan K.W., Cuvelier G., Heimall J., Knutsen A., Loechelt B., Moore T., Buckley R.H. The natural history of children with severe combined immunodeficiency: baseline features of the first fifty patients of the primary immune deficiency treatment consortium prospective study 6901. *Journal of Clinical Immunology*, 2013, Vol. 33, pp. 1156-1164.

24. Geha R.S., Notarangelo L.D., Casanova J.L., Chapel H., Conley M.E., Fischer A., Hammarström L., Nonoyama S., Ochs H.D., Puck J.M., Roifman C., Seger R., Wedgwood J. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, Vol. 120, pp. 776-794.

25. Harris R., Sawaya G.F., Moyer V.A., Calonge N. Reconsidering the criteria for evaluating proposed screening programs: reflections from 4 current and former members of the U.S. Preventive Services Task Force. *Epidemiologic Reviews*, 2011, Vol. 33, no. 1, pp. 20-35.

26. Hirschhorn R. Adenosine deaminase deficiency. *Immunodeficiency Reviews*, 1990, Vol. 2, no. 3, pp. 175-198.

27. Janik D.K., Lindau-Shepard B., Comeau A.M., Pass K.A. A multiplex immunoassay using the Guthrie specimen to detect T-cell deficiencies including severe combined immunodeficiency disease. *Clinical Chemistry*, 2010, Vol. 56, no. 9, pp. 1460-1465.

28. Jilkina O., Thompson J.R., Kwan L., Van Caesele P., Rockman-Greenberg C., Schroeder M.L. Retrospective TREC testing of newborns with severe combined immunodeficiency and other primary immunodeficiency diseases. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 2014, Vol. 1, pp. 324-333.

29. Jones J.F., Ritenbaugh C.K., Spence M.A., Hayward A. Severe combined immunodeficiency among the Navajo. I. Characterization of phenotypes, epidemiology, and population genetics. *Human Biology*, 1991, Vol. 63, no. 5, pp. 669-682.
30. Kalman L., Lindegren M.L., Kobrynski L., Vogt R., Hannon H., Howard J.T., Buckley R. Mutations in genes required for T-cell development: IL7R, CD45, IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS, and ADA and severe combined immunodeficiency: HuGE review. *Genetics in Medicine*, 2004, Vol. 6, no. 1, pp. 16-26.
31. Kwan A., Abraham R.S., Currier R., Brower A., Andruszewski K., Abbott J.K., Baker M., Ballou M., Bartoshesky L.E., Bonilla F.A., Brokopp C., Brooks E., Caggana M., Celestin J., Church J.A., Comeau A.M., Connelly J.A., Cowan M.J., Cunningham-Rundles C., Dasu T., Dave N., De La Morena M.T., Duffner U., Fong C.T., Forbes L., Freedberg D., Gelfand E.W., Hale J.E., Hanson I.C., Hay B.N., Hu D., Infante A., Johnson D., Kapoor N., Kay D.M., Kohn D.B., Lee R., Lehman H., Lin Z., Lorey F., Abdel-Mageed A., Manning A., McGhee S., Moore T.B., Naides S.J., Notarangelo L.D., Orange J.S., Pai S.Y., Porteus M., Rodriguez R., Romberg N., Routes J., Ruehle M., Rubenstein A., Saavedra-Matiz C.A., Scott G., Scott P.M., Secord E., Seroogy C., Shearer W.T., Siegel S., Silvers S.K., Stiehm E.R., Sugerma R.W., Sullivan J.L., Tanksley S., Tierce M.L. 4<sup>th</sup>, Verbsky J., Vogel B., Walker R., Walkovich K., Walter J.E., Wasserman R.L., Watson M.S., Weinberg G.A., Weiner L.B., Wood H., Yates A.B., Puck J.M., Bonagura V.R. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in 11 Screening Programs in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 2014, Vol. 312, no. 7, pp. 729-738.
32. Lebet T., Chiles R., Hsu A.P., Mansfield E.S., Warrington J.A., Puck J.M. Mutations causing severe combined immunodeficiency: detection with a custom resequencing microarray. *Genetics in Medicine*, 2008, Vol. 10, no. 8, pp. 575-585.
33. McGhee S.A., Stiehm E.R., Cowan M., Krogstad P., McCabe E.R. Two-tiered universal newborn screening strategy for severe combined immunodeficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2005, Vol. 86, no. 4, pp. 427-430.
34. Meeths M., Chiang S.C., Wood S.M., Entesarian M., Schlums H., Bang B., Nordenskjöld E., Björklund C., Jakovljevic G., Jazbec J., Hasle H., Holmqvist B.M., Rajic L., Pfeifer S., Rosthøj S., Sabel M., Salmi T.T., Stokland T., Winiarski J., Ljunggren H.G., Fadeel B., Nordenskjöld M., Henter J.I., Bryceson Y.T. Familial hemophagocytic lympho- and histiocytosis type 3 (FHL3) caused by deep intronic mutation and inversion in UNC13D. *Blood*, 2011, Vol. 118, pp. 5783-5793.
35. Moore E.C., Meuwissen H.J. Screening for ADA deficiency. *Journal of Pediatrics*, 1974, Vol. 85, no. 6, pp. 802-804.
36. Morton D.H., Morton C.S., Strauss K.A., Robinson D.L., Puffenberger E.G., Hendrickson C., Kelley R.I. Pediatric medicine and the genetic disorders of the Amish and Mennonite people of Pennsylvania. *American Journal of Medical Genetics*, 2003, Vol. 121C, no. 1, pp. 5-17.
37. Notarangelo L.D., Casanova J.L. Primary immunodeficiencies: increasing market share. *Curr. Opin. Immunol.*, 2009, Vol. 21, pp. 461-465.
38. Notarangelo, Luigi D. Primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol. 125, no. 2, pp. S182-S194.
39. Ochs H.D., Smith C.I.E., Puck J.M. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and cellular approach. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press, 2007.
40. Pai S.Y., Logan B.R., Griffith L.M., Buckley R.H., Parrott R.E., Dvorak C.C., Kapoor N., Hanson I.C., Filipovich A.H., Jyonouchi S., Sullivan K.E., Small T.N., Burroughs L., Skoda-Smith S., Haight A.E., Grizzle A., Pulsipher M.A., Chan K.W., Fuleihan R.L., Haddad E., Loechelt B., Aquino V.M., Gillio A., Davis J., Knutsen A., Smith A.R., Moore T.B., Schroeder M.L., Goldman F.D., Connolly J.A., Porteus M.H., Xiang Q., Shearer W.T., Fleisher T.A., Kohn D.B., Puck J.M., Notarangelo L.D., Cowan M.J., O'Reilly R.J. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *New England Journal of Medicine*, 2014, Vol. 371, pp. 434-446.
41. Parvaneh N., Casanova J.L., Notarangelo L.D., Conley M.E. Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, Vol. 131, no. 2, pp. 314-323.
42. Picard C., Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L., Chatila T., Conley M.E., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Holland S.M., Klein C., Nonoyama S., Ochs H.D., Oksenhendler E., Puck J.M., Sullivan K.E., Tang M.L.K., Franco J.L., Gaspar H.B. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *Journal of Clinical Immunology*, 2015, Vol. 35, no. 8, pp. 696-726.
43. Puck J.M. SCID Newborn Screening Working Group. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, Vol. 120, no. 4, pp. 760-768.
44. Puck J.M. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012, Vol. 129, no. 3, pp. 607-616.
45. Roifman C.M., Somech R., Grunebaum E. Matched unrelated bone marrow transplant for T<sup>+</sup> combined immunodeficiency. *Bone Marrow Transplantation*, 2008, Vol. 41, pp. 947-952.
46. Sanchez J.J., Monaghan G., Børsting C., Norbury G., Morling N., Gaspar H.B. Carrier frequency of a nonsense mutation in the adenosine deaminase (ADA) gene implies a high incidence of ADA-deficient severe combined immunodeficiency (SCID) in Somalia and a single, common haplotype indicates common ancestry. *Annals of Human Genetics*, 2007, Vol. 71, no. 3, pp. 336-347.
47. Serana F., Chiarini M., Zanotti C., Sottini A., Bertoli D., Bosio A., Caimi L., Imberti L. Use of V(D)J recombination excision circles to identify T- and B-cell defects and to monitor the treatment in primary and acquired immunodeficiencies. *Journal of Translation Medicine*, 2013, Vol. 11, p. 119.

48. Stephan J.L., Vlekova V., Le Deist F., Blanche S., Donadieu J., De Saint-Basile G., Durandy A., Griscelli C., Fischer A. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *Journal of Pediatrics*, 1993, Vol. 123, no. 4, pp. 564-572.
49. Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity. *Nature*, 1983, Vol. 302, pp. 575-581.
50. van der Burg M., Gennery A.R. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *European Journal of Pediatrics*, 2011, Vol. 170, no. 5, pp. 561-571.
51. van der Burg M., Tümkaya T., Boerma M., de Bruin-Versteeg S., Langerak A.W., van Dongen J.J. Ordered recombination of immunoglobulin light chain genes occurs at the IGK locus but seems less strict at the IGL locus. *Blood*, 2001, Vol. 97, pp. 1001-1008.
52. van Zelm M.C., Szczepanski T., van der Burg M., van Dongen J.J. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. *Journal of Experimental Medicine*, 2007, Vol. 204, pp. 645-655.
53. Wilson J.M., Jungner Y.G. Principles and practice of mass screening for disease. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 1968, Vol. 65, no. 4, pp. 281-393.
54. Yao C.M., Han X.H., Zhang Y.D., Zhang H., Jin Y.Y., Cao R.M., Wang X., Liu Q.H., Zhao W., Chen T.X. Clinical characteristics and genetic profiles of 44 patients with severe combined immunodeficiency (SCID): report from Shanghai, China (2004-2011). *Journal of Clinical Immunology*, 2013, Vol. 33, pp. 526-539.

**Авторы:**

**Корсунский И.А.** — к.м.н., заведующий клинико-диагностическим центром детской иммунологии и аллергологии ГБУЗ «Детская городская больница № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва, Россия

**Гордукова М.А.** — врач клинической и лабораторной диагностики ГБУЗ «Детская городская больница № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва, Россия

**Мунблит Д.Б.** — к.м.н., научный сотрудник, кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва, Россия; Имперский колледж Лондона, Лондон, Великобритания

**Козлов И.Г.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии ФГБУ «Федеральный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия

**Продеус А.П.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»; руководитель отделения иммунологии и ревматологии, ФГБУ «Федеральный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева»; ГБУЗ «Детская городская больница № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва, Россия

**Корсунский А.А.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»; ГБУЗ «Детская городская больница № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва, Россия

**Authors:**

**Korsunskiy I.A.**, PhD (Medicine), Head, Center of Pediatric Immunology and Allergy, Moscow City Pediatric G. Speransky Clinical Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

**Gordukova M.A.**, Doctor for Clinical Laboratory Diagnostics, Moscow City Pediatric G. Speransky Clinical Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

**Munblit D.B.**, PhD (Medicine), Honorary Research Associate, Department of Pediatrics and Infections in Children, Pediatric Faculty, The First Moscow I. Sechenov Medical University, Moscow, Russian Federation; Imperial College London, London, Great Britain

**Kozlov I.G.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pharmacology, Russian National N.I. Pirogov Research Medical University; Chief, Laboratory of Experimental and Clinical Pharmacology, Federal D. Rogachev Research and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow, Russian Federation

**Prodeus A.P.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics, Russian National Research N.I. Pirogov Medical University; Head of Department of Immunology and Rheumatology, Federal D. Rogachev Research and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; Moscow City Pediatric G. Speransky Clinical Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

**Korsunskiy A.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics and Infections in Children, Pediatric Faculty, The First Moscow I. Sechenov Medical University; Moscow City Pediatric G. Speransky Clinical Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

Поступила 08.02.2017

Отправлена на доработку 22.02.2017

Принята к печати 22.03.2017

Received 08.02.2017

Revision received 22.02.2017

Accepted 22.03.2017