

По следам IX Всероссийского Конгресса Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР)

FOLLOWING THE IX ALL-RUSSIAN CONGRESS OF THE ASSOCIATION OF PEDIATRIC ALLERGOLOGISTS AND IMMUNOLOGISTS OF RUSSIA (APAIR)

Диагностическое значение TREC и KREC для выявления иммунных нарушений у новорожденных

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-42-44>**Л. Ю. Барычева, Л. С. Хачирова, В. А. Фирсова, С. Ю. Фарсиянц***Ставропольский государственный медицинский университет, 355002, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия*

Для цитирования: Барычева ЛЮ, Хачирова ЛС, Фирсова ВА, Фарсиянц СЮ. Диагностическое значение TREC и KREC для выявления иммунных нарушений у новорожденных. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 3: 42–44. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-42-44>

Diagnostic value of TREC and KREC for detecting immune disorders in newborns

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-42-44>**L. Y. Barycheva, L. S. Khachirova, V. A. Firsova, S. Yu. Farsiiants***Stavropol State Medical University, 310, Mira st., Stavropol, 355002, Russia*

For citation: Barycheva LY, Khachirova LS, Firsova VA, Farsiiants SYu. Diagnostic value of TREC and KREC for detecting immune disorders in newborns. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 3: 42–44. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-42-44>

В течение последнего десятилетия в практику здравоохранения многих стран активно внедряется определение универсальных маркеров Т-клеточных иммунодефицитов — TREC (T-cell receptor excision circle) и В-клеточных — KREC (kappa-deleting recombination excision circle) для диагностики врожденных иммунных нарушений [1, 2, 3]. Популяционный скрининг признан единственным средством ранней диагностики многих первичных иммунодефицитов до начала серьезных инфекций [4]. Вместе с тем показано, что определение TREC позволяет выявлять пациентов и с другими Т-клеточными лимфопениями, нуждающихся в диспансерном наблюдении и лечении [3, 4].

Цель исследования: ретроспективный сравнительный анализ количества TREC и KREC в сухих пятнах крови у умерших детей в зависимости от степени доношенности, наличия врожденных пороков развития.

Материал и методы исследования. Проведено ретроспективное исследование архивных тест-бланков сухих пятен крови 49 умерших детей, взятых на фильтровальные карты 903 Wallac Russia CE Card (GE Healthcare Bio-Sciences Corp, USA). Для исследования отобраны сухие пятна крови детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями, подтвержденными в клиническом и патоморфологическом диагнозе в качестве основной причины летального исхода. При определении TREC и KREC использовалась мультиплексная тест-система «БиТ-тест», Россия. В ходе определения TREC и KREC 6 детей были исключены из исследования в связи с плохой амплификацией ДНК. В результате проанализированы данные 43 умерших детей (27 мальчиков и 16 девочек).

В 20,9% случаев верифицированы тяжелые пневмонии, в 39,5% — сепсис, в 4,7% — гнойный менингоэнцефалит, в 30,2% — генерализованная форма вирусной инфекции, в 4,7% — язвен-

но-некротический энтероколит. Летальный исход у 34,9% детей наступил на 1-м месяце жизни, у 37,2% — в возрасте 1–3 мес., у 11,6% — в 3–6 мес., у 11,6% — в 6–12 мес., у 4,7% — в 1–3 года. Недоношенные дети составили 65,1%, в том числе 21,4% с крайней степенью недоношенности и сроком гестации менее 28 недель, 32,1% родились от ранних преждевременных родов (28–32 недели), 17,9% — от преждевременных родов (32–34 недели), 28,6% — от поздних преждевременных родов (34–37 недель). Врожденные пороки развития верифицированы у 19 (44,2%) детей, в структуре которых верифицировались пороки сердца и магистральных сосудов (23,3%), пороки развития желудочно-кишечного тракта — атрезии пищевода и кишечника (7,0%), аномалии мочевыделительной и половой систем (2,3%), пороки развития бронхов и легких (7%), ЦНС — 3 (7%), а также синдромы Ди Джорджи (2,3%), Эдвардса (2,3%), Грисцелли 2 (2,3%), болезнь Дауна (2,3%).

При патоморфологическом исследовании вилочковой железы и лимфатических узлов у 4 детей выявлены признаки врожденной гипоплазии тимуса, у 1 — несвоевременного жирового метаморфоза вилочковой железы. Анализ TREC и KREC выполнен у детей, имеющих морфологические признаки врожденного иммунодефицита (5 пятен), а также в зависимости от степени доношенности и наличия врожденных пороков развития (ВПР).

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Primer of Biostat 4.0, Attestat 10.5.1. Количественные значения представляли в виде: медианы и интерквартильный (25 и 75 процентиля) размах (Me (Q1–Q2)). Для оценки межгрупповых различий количественных признаков применяли критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У 60,5% умерших детей с фатальными инфекциями определялось снижение показателей эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов. Низкие показатели TREC отмечались в 37,2% случаев, KREC — в 4,6%, TREC и KREC — в 16,6%. Среднее число копий TREC для всех образцов составило $147/10^5$ L [59,1; 345], KREC — $264/10^5$ L [85,1; 624].

В группу вероятных врожденных ПИД были отнесены пациенты с несвоевременным жировым метаморфозом вилочковой железы, аплазией ти-

муса и тотальной лимфопенией с рождения, гипоплазией тимуса, сочетанной с врожденными пороками, характерными для синдромов Ди Джорджи и Эдвардса, а также ребенок из семьи с подтвержденным семейным лимфогистиоцитозом (синдром Грисцелли 2). Установлено снижение уровней эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов у всех пациентов с патоморфологическими признаками врожденных ИДС до неопределяемых TREC и KREC при вероятном ТКИД, KREC — при несвоевременном жировом метаморфозе тимуса. Резкое снижение TREC отмечено у детей с врожденной гипоплазией тимуса в структуре синдромов Ди Джорджи и Эдвардса.

Установлено снижение уровня TREC у недоношенных детей — 127,5 [58,4; 372,5] по сравнению с доношенными — 408,5 [185; 869], $p < 0,01$. Проведена оценка показателей TREC в зависимости от сроков гестации. Статистически значимое снижение по сравнению с доношенными детьми определялось только в группе глубоко недоношенных детей со сроками гестации менее 28 недель — 59,7 [46,8; 61,1] и 408,5 [185; 869], $p < 0,01$.

Выявлено снижение показателей TREC у детей с пороками развития, в структуре которых определялись пороки сердца и магистральных сосудов (тетрада и триада Фалло, открытый артериальный проток, стеноз легочной артерии, аорты) — 23,3%, пороки развития желудочно-кишечного тракта (атрезии пищевода и кишечника) — 7,0%, аномалии мочевыделительной и половой систем — 2,3%, пороки развития бронхов и легких — 7%, ЦНС — 7%. Выявлено статистически значимое снижение показателей TREC у умерших детей, имеющих ВПР, — 179 [60,8; 248], по сравнению с детьми без пороков развития — 542 [114,5; 248].

Полученные результаты согласуются с имеющимися в литературе сведениями об уменьшении показателей TREC у новорожденных с ВПР [1, 2, 5]. Исследования TREC в пилотных проектах неонатального скрининга во многих странах позволили выделить также идиопатическую лимфопению, требующую диспансерного наблюдения [6].

Заключение. Таким образом, ретроспективное определение TREC и KREC в сухих пятнах неонатального скрининга позволяет идентифицировать нозологические синдромы отдельных ПИДС, как причины ранней детской смертности. У 11,6% умерших детей определяется значительное сниже-

ние TREC и (или) KREC до не детектируемых значений, что подтверждается клиническими и патоморфологическими признаками врожденных ИДС.

Определение TREC является эффективным инструментом для выявления других Т-клеточ-

ных лимфопений, связанных с недоношенностью, наличием пороков развития, наследственных заболеваний (болезнь Дауна, синдром Эдвардса), требующих профилактических мероприятий с целью предотвращения фатальных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Blom M, Bredius RGM, Weijman G, Dekkers EHBM, Kemper EA et al. Introducing Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the Dutch Neonatal Screening Program. *Int. J. Neonatal Screen.* 2018; 4 (4): 40. <https://doi.org/10.3390/ijns4040040>.
2. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterström RH et al. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden—a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. *J. Clin Immunol.* 2017; 37 (1): 51–60. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0347-5>.
3. Корсунский ИА, Продеус АП, Румянцев АГ, Гордукова МА, Корсунский АА и др. Скрининг новорожденных на первичные иммунодефициты и группу риска иммунорегуляторных расстройств, требующих диспансерного наблюдения. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского.* 2019; 98 (3): 49–54. [Korsunskiy IA, Prodeus AP, Rumyantsev AG, Gordukova MA, Korsunskiy AA i dr. Skrining novorozhdennykh na pervichnye immunodefitsity i gruppu riska immunoregulyatornykh rasstroystv, trebuyushchikh dispansernogo nablyudeniya. *Pediatriya named after G.N. Speransky.* 2019; 98 (3): 49–54. (in Russ.)] <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-49-54>.
4. King JR, Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *J. Clin Immunol.* 2018; 38 (1): 56–66. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0455-x>.
5. Borte S, Meeths M, Liebscher I, Krist K, Nordenskjöld M et al. Combined newborn screening for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe T- and B-cell immunodeficiencies. *J. Allergy Clin Immunol.* 2014; 134 (1): 226–228. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.026>.
6. De Felipe B, Olbrich P, Lucenas JM, Delgado-Pecellin C, Pavon-Delgado A et al. Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27: 70–77. <https://doi.org/10.1111/pai.12501>.