

©Н. М. Ярема, О. Р. Боярчук, О. М. Мочульська

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського  
МОЗ України

## НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ НА ТЯЖКІ КОМБІНОВАНІ ІМУНОДЕФІЦИТИ: РЕТРОСПЕКТИВА І СУЧАСНІСТЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Мета роботи** – аналіз даних наукових публікацій, які висвітлюють зарубіжний досвід імплементації тяжких комбінованих імунодефіцитів у неонатальний скринінг.

**Матеріали та методи.** Проаналізовані публікації з баз даних Web of Science, Scopus і PubMed, що описують клінічну й економічну ефективність скринінгу на тяжкі комбіновані імунодефіцити.

Тяжкі комбіновані імунодефіцити відносять до найтяжчих станів серед первинних імунодефіцитів. Немовлята із тяжким комбінованим імунодефіцитом схильні до небезпечних для життя інфекцій. Без ранньої діагностики й ефективного лікування їх смертність значно зростає, що зумовлює медико-соціальну значущість цих захворювань. У багатьох країнах впроваджено обстеження новонароджених на тяжкі комбіновані імунодефіцити методом ПЛР для аналізу TREC/KREC.

**Результати дослідження та їх обговорення.** За даними літератури, практичний досвід впровадження у практику неонатального скринінгу на тяжкі комбіновані імунодефіцити у зарубіжних країнах показує, що таке тестування є чутливе і специфічне, має відносно низьку вартість, легко виявляє дітей із безсимптомним перебігом. Зазначені можливості дозволяють швидко виявити порушення клітинного імунітету, ідентифікувати тяжкі комбіновані імунодефіцити, розпочати адекватне лікування пацієнтів, проводити заходи для попередження розвитку інфекцій та рятувати життя.

**Висновки.** Тяжкі комбіновані імунодефіцити відповідають критеріям включення нозології в систему широкомасштабного неонатального скринінгу, а зарубіжний досвід впровадження в практику неонатального скринінгу може бути корисним для України. Скринінг на тяжкі комбіновані імунодефіцити новонароджених можна імплементувати у клінічну практику в Україні.

**Ключові слова:** тяжкі комбіновані імунодефіцити; неонатальний скринінг; діти.

## НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ НА ТЯЖЕЛЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ: РЕТРОСПЕКТИВА И СОВРЕМЕННОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Цель работы** – анализ данных научных публикаций, освещающих зарубежный опыт имплементации тяжёлых комбинированных иммунодефицитов в неонатальный скрининг.

**Материалы и методы.** Проанализированы публикации из баз данных Web of Science, Scopus и PubMed, описывающих клиническую и экономическую эффективность скрининга на тяжёлые комбинированные иммунодефициты.

Тяжёлые комбинированные иммунодефициты относят к самым тяжёлым состояниям среди первичных иммунодефицитов. Младенцы с тяжёлым комбинированным иммунодефицитом склонны к опасным для жизни инфекциям. Без ранней диагностики и эффективного лечения их смертность значительно возрастает, что обуславливает медико-социальную значимость этих заболеваний. Во многих странах введены обследования новорожденных на тяжёлые комбинированные иммунодефициты методом ПЦР для анализа TREC / KREC.

**Результаты исследования и их обсуждение.** По данным литературы, практический опыт внедрения в практику неонатального скрининга на тяжёлые комбинированные иммунодефициты в зарубежных странах показывает, что такое тестирование является чувствительным и специфическим, имеет относительно низкую стоимость, легко выявляет детей с бессимптомным течением. Указанные возможности позволяют быстро выявить нарушения клеточного иммунитета, идентифицировать тяжёлые комбинированные иммунодефициты, начать адекватное лечение пациентов, проводить мероприятия для предупреждения развития инфекций и спасти жизни.

**Выводы.** Тяжёлые комбинированные иммунодефициты соответствуют критериям включения нозологии в систему широкомасштабного неонатального скрининга, а зарубежный опыт внедрения в практику неонатального скрининга может быть полезным для Украины. Скрининг на тяжёлые комбинированные иммунодефициты новорожденных можно имплементировать в клиническую практику в Украине.

**Ключевые слова:** тяжёлые комбинированные иммунодефициты; неонатальный скрининг; дети.

## NEONATAL SCREENING FOR SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCIES: RETROSPECTIVE AND MODERNITY (LITERATURE REVIEW)

**The aim of the study** – to analyze current data from the literature that highlight the experience of severe combined immunodeficiencies implementation in the neonatal screening of foreign countries.

**Materials and Methods.** We have used Web of Science, Scopus and PubMed databases to identify publications describing the clinical and cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiencies. Severe combined immunodeficiencies are among the most severe conditions among primary immunodeficiencies. Infants with severe combined immunodeficiency are prone to life-threatening infections. Without early diagnostics and intervention, their mortality increases significantly, which determines the medical and social significance of these diseases. In many countries, neonatal testing for severe combined immunodeficiencies by PCR method for TREC/KREC analysis has been introduced.

**Results and Discussion.** According to the data from the literature, the practical experience of implementing neonatal screening for severe combined immunodeficiencies in foreign countries shows that testing is sensitive and specific, has a relatively low cost, and easily detects children with an asymptomatic course. These capabilities allow to quickly detect violations

of cellular immunity, identify severe combined immunodeficiencies, begin adequate treatment of patients, take measures to prevent infections and save lives.

**Conclusions.** Severe combined immunodeficiencies meet the criteria for inclusion of nosology in the system of large-scale neonatal screening and foreign experience of the neonatal screening implementation in practice can be useful for Ukraine. Screening for severe combined neonatal immunodeficiencies can be implemented in clinical practice of Ukraine.

**Key words:** severe combined immunodeficiencies; neonatal screening; children.

**ВСТУП.** Масовий скринінг новонароджених дітей із висушених плям крові (ВПК) впроваджений на початку 1960-х років у штаті Массачусетс на основі методу, розробленого Робертом Гатрі та Сузі для діагностики фенілкетонурії (ФКУ) бактеріальним методом [1]. Наприкінці 1960-х рр. тестування новонароджених на ФКУ було поширене майже в усіх штатах США і деяких країнах Європи [2]. Після успішного впровадження скринінгу новонароджених на ФКУ в декількох країнах світу почали розширювати програми для обстеження на інші метаболічні захворювання. Основною метою скринінгу новонароджених було раннє розпізнавання генетично зумовлених захворювань до появи клінічних ознак [3].

У рамках багатьох програм розпочато тестування на такі спадкові дефекти, як галактоземія, хвороба із запахом кленового сиропу, гомоцистинурія. У середині 1970-х рр. до зразків крові за Гатрі був адаптований радіоімунологічний метод дослідження тироксину для діагностики уродженого гіпотиреозу, а у даний час – дослідження 17-гідроксипрогестерону для діагностики уродженої гіперплазії надниркових залоз, ферментативний аналіз для визначення дефіциту біотинідази, електрофорез гемоглобіну для діагностики серпоподібноклітинної анемії, імунологічний метод дослідження для визначення уродженого токсоплазмозу і ВІЛ [4].

Для багатьох із вищезазначених захворювань характерний злоякісний перебіг і рання загибель хворого. Однак встановлення точного діагнозу в доклінічній фазі спадкового захворювання, як головне завдання лікаря-генетика, вимагає впровадження масового неонатального скринінгу, що охоплює широкий спектр спадкових помилок метаболізму, і подальшої доступної системи уточнювальних, високочутливих аналізів. Налагодження масового неонатального скринінгу дозволило уніфікувати його виконання й оцінити частоту народження дітей із спадковими помилками метаболізму та налагодити виробництво спеціальних сумішей і продуктів для дієтотерапії хворих [5].

У Швеції скринінг на ФКУ розпочався в 1965 р. із подальшим включенням у скринінг галактоземії (1967 р.), уродженого гіпотиреозу (1980 р.), уродженої гіперплазії надниркових залоз (1986 р.) та дефіциту біотинідази (2002 р.). У 2010 р. було додано ще 19 розладів, і зараз до національної програми скринінгу включено 24 захворювання [6].

Методики скринінгу згодом розширилися за рахунок тандемної мас-спектрометрії. Скринінг почали широко використовувати у світі: у Новій Зеландії він включав 28 спадкових помилок метаболізму, у Німеччині – 13, у Фінляндії в 2005 р. масовий неонатальний скринінг включав адреногенітальний синдром, ФКУ, глутарову ацидурию I, порушення обміну жирних кислот (MCADD і LCHADD) [7].

Генетичне тестування також включено в алгоритми скринінгу новонароджених на муковісцидоз, де разом

із вимірюванням імунореактивного трипсину виявляють мутації на панелі CFTR [8]. Також було описано цільову стратегію генетичного тестування для скринінгу новонароджених на сімейний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз через інверсійні мутації UNC13D [9].

У різних країнах більшість програм неонатальних скринінгів структуровані для обстеження на ряд основних порушень і вторинних розладів: органічні та амінокислотні розлади, порушення окиснення жирних кислот. У багатьох країнах новонароджених обстежують також на зниження слуху та серцеві захворювання [10, 11].

В еру геномної медицини і зниження вартості генетичних обстежень останніми роками все частіше розглядаються можливості використання секвенування цілого екзома та секвенування генома в діагностиці генетичних мутацій, що дозволить ідентифікувати широкий спектр захворювань. Втім, ряд етичних та економічних питань такого скринінгу досі залишається невирішеним [12].

Основні критерії включення нозології у систему неонатального скринінгу були визначені ще в 1968 р. Уілсоном і Юнгнером: неможливість визначення захворювання рутинними методами неонатолога і педіатра при народженні дитини, значний негативний вплив захворювання на здоров'я новонародженого, можливість лікування або значного поліпшення якості життя пацієнта при ранньому встановленні діагнозу, наявність аналізу – золотого стандарту встановлення діагнозу, а також існування простого, недорогого, специфічного лабораторного аналізу для скринінгу захворювання [13].

Результати багатьох досліджень, виконаних у різних країнах, свідчать, що витрати на реалізацію розширеного скринінгу новонароджених щонайменше в 5–10 разів нижчі, ніж кошти, необхідні на утримання тієї кількості інвалідів, яка формується без проведення скринінгу.

Тяжкі комбіновані імунодефіцити (ТКІД, англ. SCID) відносять до найтяжчих станів серед первинних імунодефіцитів (ПІД). Немовлята із тяжким комбінованим імунодефіцитом схильні до небезпечних для життя інфекцій. Без ранньої діагностики та адекватного лікування їх смертність значно зростає, що зумовлює медико-соціальну значущість цих захворювань. У багатьох країнах впроваджено обстеження новонароджених на тяжкі комбіновані імунодефіцити методом ПЛР для аналізу TREC/KREC.

**МЕТА РОБОТИ** – аналіз даних літератури, що висвітлюють зарубіжний досвід імплементації у неонатальний скринінг тяжких комбінованих імунодефіцитів.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Здійснено аналіз публікацій із баз даних Web of Science, Scopus і PubMed, що описують клінічну й економічну ефективність скринінгу на тяжкі комбіновані імунодефіцити.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ІХ ОБГОВОРЕННЯ.** У 2005 р. Кі Чан та Дженніфер Пюк вперше описали застосування аналізу TREC (Т-рецепторних ексцизійних кілець) для

обстеження популяції на тяжкі комбіновані імунodefіцити та інші форми лімфопенії Т-клітин [14]. TREC є побічним продуктом рекомбінації гена Т-клітинного рецептора в тимусі. Генетична рекомбінація призводить до формування зрілих генів на основі генетичних сегментів (V – варіабельного, D – формуючого різноманітність, J – з'єднувального). Генетичні сегменти зближуються, виникають подвійні розриви ДНК і зшивка цих сегментів із формуванням зрілого V-гена. При цьому розміщена між ними епісомальна ДНК утворює петлю, вирізається і замикається в кільце. V(D)J-рекомбінація разом із соматичним гіпермутагенезом лімфоцитів формує адаптивну імунну відповідь – можливість Т- та В-лімфоцитів запам'ятовувати та активно реагувати на патогенні мікроорганізми при наступному зараженні [15]. Порушення V(D)J-рекомбінації призводить до розвитку імунodefіцитних станів. При ТКІД рівень V(D)J-рекомбінації в локусах, що кодують імунoglobуліни і Т-клітинні рецептори, дуже низький. Мутації роблять нефункціональними білки V(D)J-рекомбінації: RAG1, RAG2, Artemis або ДНК-залежну протеїніназу. Генетичний дефект, який порушує розвиток Т-клітин, індукує їх апоптоз або блокує їх диференціацію в тимусі, призводить до Т-клітинної лімфопенії і низького рівня TREC. Вони персистують у Т-клітинах деякий час після їх виходу з тимуса і служать маркером «недавніх мігрантів з тимуса» [16].

У 2007 р. van Zelm та ін. розробили методику, яка базується на виявленні ексцизійних кілець каппа-делеційного елемента (KREC) із використанням методу ПЛР (Real-time PCR). KREC утворюється в результаті V(D)J-рекомбінації IGK-локусу В-клітинного рецептора. Генетичні сегменти зближуються, виникають подвійні розриви ДНК і з'єднання цих сегментів. Розміщена між ними епісомальна ДНК утворює петлю, вирізається і замикається в кільце [13, 44, 45]. KREC не може реплікуватися в клітинах, є стабільною структурою і трапляється у понад 50 % В-лімфоцитів. Вміст KREC у периферичній крові є маркером ефективності розвитку В-клітинної ланки імунної системи у кістковому мозку у процесі ембріогенезу [44, 45].

Під час визначення кількості KREC у дітей діагностовано хворобу Брутона (Х-зчеплену агаммаглобулінемію), дефіцит аденозин дезамінази, синдром Неймегена, дефіцит пуриннуклеозид-фосфорилази [17].

Дуплексний TREC/KREC аналіз для виявлення пацієнтів із ТКІД дозволяє виявити й інші захворювання, для яких характерні низькі показники Т- і В-лімфоцитів: синдроми Віскотта-Олдріча, хромосомних поломок Неймеген, делеції 22q11.2, трисомії по 21-й хромосомі, CHARGE, Кабукі, трисомії 18 хромосоми, Нуан, Якобсен, Фрінса й атаксію-телеангіектазію [18, 29].

У 2011 р. Nakagawa та ін. вперше продемонстрували, що KREC відсутні у зразках крові та у ВПК у новонароджених із хворобою Брутона [20]. На думку авторів, KREC може бути потенційно включений у неонатальний скринінг для виявлення новонароджених із дефектами раннього дозрівання В-клітин. У пацієнтів із дефіцитом В-клітин надзвичайно низькі рівні імунoglobулінів та підвищена сприйнятливість до інфекцій.

Рівні TREC і KREC у ВПК досліджують методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу [21]. Нормальне виробництво TREC починається на початку ембріонального розвитку, орієнтовно на 13

тижні вагітності, й поступово збільшується протягом всієї вагітності, досягаючи істотного рівня при народженні. У здорових новонароджених виявляють приблизно 1 TREC на 10 Т-лімфоцитів, що свідчить про високу кількість наївних Т-лімфоцитів; у дітей більш старшого віку і дорослих визначають близько 1 TREC на 100 або 1000 Т-лімфоцитів [22].

Перше пілотне дослідження скринінгу на ТКІД було розпочато у Вісконсині і Массачусетс у 2008 р. під керівництвом Джека Рутса та Джеймса Вербського. Всього було обстежено 207 696 немовлят. У 72 немовлят виявили зниження рівнів TREC і KREC. У 38 немовлят кількість Т-клітин була нормальною, у 33 – зниженою. Виявлено 5 немовлят із ТКІД із тяжкою лімфопенією Т-клітин, що потребували трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин або іншої терапії. У 19 немовлят причиною Т-клітинної лімфопенії були анатомічні, метаболічні та хромосомні аномалії [23].

Метою даного пілотного дослідження було продемонструвати доцільність неонатального скринінгу на визначення ТКІД; розробити та оптимізувати лабораторні алгоритми та алгоритми клінічного спостереження; визначити, чи відповідають ТКІД мінімальним критеріям включення до списку нозологій для скринінгу. Автори дійшли висновку, що аналіз вимірювання рівнів TREC і KREC – це чутливий та специфічний тест для виявлення немовлят із ТКІД та вираженою Т-клітинною лімфопенією [24].

У 2008 р. було проведено пілотне вимірювання рівнів TREC/KREC для діагностики ТКІД у всіх 50 штатах Америки, у 2010 р. – в країнах Близького сходу (Ізраїль, Туреччина, Іран), у 2013 р. – у країнах Європи (Німеччина, Греція, Іспанія, Італія, Словенія) [25].

У 2013–2015 рр. у рамках пілотної програми в Швеції проведено перше дослідження з визначенням TREC/KREC, що охопило 58 834 дитини. Серед 64 новонароджених із низькими показниками у 3 пацієнтів верифікований імунodefіцит. У 24 новонароджених низькі показники були пов'язані з недоношеністю, 13 дітей були народжені від матерів, які отримували імунodeпресанти під час вагітності. У 2 дітей із синдромом Діджорджі й у 43 із синдромом Дауна зареєстровано низькі рівні TREC. У 29 випадках не встановлено явної причини знижених показників, однак пізніше рівні TREC і KREC нормалізувалися [26].

Раніше вважали, що ПІД належить до рідкісних захворювань, однак скринінгові програми для новонароджених показали справжні показники захворюваності і виявилися вищими від очікуваних. Ранні дані пілотних скринінгових програм у США свідчать, що 1 із 30 000–50 000 немовлят може народитися з ТКІД, тоді як дані з Туреччини, Саудівської Аравії та Кувейту показали більш високі показники [27]. В Україні за реєстром 2012 р. число діагностованих ПІД становить 1680 випадків із високою поширеністю слов'янської мутації синдрому Неймеген та агаммаглобулінемії.

Проект DEPISTREC був розроблений для вивчення клінічної та економічної ефективності загального скринінгу ТКІД у Франції. Обстежено близько 200 000 дітей. Отримані результати свідчили про те, що аналіз TREC є специфічним і чутливим методом для скринінгу ТКІД [27].

Багато досліджень показують високу чутливість, клінічну обґрунтованість і рентабельність визначення

рівнів TREC/KREC для діагностики ТКІД [14, 30, 31]. Вимірювання рівнів TREC/KREC є значно дешевшою альтернативою проточній цитометрії, тому таке обстеження доцільніше використовувати для рутинного скринінгу ТКІД [39]. Вживання для дітей із раннім виявленням ТКІД до проявів тяжкої інфекції коливається між 85 і 94 %, а рівень успішності трансплантації кісткового мозку перевищує 90 %, якщо проводиться до 3,5-місячного віку, а з більш пізнім виявленням – між 38 і 72 %. Приєднання рецидивних інфекцій призводить до погіршення приживлення фармакологічного препарату для аlogenної трансплантації гематопоетичних стовбурових клітин, тому рання діагностика знижує смертність дітей і підвищує ефективність лікування [32–34]. Аналіз TREC дозволяє оцінити відновлення Т-клітинної функції після пересадки кісткового мозку [35–37].

Етнічна приналежність, стать та вік також можуть сприяти коливанню показників імунітету, тому визначення порогових значень рівнів TREC та KREC у популяції має вирішальне значення для встановлення діагнозу ТКІД та інших станів, що супроводжуються Т- і В-лімфопенією [38]. Для встановлення порогових значень TREC та KREC перед запровадженням широкомасштабного скринінгу необхідно проводити пілотні проекти.

Невід вказують, що низькі значення TREC виявляють у дітей із ТКІД, трисомією 21, синдромом Ді Джорджи, вадами серця, нирковими, шлунково-кишковими та ендокринними порушеннями і в передчасно народжених дітей [40]. На відміну від цього, деякі варіативні форми або форми із пізньою клінічною маніфестацією ТКІД виявляються при народженні лише на основі аналізу KREC.

У штаті Массачусетс під час проведення пілотного проекту по неонатальному скринінгу ТКІД було створено робочу групу експертів, яка розробила чітку стратегію проведення неонатального скринінгу і комбінованого аналізу рівнів TREC/KREC. У разі зниження кількості копій TREC/KREC проводиться проточна цитометрія, негайне клінічне обстеження дитини з акцентом на ознаки інфекції, уроджені аномалії, висипання для встановлення діагнозу первинного імунodefіциту та скерування на генетичне підтвердження діагнозу. При сумнівних результатах обстеження проводиться ре-тест із визначенням рівнів TREC/KREC у ВПК.

Немовлятам із низьким рівнем TREC рекомендується негайна ізоляція і подальше спостереження у клінічного імунолога [41, 42]. Для попередження розвитку тяжких інфекційних ускладнень проводять антибіотикопрофілактику, інфузії препаратів імуноглобулінів, не проводяться вакцинації живими вакцинами [43].

ТКІД завжди є внутрішньоутробним розладом розвитку Т-лімфоцитів: він вже наявний при народженні, навіть якщо у більшості уражених новонароджених клінічно не проявляється, тому універсальний скринінг новонароджених на ТКІД (розпочатий у Вісконсині) має дійсно велике практичне значення. У перші дні після народження ТКІД можуть клі-

нічно не проявлятися, тому що материнські імуноглобуліни забезпечують частковий захист від інфекцій. Перші клінічні прояви хвороби з'являються у віці 7–9 місяців, коли з циркулюючої крові дитини зникають материнські імуноглобуліни, а імунодефіцити клінічно маніфестують Т-клітинами у віці 3–4 місяців. Більшість дітей із неперифікованим діагнозом ТКІД в Україні помирають від тяжких інфекційних, запальних, автоімунних та інших ускладнень. Діагностичний пошук здійснюється після маніфестації клінічних ознак, на основі обтяженого сімейного анамнезу й ускладнюється наявністю «фенотипових масок» ТКІД [44]. Завдяки застосуванню визначення TREC/KREC у скринінгу діти мають можливість своєчасно отримати адекватну патогенетично обґрунтовану терапію і, відповідно, знижуються показники дитячої смертності, зумовлені даними нозологіями [29].

Сьогодні в Україні перелік спадкових та уроджених патологій, включених до програми масового неонатального скринінгу, обмежений чотирма станами: ФКУ, адреногенітальний синдром, уроджений гіпотиреоз та муковісцидоз [45].

Включення кількісного визначення TREC у неонатальний скринінг на рутинній основі в Україні дозволить покращити виживання та якість життя дітей з ТКІД. Рання діагностика дає можливість вчасно ізолювати дитину та провести інші превентивні заходи для попередження розвитку опортуністичних та інших інфекцій. Визначення кількості TREC/KREC виводить діагностику даних захворювань на якісно новий рівень, дозволяє створити реєстр пацієнтів, своєчасно призначити хворим дітям адекватну, патогенетично обґрунтовану терапію та рятувати людські життя.

Для впровадження скринінгу на ТКІД у державні скринінгові програми необхідно налагодити інфраструктуру для підтримки всіх етапів тестування, інформувати лікарів та батьків щодо скринінгу, підтверджувальної діагностики та початкових підходів до лікування новонароджених із лімфопеніями.

**ВИСНОВКИ.** Розробка ефективного, економічно вигідного методу обстеження новонароджених на основі визначення TREC/KREC покращила перспективу виживання пацієнтів із ТКІД. Досвід зарубіжних країн демонструє, що аналіз кількості TREC/KREC методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу є рентабельний і має високу чутливість ще до клінічної маніфестації ТКІД. Позитивний світовий досвід, зростання випадків ТКІД за останні роки та розвиток трансплантації гематопоетичних стовбурових клітин дають вагомий підстави для впровадження програми неонатального скринінгу ТКІД в Україні.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Вважаємо доцільним провести в Україні пілотне дослідження визначення кількості TREC і KREC у ВПК із визначенням референтних значень для нашої популяції з поступовим включенням даного обстеження у рутинний неонатальний скринінг.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Driscoll C. J. Newborn screening systems: The complete perspective / C. J. Driscoll, B. McPherson // Plural Publishing. – 2010. – С. 133–156.
2. Newborn screening for severe combined immunodeficiency;

the Wisconsin experience (2008–2011) / J. W. Verbsky, M. W. Baker, W. J. Grossman [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 32 (1). – P. 82–88.

3. Infants with congenital disorders identified through

- newborn screening United States, 2015–2017 / M. K. Sontag, C. Yusuf, S. D. Grosse [et al.] // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2020. – Vol. 69 (36). – P. 1265–1268.
4. Guthrie R. The origin of newborn screening / R. Guthrie // *Screen.* – 1992. – Vol. 1. – P. 5–15.
5. Current status of newborn screening worldwide: 2015 / B. L. Therrell, C. D. Padilla, J. G. Loeber [et al.] // *Semin. Perinatol.* – 2015. – Vol. 39 (3). – P. 171–187.
6. Expanded screening of one million swedish babies with R4S and CLIR for post-analytical evaluation of data / L. Sörensen, U. von Döbeln, H. Åhlman [et al.] // *Int. J. Neonatal Screen.* – 2020. – Vol. 6 (2). – P. 42.
7. Improving and assuring newborn screening laboratory quality worldwide: 30-year experience at the centers for disease control and prevention / V. R. De Jesús, J. V. Mei, C. J. Bell, W. H. Hannon // *Semin. Perinatol.* – 2010. – Vol. 34 (2). – P. 125–133.
8. Bergougnoux A. The role of extended *CFTR* gene sequencing in newborn screening for cystic fibrosis / A. Bergougnoux, M. Lopez, E. Girodon // *Int. J. Neonatal Screen.* – 2020. – Vol. 6 (1). – P. 23.
9. A cry for the development of newborn screening for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis / A. Y. Hoshino, T. Nakao, K. Kato [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 40 (8). – P. 1196–1198.
10. US Preventive Services Task Force. Universal screening for hearing loss in newborns: US Preventive Services Task Force recommendation statement // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122 (1). – P. 143–148.
11. McCandless S. E. Mandatory newborn screening in the United States: History, current status, and existential challenges / S. E. McCandless, E. J. Wright // *Birth Defects Res.* – 2020. – Vol. 112 (4). – P. 350–366.
12. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism / A. N. Adhikari, R. C. Gallagher, Y. Wang [et al.] // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26 (9). – P. 1392–1397.
13. Borte S. Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases / S. Borte, U. Von Döbeln, L. Hammarström // *Curr. Opin. Hematol.* – 2013. – Vol. 20 (1). – P. 48–54.
14. Chan K. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency / K. Chan, J. M. Puck // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115 (2). – P. 391–398.
15. Koonin E. V. Evolution of adaptive immunity from transposable elements combined with innate immune systems / E. V. Koonin, M. Krupovic // *Nat. Rev. Genet.* – 2015. – Vol. 16 (3). – P. 184–192.
16. T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation / M. D. Hazenberg, M. C. Verschuren, D. Hamann [et al.] // *J. Mol. Med. (Berl.)*. – 2001. – Vol. 79 (11). – P. 631–640.
17. PID comes full circle: applications of V(D)J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders / M. C. Van Zelm, M. Van Der Burg, A. W. Langerak [et al.] // *Front. Immunol.* – 2011. – Vol. 2. – P. 12.
18. Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: a systematic review / A. A. Mauracher, F. Pagliarulo, L. Faes [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2017. – Vol. 5 (5). – P. 1457–1460.
19. Patrawala M. Nonsevere combined immunodeficiency T-cell lymphopenia identified through newborn screening / M. Patrawala, L. Kobrynski // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 19 (6). – P. 586–593.
20. Nakagawa N. Quantification of  $\kappa$ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects / N. Nakagawa, K. Imai, H. Kanegane // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 128 (1). – P. 223–225.e2.
21. Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin  $\kappa$ -deleting recombination excision circles / C. Kamae, N. Nakagawa, H. Sato [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131 (5). – P. 1437–1440.e5.
22. Determining laboratory reference values of TREC and KREC in different age groups of Iranian healthy individuals. / L. Shakerian, Z. Pourpak, S. Shamlou [at al.] // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* – 2019. – Vol. 18 (2). – P. 143–152.
23. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008–2011) / J. W. Verbsky, M. W. Baker, W. J. Grossman [at al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 32 (1). – P. 82–88.
24. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency / M. W. Baker, W. J. Grossman, R. H. Laessig [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124 (3). – P. 522–527.
25. King J. R. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: history, current and future practice / J. R. King, L. Hammarström // *J. Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 38 (1). – P. 56–66.
26. Newborn screening for severe primary immunodeficiency diseases in Sweden—a 2-year pilot TREC and KREC screening study / M. Barbaro, A. Ohlsson, S. Borte [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 37 (1). – P. 51–60.
27. Van Der Burg M. Universal newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) / M. Van Der Burg // *Front. Pediatr.* – 2019. – Vol. 7. – P. 373.
28. Боярчук О. Р. Первинні імунодефіцити у практиці сімейного лікаря / О. Р. Боярчук, М. І. Кінаш, Т. В. Гаріян // *Сімейна медицина.* – 2015. – № 6. – С. 63–64.
29. Korsunskiy I. Expanding TREC and KREC utility in primary immunodeficiency diseases diagnosis / I. Korsunskiy // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11.
30. McGhee S. A. Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency / S. A. McGhee, E. R. Stiehm, E. R. McCabe. // *J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 147 (5). – P. 603–608.
31. High-throughput multiplexed T-cell-receptor excision circle quantitative PCR assay with internal controls for detection of severe combined immunodeficiency in population-based newborn screening / J. L. Gerstel-Thompson, J. F. Wilkey, J. C. Baptiste [et al.] // *Clin. Chem.* – 2010. – Vol. 56 (9). – P. 1466–1474.
32. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening / L. Brown, J. Xu-Bayford, Z. Allwood [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 117 (11). – P. 3243–3246.
33. Early vs. delayed diagnosis of severe combined immunodeficiency: a family perspective survey / A. Chan, C. Scalchunes, M. Boyle [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 138 (1). – P. 3–8.
34. Modell V. An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia / V. Modell, M. Knaus, F. Modell // *Immunol. Res.* – 2014. – Vol. 60 (1). – P. 145–152.
35. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome / J. R. Pollitt, C. J. McCabe, A. Booth [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 1997. – Vol. 1 (7). – P. i–iv, 1–202.
36. Puck J. M. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward

implementation / J. M. Puck // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120 (4). – P. 760–768.

37. Puck J. M. The case for newborn screening for severe combined immunodeficiency and related disorders / J. M. Puck // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 1246. – P. 108–117.

38. Boyarchuk O. Evaluation of warning signs of primary immunodeficiencies / O. Boyarchuk, N. Balatska, I. Chornomydz // *Pediatrics Polska.* – 2019. – Vol. 94 (4). – P. 337–341.

39. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases / H. Kanegane, A. Hoshino, T. Okano [et al.] // *Allergol. Int.* – 2018. – Vol. 67 (1). – P. 43–54.

40. Nevid N. Non-immunologic conditions associated with low TREC values / N. Nevid, G. W. Richmond, S. Davies // *J. Allergy.* – 2020. – Vol. 145. – P. 214.

41. Swiss newborn screening for severe T and B cell deficiency with a combined TREC/KREC assay – management

recommendations / J. Trck, S. Prader, G. Natalucci [et al.] // *Swiss Med. Wkly.* – 2020. – Vol. 150. – P. 20254.

42. Boyarchuk O. Clinical manifestations in the patients with primary immunodeficiencies: data from one regional center / O. Boyarchuk, L. Dmytrash // *Turk. J. Immunol.* – 2019. – Vol. 7. – P. 113–119.

43. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) / N. Bakare, D. Menschik, R. Tiernan [et al.] // *Vaccine.* – 2010. – Vol. 28 (40). – P. 6609–6612.

44. The impact of combining educational program with the improving of infrastructure to diagnose on early detection of primary immunodeficiencies in children / O. Boyarchuk, A. Volokha, T. Hariyan [et al.] // *Immunol. Res.* – 2019. – Vol. 67 (4–5). – P. 390–397.

45. Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні // Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31.12.2003 № 641/84. Офіційний вісник України. – 2003.

## REFERENCES

1. Driscoll, C.J., & McPherson, B. (2010). Newborn screening systems: The complete perspective. *Plural Publishing*, 133-156.

2. Verbsky, J.W., Baker, M.W., Grossman, W.J., Hintermeyer, M., Dasu, T., Bonacci, B., & Routes, J.M. (2011). Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008–2011). *J. Clin. Immunol.*, 32 (1), 82-88. DOI:10.1007/s10875-011-9609-4.

3. Sontag, M.K., Yusuf, C., Grosse, S.D., Edelman, S., Miller, J.I., McKasson, S., ..., & Singh, S. (2020). Infants with congenital disorders identified through newborn screening United States, 2015–2017. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 69 (36), 1265-1268. DOI:10.15585/mmwr.mm6936a6.

4. Guthrie, R. (1992). The origin of newborn screening. *Screen.*, 1, 5-15.

5. Therrell, B.L., Padilla, C.D., Loeber, J.G., Kneisser, I., Saadallah, A., Borrajo, G.J., & Adams, J. (2015). Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin. Perinatol.*, 39 (3), 171-187. DOI:10.1053/j.semperi.2015.03.002.

6. Sörensen, L., von Döbeln, U., Åhlman, H., Ohlsson, A., Engvall, M., Naess, K., ..., & Zetterström, R.H. (2020). Expanded screening of one million swedish babies with R4S and CLIR for post-analytical evaluation of data. *Int. J. Neonatal Screen.*, 6 (2), 42. DOI:10.3390/ijns6020042.

7. De Jesús, V.R., Mei, J.V., Bell, C.J., & Hannon, W.H. (2010). Improving and assuring newborn screening laboratory quality worldwide: 30-year experience at the centers for disease control and prevention. *Semin. Perinatol.*, 34 (2), 125-133. DOI:10.1053/j.semperi.2009.12.003.

8. Bergougoux, A., Lopez, M., & Girodon, E. (2020). The role of extended *CFTR* gene sequencing in newborn screening for cystic fibrosis. *Int. J. Neonatal Screen.*, 6 (1), 23. DOI:10.3390/ijns6010023.

9. Hoshino, A., Xi, Y., Nakao, T., Kato, K., Fujiyama, S., Koh, K., ..., & Kanegane, H. (2020). A cry for the development of newborn screening for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J. Clin. Immunol.*, 40 (8), 1196-1198. DOI:10.1007/s10875-020-00863-x.

10. US Preventive Services Task Force. (2008). Universal screening for hearing loss in newborns: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics*, 22 (1), 143-148.

11. McCandless, S.E., & Wright, E.J. (2020). Mandatory newborn screening in the United States: History, current status, and existential challenges. *Birth Defects Res.*, 112 (4), 350-366.

12. Adhikari, A.N., Gallagher, R.C., Wang, Y., Currier, R.J., Amatuni, G., Bassaganyas, L., ..., & Nussbaum, R.L. (2020). The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. *Nat. Med.*, 26 (9), 1392-1397.

13. Borte, S., Von Döbeln, U., & Hammarström, L. (2013). Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases. *Curr. Opin. Hematol.*, 20 (1), 48-54. DOI:10.1097/moh.0b013e32835a9130.

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

15. Koonin, E.V., & Krupovic, M. (2015). Evolution of adaptive immunity from transposable elements combined with innate immune systems. *Nat. Rev. Genet.*, 16 (3), 184-192. DOI:10.1038/nrg3859.

16. Hazenberg, M.D., Verschuren, M.C., Hamann, D., Miedema, F., & Dongen, J.J. (2001). T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 79 (11), 631-640.

17. Van Zelm, M.C., Van Der Burg, M., Langerak, A.W., & Van Dongen, J.J. (2011). PID comes full circle: applications of V(D)J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders. *Front. Immunol.*, 2, 12. DOI:10.3389/fimmu.2011.00012.

18. Mauracher, A.A., Pagliarulo, F., Faes, L., Vavassori, S., Gungör, T., Bachmann, L.M., & Schmid, J.P. (2017). Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 5 (5), 1457-1460.

19. Patrawala, M., & Kobrynski, L. (2019). Nonsevere combined immunodeficiency T-cell lymphopenia identified through newborn screening. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 19 (6), 586-593. DOI:10.1016/j.ana.2019.08.006.

20. Nakagawa, N., Imai, K., & Kanegane, H. (2011). Quantification of κ-deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 128 (1), 223-225.e2.

21. Kamae, C., Nakagawa, N., Sato, H., Honma, K., Mitsuiki, N., Ohara, O., ..., & Nonoyama, S. (2013). Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin κ-deleting recombination excision circles. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 131 (5), 1437-1440.e5. DOI:10.1016/j.jaci.2012.10.059.

22. Shakerian, L., Pourpak, Z., Shamlou, S., Domsngen, E., Kazemnejad, A., Dalili, H., & Nourizadeh, M. (2019). Determining laboratory reference values of TREC and KREC in different age groups of Iranian healthy individuals. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.*, 18 (2), 143-152.
23. Verbsky, J.W., Baker, M.W., Grossman, W.J., Hintermeyer, M., Dasu, T., Bonacci, B., ..., & DeSantes, K. (2012). Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008–2011). *J. Clin. Immunol.*, 32 (1), 82-88. DOI:10.1007/s10875-011-9609-4.
24. Baker, M.W., Grossman, W.J., Laessig, R.H., Hoffman, G.L., Brokopp, C.D., Kurtycz, D.F., ..., & Routes, J.M. (2009). Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 124 (3), 522-527.
25. King, J.R., & Hammarström, L. (2018). Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: history, current and future practice. *J. Clin. Immunol.*, 38 (1), 56-66. DOI:10.1007/s10875-017-0455-x.
26. Barbaro, M., Ohlsson, A., Borte, S., Jonsson, S., Zetterström, R.H., King, J., ..., & Hammarström, L. (2017). Newborn screening for severe primary immunodeficiency diseases in Sweden—a 2-year pilot TREC and KREC screening study. *J. Clin. Immunol.*, 37 (1), 51-60.
27. Van Der Burg, M. (2019). Universal newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Front. Pediatr.*, 7, 373.
28. Boyarchuk, O.R., Kinash, M.I., & Hariyan, T.V. (2015). Pervynni imunodefitsyty u praktytsi simeinoho likaria [Primary immunodeficiencies in the practice of family doctor]. *Simeina medytsyna – Family Medicine*, 6, 63-64 [in Ukrainian].
29. Korsunskiy, I. (2020). Expanding TREC and KREC utility in primary immunodeficiency diseases diagnosis. *Front. Immunol.*, 11.
30. McGhee, S.A., Stiehm, E.R., & McCabe, E.R. (2005). Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J. Pediatr.*, 147 (5), 603-608.
31. Gerstel-Thompson, J.L., Wilkey, J.F., Baptiste, J.C., Navas, J.S., Pai, S.Y., Pass, K.A., ..., & Comeau, A.M. (2010). High-throughput multiplexed T-cell-receptor excision circle quantitative PCR assay with internal controls for detection of severe combined immunodeficiency in population-based newborn screening. *Clin. Chem.*, 56 (9), 1466-1474.
32. Brown, L., Xu-Bayford, J., Allwood, Z., Slatter, M., Cant, A., Davies, E.G., ..., & Gaspar, H.B. (2011). Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood*, 117 (11), 3243-3246.
33. Chan, A., Scalchunes, C., Boyle, M., & Puck, J.M. (2011). Early vs. delayed diagnosis of severe combined immunodeficiency: a family perspective survey. *Clin. Immunol.*, 138 (1), 3-8.
34. Modell, V., Knaus, M., & Modell, F. (2014). An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia. *Immunol. Res.*, 60 (1), 145-152.
35. Pollitt, R.J., Green, A., McCabe, C.J., Booth, A., Cooper, N.J., Leonard, J. V., ..., & Virdi, N.K. (1997). Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol. Assess.*, 1 (7), i–iv, 1–202.
36. Puck, J.M. (2007). Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 120 (4), 760-768.
37. Puck, J.M. (2011). The case for newborn screening for severe combined immunodeficiency and related disorders. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1246, 108-117.
38. Boyarchuk, O., Balatska, N., & Chornomydz, I. (2019). Evaluation of warning signs of primary immunodeficiencies. *Pediatrics Polska*, 94 (4), 337-341.
39. Kanegane, H., Hoshino, A., Okano, T., Yasumi, T., Wada, T., Takada, H., ..., & Takagi, M. (2018). Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol. Int.*, 67 (1), 43-54. DOI: 10.1016/j.alit.2017. 06.003.
40. Nevid, N., Richmond, G.W., & Davies, S. (2020). Non-immunologic conditions associated with low TREC values. *J. Allergy*, 145, 214.
41. Trck, J., Prader, S., Natalucci, G., Hagmann, C., Brotschi, B., Kelly, J., ..., & Fingerhut, R. (2020). Swiss newborn screening for severe T and B cell deficiency with a combined TREC/KREC assay – management recommendations. *Swiss Med. Wkly.*, 150, 20254.
42. Boyarchuk, O., & Dmytrash, L. (2019). Clinical manifestations in the patients with primary immunodeficiencies: data from one regional center. *Turk. J. Immunol.*, 7, 113-119.
43. Bakare, N., Menschik, D., Tiernan, R., Hua, W., & Martin, D. (2010). Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine*, 28 (40), 6609-6612. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.07.039.
44. Boyarchuk, O., Volokha, A., Hariyan, T., Kinash, M., Volyanska, L., Birchenko, I., ..., & Korda, M. (2019). The impact of combining educational program with the improving of infrastructure to diagnose on early detection of primary immunodeficiencies in children. *Immunol. Res.*, 67 (4-5), 390-397. DOI: 10.1007/s12026-019-09103-w.
45. (2003). Pro udoskonalennia medyko-henetychnoi dopomohy v Ukraini [On the improvement of medical and genetic care in Ukraine]. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 31.12.2003 № 641/84 – Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 31.12.2003 № 641/84*. Ofitsiyniy visnyk Ukrainy [in Ukrainian].

Отримано 18.09.20

Прийнято до друку 23.10.20

Електронна адреса для листування: mochulska\_om@tdmu.edu.ua