

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 02.11.2022
Принята к печати 23.11.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-158-162

Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния как способ выявления синдромальных форм патологии новорожденных: клинический случай синдрома 22q11.2DS

Е.Ю. Ефимова¹, А.А. Мухина², Н.В. Балинова¹, С.А. Матулевич³, Д.Е. Першин²,
А.Л. Хорева², А.В. Марахонов¹, С.В. Воронин¹, Р.А. Зинченко^{1,4}, А.Ю. Щербина²,
С.И. Куцев¹

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

²ФГБНУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

⁴ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва

Контактная информация:

Марахонов Андрей Владимирович,
ведущий научный сотрудник лаборатории
генетической эпидемиологии
ФГБНУ «Медико-генетический
научный центр
им. акад. Н.П. Бочкова»
Адрес: 115522, Москва, ул. Москворечье, 1
E-mail: marakhonov@generesearch.ru

Одной из основных целей неонатального скрининга является раннее выявление новорожденных с рядом тяжелых заболеваний, для которых доступно эффективное лечение, а ранняя диагностика предотвращает серьезные последствия. Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой гетерогенную группу врожденных нарушений иммунитета и являются неотложными иммунологическими состояниями, требующими быстрой диагностики и лечения. Скрининг на ПИД с использованием эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) применяется во многих странах мира. Однако кроме тяжелого комбинированного иммунодефицита в ходе неонатального скрининга могут быть обнаружены и другие формы ПИД с дефицитом Т-клеток, такие как синдром делеции 22q11.2 (22q11.2DS), синдром CHARGE, трисомия 21 и др. Синдром 22q11.2DS – один из наиболее частых хромосомных микроделеционных синдромов с предполагаемой распространенностью 1 на 3000–6000 новорожденных. Клинические проявления 22q11.2DS довольно вариабельны. Неонатальный диагноз традиционно основывается на распознавании классических признаков и цитогенетическом тестировании, но многие пациенты обращают на себя внимание только после выявления более поздних состояний. Однако ранняя постановка диагноза 22q11.2DS обеспечивает адекватное лечение и максимально возможное качество жизни таких пациентов. В статье представлен клинический случай синдрома 22q11.2DS, выявленный в ходе пилотного проекта скрининга новорожденных на ПИД в Российской Федерации в 2022 г. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, скрининг новорожденных, первичные иммунодефициты, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, TREC, микроделеционные синдромы, синдром 22q11.2DS, синдром Диджорджи

Ефимова Е.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 158–62. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-158-162

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 02.11.2022

Accepted 23.11.2022

Newborn screening for primary immunodeficiencies as a way to detect syndromal disorders in neonates: a clinical case of 22q11.2DS syndrome

E.Yu. Efimova¹, A.A. Mukhina², N.V. Balinova¹, S.A. Matulevich³, D.E. Pershin², A.L. Khoreva², A.V. Marakhonov¹,
S.V. Voronin¹, R.A. Zinchenko^{1,4}, A.Yu. Shcherbina², S.I. Kutsev¹

¹N.P. Bochkov Medical Genetic Research Center, Moscow

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar

⁴N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow

Correspondence:

Andrey V. Marakhonov,
a leading researcher at the Laboratory
of Genetic Epidemiology at the N.P. Bochkov
Medical Genetic Research Center
Address: 1 Moskvorechye St.,
Moscow 115522, Russia
E-mail: marakhonov@generesearch.ru

One of the main goals of newborn screening is the early detection of a number of severe disorders for which effective treatment is available, and early diagnosis prevents serious consequences. Primary immunodeficiencies (PIDs) are a heterogeneous group of congenital immune disorders and are urgent immunological conditions requiring prompt diagnosis and treatment. Screening for primary immunodeficiencies using T-cell receptor excision circles (TREC) is used in many countries around the world. However, in addition to severe combined immunodeficiency, other forms of PIDs with T cell deficiency such as 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS), CHARGE syndrome, trisomy 21, etc., can be detected during newborn screening. 22q11.2DS syndrome is one of the most common chromosomal microdeletion syndromes with an estimated prevalence of 1 in 3000–6000 births. The clinical manifestations of 22q11.2DS are quite variable. Neonatal diagnosis is traditionally based on the recognition of classic features and cytogenetic testing but many patients only come to medical attention after later symptoms have been

identified. Still, the early diagnosis of 22q11.2DS ensures adequate treatment and the highest possible quality of life in such patients. Here, we report a clinical case of 22q11.2DS syndrome identified during a pilot project of newborn screening for primary immunodeficiencies in the Russian Federation in 2022. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: neonatal screening, newborn screening, primary immunodeficiency, severe combined immunodeficiency, TREC, microdeletion syndrome, 22q11.2DS syndrome, DiGeorge syndrome

Efimova E.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 158–62.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-158-162

Первичные иммунодефициты (ПИД), или врожденные дефекты иммунитета, представляют собой группу генетически детерминированных заболеваний, приводящих к дефектам различных звеньев иммунитета [1]. Одной из форм ПИД является тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), характеризующаяся отсутствием или крайне низким числом Т-лимфоцитов, а также в некоторых случаях отсутствием либо дефектами В- и НК-клеток [2]. В большинстве случаев новорожденные с ТКИН не имеют каких-либо клинических проявлений и кажутся здоровыми. Однако уже с 3–6 месяцев жизни у пациентов развиваются тяжелые рецидивирующие инфекции бактериального, вирусного и грибкового происхождения, которые могут приводить к гибели на 1–2-м году жизни при отсутствии адекватной терапии [3]. Скрининг новорожденных на ТКИН с определением содержания Т-рецепторных эксцизионных колец (T-cell receptor excision circles, TREC) в сухих пятнах крови, собранной на тест-бланки из фильтровальной бумаги, успешно проводится во многих странах мира и позволяет вовремя поставить диагноз данной группе пациентов, что многократно увеличивает успешность терапии в доклинической стадии заболевания [4, 5]. Однако кроме ТКИН в ходе неонатального скрининга могут быть обнаружены и другие формы ПИД с дефицитом Т-клеток, такие как синдром делеции 22q11.2 (22q11.2DS), синдром CHARGE, трисомия 21 и др. [5, 6].

22q11.2DS – один из наиболее частых хромосомных микроделеционных синдромов с предполагаемой распространенностью 1 на 3000–6000 новорожденных [7]. В основе молекулярного патогенеза заболевания лежит субмикроскопическая делеция сегмента 11.2 длинного плеча хромосомы 22, которая часто возникает рекуррентно в ходе неравного кроссинговера между гомологичными хромосомами по регионам с повторами низкой копийности (low-copy number repeats, LCR), обозначаемыми буквами латинского алфавита от А до Н. При этом большинство больных (85%) имеют делецию LCR22 A–D размером 2,54 млн пар нуклеотидов, охватывающую около 40 генов [8]. Меньшие делеции обычно находят у минорной доли больных: так, только у 2% из них обнаруживают делецию LCR22 A–С. Та или иная по размерам делеция идентифицирована как самая частая причина синдрома ДиДжорджи, синдрома

конотрункальных и лицевых аномалий и велокардиофациального синдрома, которые в настоящее время представляются различными клиническими формами в одном спектре. Клинические проявления 22q11.2DS довольно вариабельны. Описано более 180 клинических признаков в различных сочетаниях, затрагивающих почти все органы и системы. К основным проявлениям 22q11.2DS относятся врожденные пороки сердца (ВПС) и магистральных сосудов, гипо- или аплазия тимуса, гипо- или аплазия паращитовидных желез (проявляющаяся снижением концентрации ионов кальция в крови и судорогами) [9]. Также часто встречаются патология мочевыделительной системы, аномалии развития твердого и мягкого неба, различные лицевые дисморфии, нарушения со стороны центральной нервной системы, психические заболевания и умственная отсталость [9].

Иммунологические нарушения при 22q11.2DS отмечаются примерно в 77% случаев [8] и возникают в результате гипоплазии тимуса с последующим снижением продукции Т-клеток. Обычно Т-клеточная лимфопения наблюдается в легкой и умеренной степени, однако возможны и другие иммунологические нарушения: снижение пула наивных Т-лимфоцитов, изменения гуморального звена и др. Клинически иммунодефицит проявляется инфекциями различной степени тяжести и частоты, а также аутоиммунными и аллергическими реакциями [7].

Пациентам с выраженной иммунной недостаточностью требуются регулярная заместительная терапия иммуноглобулинами, профилактическая противомикробная терапия, иммуносупрессивная терапия в случае развития аутоиммунных осложнений. В ряде случаев единственным терапевтическим решением может стать пересадка культуры ткани тимуса [7, 10]. Пациентам с сохранной функцией иммунной системы доступна вакцинация, в том числе живыми вакцинами.

Выраженный клинический полиморфизм 22q11.2DS, а также наблюдаемые в ряде случаев частичные формы синдрома (например, без ВПС или гипопаратиреоза) подчас затрудняют своевременную диагностику. В связи с этим становится очевидной значимость проведения скрининга новорожденных для данной группы пациентов.

В статье представлен клинический случай 22q11.2DS, выявленный в ходе пилотного проекта по скринингу новорожденных на первичные иммунодефициты в Российской Федерации в 2022 г. Родители

пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик П., 2022 года рождения. Из анамнеза: ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей. В пренатальном периоде выявлен ВПС – диспропорция размеров сердца, дефект межжелудочковой перегородки, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка под вопросом. Роды самостоятельные, на сроке 38 недель. Масса при рождении 3370 г, рост 51 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Осмотр новорожденного стигм дизэмбриогенеза не выявил.

Состояние при рождении расценено как средней степени тяжести за счет умеренных дыхательных расстройств, неврологической симптоматики и врожденной пневмонии, в связи с чем ребенок был переведен в Перинатальный центр на 2-е сутки после рождения. По данным лабораторного обследования: в гемограмме – гемоглобин 187 г/л, тромбоциты 133 тыс./мкл, лейкоциты 10,78 тыс./мкл, лимфоциты 1,25 тыс./мкл, нейтрофилы 7,79 тыс./мкл, в биохимическом анализе крови – С-реактивный белок 28 мг/л, кальций общий 2,43 ммоль/л, креатинин 64 мкмоль/л, мочевины 2,1 ммоль/л.

На рентгенограмме отмечалась очаговая пневмония. Проводилась антибиотикотерапия и противогрибковая терапия.

Эхокардиограмма: описан ВПС – перимембранный дефект межжелудочковой перегородки 6–7 мм, лево-правый шунт, открытое овальное окно 3,8 мм, лево-правый шунт. Недостаточность трикуспидального клапана I степени, открытый артериальный проток 3 мм, преимущественно лево-правый шунт. Со 2-й недели жизни отмечалось нарастание признаков сердечной недостаточности – выраженная одышка в покое, в связи с чем проводилась терапия дигоксином с положительной динамикой.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости: двусторонний мегауретер с кистозной дисплазией правой почки, гидронефротическая трансформация левой почки, уретероцеле справа.

При проведении скрининга на ПИД методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с использованием набора реагентов Eonis SCID-SMA kit (PerkinElmer, Финляндия) было определено, что концентрация TREC в образце составляет 0 копий/ 10^5 клеток. В связи с этим ребенку было выполнено дополнительное обследование – ультразвуковое исследование тимуса, выявившее его гипоплазию. Ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в целях верифи-

кации диагноза и подбора терапии. При поступлении отмечались выраженная одышка в покое, систолический шум над областью сердца, а также особенности лицевого скелета и низко посаженные и деформированные ушные раковины. По результатам лабораторного обследования: в гемограмме – без патологии, в биохимическом анализе крови – гипокальциемия (кальций ионизированный 0,88 ммоль/л (норма 1,15–1,27 ммоль/л), кальций общий 1,66 ммоль/л (норма 2,25–2,75 ммоль/л). В целях коррекции гипокальциемии назначена симптоматическая терапия. Несмотря на проводимое лечение, отмечалась отрицательная динамика в виде развития повторных эпизодов судорог. По данным лабораторного обследования – в биохимическом анализе крови сохранялась гипокальциемия. Проведена повторно коррекция терапии.

По данным электроэнцефалографии, нейросонографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга типичной эпилептиформной активности не выявлено, данных за поражение головного мозга нет. Повторных эпизодов судорог не отмечалось.

По данным иммунологического обследования выявлено значительное снижение Т-лимфоцитов: CD3⁺ до $0,18 \times 10^9$ /л и их наивной субпопуляции CD45RA⁺CD197⁺ ($0,001 \times 10^9$ /л) при нормальных значениях В (CD19⁺) и НК-клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺). При исследовании сывороточных иммуноглобулинов отклонений от возрастных норм не выявлено: IgA 0,312 г/л, IgM 0,554 г/л, IgG 8,49 г/л, IgE 244 Ед/мл (таблица).

Учитывая наличие гипоплазии тимуса, а также гипокальциемии, которые сочетались с ВПС и иммунологическими нарушениями, было высказано предположение о наличии у ребенка 22q11.2DS – синдрома ДиДжорджи.

Молекулярно-цитогенетическая диагностика проводилась методом флуоресцентной гибридизации *in situ* на препаратах из культур лимфоцитов периферической крови с локус-специфичным ДНК-зондом на критический регион по микроделеции 22q11.2 в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Выявлена делеция сегмента 11.2 длинного плеча хромосомы 22. Для уточнения размера делеции выполнено исследование методом мультиплексной лигазозависимой амплификации проб с использованием набора реагентов P250-B2 DiGeorge probemix (MRC-Holland), в результате которого обнаружена делеция rsa[GRCh37] 22q11.2(19241636_21349221)×1 размером 2,1 млн пар нуклеотидов в гетерозиготном состоянии, включающая в себя регион LCR22 A–B–C. У матери пациента делеций/дупликаций не выявлено. Обследование отца не проводилось.

На основании проведенного обследования пациенту диагностирован ПИД – синдром ДиДжорджи [11].

Таблица
Иммунологическое обследование пациента

Table
The immunological testing of the patient

Показатель Parameter	Результат Result	Норма Normal range
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{L}$	2,96	2,92–8,84
CD3 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ , $\times 10^9/\text{L}$	0,18	2,07–6,54
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{L}$	0,16	1,46–5,12
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ CD8 ⁺ , $\times 10^9/\text{L}$	0,01	0,65–2,45
CD19 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ CD19 ⁺ , $\times 10^9/\text{L}$	1,34	0,50–1,50
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , $\times 10^9/\text{L}$	1,44	0,04–0,915
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (наивные Т-клетки), % от CD4 CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (naïve T cells), % of total CD4	0,5	54–80
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (наивные Т-клетки), $\times 10^9/\text{л}$ CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (naïve T cells), $\times 10^9/\text{L}$	0,0009	0,6–3
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (наивные Т-клетки), % от CD8 CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (naïve T cells), % of total CD8	1,0	34–73
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (наивные Т-клетки), $\times 10^9/\text{л}$ CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (naïve T cells), $\times 10^9/\text{L}$	0,0001	0,2–1,1
Наивные В-клетки (IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁻), % от CD19 Naïve B cells (IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁻), % of total CD19	76,5	71–94
Наивные В-клетки (IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁻), $\times 10^9/\text{л}$ Naïve B cells (IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁻), $\times 10^9/\text{L}$	0,9	0,5–1,8
Переключенные В-клетки памяти (IgD ⁻ IgM ⁻ CD27 ⁺), % от CD19 Switched B memory cells (IgD ⁻ IgM ⁻ CD27 ⁺), % of total CD19	0,7	1–11
Переключенные В-клетки памяти (IgD ⁻ IgM ⁻ CD27 ⁺), $\times 10^9/\text{л}$ Switched B memory cells (IgD ⁻ IgM ⁻ CD27 ⁺), $\times 10^9/\text{L}$	0,009	0–0,1
IgM, г/л IgM, g/L	0,554	0,4–1,2
IgG, г/л IgG, g/L	8,49	3,3–9,1
IgA, г/л IgA, g/L	0,312	0,1–0,2
IgE, Ед/мл IgE, U/mL	244	0–30
TREC, число копий на 100 000 лейкоцитов TREC, the number of copies per 100 000 leukocytes	0	1300–14000
KREC, число копий на 100 000 лейкоцитов KREC, the number of copies per 100 000 leukocytes	4475,8	2000–22000

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при данном состоянии не является куративной опцией.

В результате обследования очагов инфекции выявлено не было. Однако, учитывая выраженность иммунологических нарушений, пациенту были инициированы профилактическая противомикробная терапия и пожизненная регулярная заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов в форме для подкожного введения в дозе 0,15 г/кг 1 раз в 7 дней.

Тяжесть состояния пациента была обусловлена сердечной недостаточностью. В целях проведения

оперативной коррекции ВПС ребенок был переведен в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, где успешно выполнена радикальная коррекция ВПС. На фоне заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов послеоперационный период протекал гладко. Ребенок был выписан под наблюдение специалистов, рекомендовано продолжение пожизненной терапии иммуноглобулинами и профилактической противомикробной терапии.

По данным катamnестического наблюдения состояние пациента в возрасте 4 месяцев расценивается как стабильное.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приведенный клинический случай 22q11.2SD интересен как с научной, так и практической точки зрения.

Проведение скрининга позволило поставить диагноз 22q11.2DS в течение первого месяца жизни у ребенка с ВПС без выраженных сопутствующих фенотипических признаков, своевременно выявить тяжелые иммунологические нарушения и в кратчайшие сроки начать заместительную и профилактическую терапию, что, в свою очередь, обеспечило благополучный исход оперативной коррекции ВПС без развития тяжелых инфекционных осложнений.

Кроме этого, своевременно поставленный диагноз 22q11.2DS позволяет не пропустить сопутствующие синдрому состояния, такие как гипокальциемия, и помогает в разработке плана наблюдения за такими пациентами [7]. Настороженность в отношении инфекционных и аутоиммунных осложнений, характерных для 22q11.2DS, и тщательный системный подход к наблюдению за пациентами раннего возраста позволяют своевременно выявить осложнения и провести необходимое лечение [12].

Анализируя представленный клинический случай, следует согласиться с рекомендациями А. Martin-Nalda и соавт. (2019) – всегда исключать 22q11.2SD (синдром ДиДжорджи) при Т-клеточной лимфопении у детей в неонатальном периоде даже в отсутствие выраженных фенотипических аномалий до назначения других генетических исследований, в том числе с использованием методов секвенирования следующего поколения [13].

Важно отметить, что скрининг новорожденных на ТКИН не является абсолютно надежным и универсальным способом диагностики пациентов с 22q11.2DS, так как он идентифицирует только часть детей с особенно выраженной Т-клеточной лимфопенией [12]. Доля детей с 22q11.2DS, у которых при рождении наблюдается низкий уровень TREC, в настоящее время неизвестна, но, вероятно, она далека от 100%. Существуют отдельные исследо-

вания, посвященные этой проблеме. Так, на основе данных, опубликованных в результате проведения скрининга на ТКИН в некоторых штатах США (Калифорния, Висконсин и Нью-Йорк), установлено, что не более 15% всех случаев 22q11.2DS может быть обнаружено в ходе этого скрининга [7, 14–16]. Есть определенные наблюдения, показывающие, что уровень CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов чаще снижен при проксимальных делециях 22q11.3 (захватывающих регионы LCR22 A–B, A–C, A–D), нежели при более коротких и/или дистальных делециях (B–D, C–D, D–E, D–F) [17]. Проведение скрининга на ПИД в Российской Федерации с 2023 г. в сравнении с ретроспективными данными о российских пациентах с 22q11.2DS позволит ответить на поставленные вопросы максимально полно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширение программы скрининга новорожденных, запланированное в Российской Федерации с 2023 г., с включением анализов TREC и KREC позволит получить больше информации и улучшить наши знания в этом вопросе, что приведет к совершенствованию ранних диагностических и терапевтических программ для пациентов с 22q11.2DS в России. Как показывает мировая практика, неонатальный скрининг помогает

ускорить постановку диагноза и начать необходимое лечение иммуноглобулинами пациентов с 22q11.2DS максимально рано [10]. Ранняя постановка диагноза ПИД даже в отсутствие куративных опций обеспечивает адекватное лечение и максимально возможное качество жизни пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы, поддержанной ООО «Новартис Фарма» (договор №1595-МД от 29.10.2021) и ООО «Скопинфарм» (договор №210714 от 14.07.2021). Финансирующие организации не играли никакой роли в разработке дизайна исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, написании рукописи и решении опубликовать результаты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Efimova E.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4672-1447>

Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>

Balinova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9493-6544>

Matulevich S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8256-0866>

Pershin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

Khoreva A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7684-9188>

Marakhonov A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0972-5118>

Voronin S.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9918-9565>

Zinchenko R.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>

Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Kutsev S.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

Литература

1. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Cunningham-Rundles C., Franco J.L., Holland S.M., 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): 1473–507. DOI: 10.1007/s10875-022-01289-3
2. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 24–64. DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x
3. Van der Burg M., Mahlaoui N., Gaspar H.B., Pai S.Y. Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr* 2019; 7: 373. DOI: 10.3389/fped.2019.00373
4. Dorsey M.J., Puck J.M. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the United States: Lessons Learned. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019; 39 (1): 1–11. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.08.002
5. Argudo-Ramírez A., Martín-Nalda A., Marín-Soria J.L., López-Galera R.M., Pajares-García S., González de Aledo-Castillo J.M., 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
6. Barry J.C., Crowley T.B., Jyonouchi S., Heilmann J., Zackai E.H., Sullivan K.E., et al. Identification of 22q11.2 Deletion Syndrome via Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2017; 37 (5): 476–85. DOI: 10.1007/s10875-017-0403-9
7. Martín-Nalda A., Cueto-González A.M., Argudo-Ramírez A., Marín-Soria J.L., Martínez-Gallo M., Colobran R., et al. Identification of 22q11.2 deletion syndrome via newborn screening for severe combined immunodeficiency. Two years' experience in Catalonia (Spain). *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7 (12): e1016. DOI: 10.1002/mgg3.1016
8. McDonald-McGinn D.M., Sullivan K.E., Marino B., Philip N., Swillen A., Vorstman J.A.S., et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15071. DOI: 10.1038/nrdp.2015.71
9. Maggadottir S.M., Sullivan K.E. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1 (6): 589–94. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.08.003
10. Nepesov S., Aygün F.D., Küçüksezer U., Taşdemir E., Çokuğraş H., Camcıoğlu Y. Clinical and immunophenotypic characteristics of patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a single institution's experience. *Turk Pediatri Ars* 2019; 54 (1): 28–34. DOI: 10.14744/TurkPediatri-Ars.2019.95815
11. Швец О.В., Давыдова Н.В., Зимин С.Б., Котлукова Н.П., Бочарова К.А., Продеус А.П., Щербина А.Ю. Клинические и лабораторные проявления дефектов иммунной системы у пациентов с синдромом del22q11.2 (синдромом Диджорджи). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013; 12 (4): 23–30.
12. McDonald-McGinn D.M., Hain H.S., Emanuel B.S., et al. 22q11.2 Deletion Syndrome. 1999 Sep 23 [Updated 2020 Feb 27]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/>
13. Fiksinski A.M., Schneider M., Murphy C.M., Armando M., Vicari S., Canyelles J.M., et al. Understanding the pediatric psychiatric phenotype of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2018; 176 (10): 2182–91. DOI: 10.1002/ajmg.a.40387
14. Kwan A., Church J.A., Cowan M.K., Agarwal R., Kapoor N., Kohn D.B., et al. Newborn screening for SCID and T cell lymphopenia in California: results of the first two years. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (1): 140–50. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.024
15. Routes J.M., Grossman W.J., Verbsky J., Laessig R.H., Hoffman G.L., Brokopp C.D., Baker M.W. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia. *JAMA* 2009; 302 (22): 2465–70. DOI: 10.1001/jama.2009.1806
16. Vogel B.H., Bonagura V., Weinberg G.A., Ballou M., Isabelle J., DiAntonio L., et al. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. *J Clin Immunol* 2014; 34 (3): 289–303. DOI: 10.1007/s10875-014-0006-7
17. Crowley B., Ruffner M., McDonald McGinn D.M., Sullivan K.E. Variable immune deficiency related to deletion size in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2018; 176 (10): 2082–6. DOI: 10.1002/ajmg.a.38597