

Показатели ТREC и КREC у пациентов с врожденными пороками сердца. Данные неонатального скрининга

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-42-53>

УДК 576.8.097.1.3:616-053.3
Дата поступления: 21.07.2024
Дата принятия: 31.08.2024
Дата публикации: 30.09.2024

**Барычева Л. Ю.¹, Бачиева Л. И.¹, Пучков А. А.², Селезнева Ю. Г.³, Козьмова Н. А.¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра иммунологии с курсом ДПО, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница», 355029, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 3, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр», 355041, г. Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44, Россия

Барычева Людмила Юрьевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-4069-0566, e-mail: for_ludmila@inbox.ru.

Бачиева Лейла Ибрагимовна — соискатель кафедры иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0008-7785-4676, e-mail: bachleila@mail.ru.

Пучков Андрей Анатольевич — главный врач ГБУЗ СК КДКБ, e-mail: kdcb@kdcb.ru.

Селезнева Юлия Геннадьевна — зав. лабораторией неонатального скрининга, врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ СК СККПЦ, e-mail: ruta260315@gmail.com.

Козьмова Наталья Александровна — ассистент кафедры иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-0971-5347, e-mail: n-kozьmova@mail.ru.

Аннотация

Актуальность. Дети с врожденными пороками сердца (ВПС) имеют высокий риск инфекционных осложнений с неблагоприятным исходом, что связано с неадекватным иммунным ответом. TREC и KREC являются признанными биомаркерами T- и B-клеточного лимфоцитоза у новорожденных.

Цель исследования: оценить количество кольцевых участков ДНК — TREC и KREC у детей с врожденными пороками сердца.

Материалы и методы. При проведении исследования использовались данные неонатального скрининга на первичные иммунодефициты в Ставропольском крае за период с 01.01.2023 по 30.06.2024. Осуществлен анализ TREC и KREC у 43 новорожденных с ВПС по сравнению со здоровыми младенцами.

Результаты исследования. Показатели TREC и KREC у детей с ВПС были ниже, чем у здоровых детей. Установлена связь уровней TREC с абсолютной лимфопенией, развитием инфекционных осложнений. Определено снижение KREC у младенцев с ВПС и генетическими синдромами. Установлено, что уровень TREC менее 650 копий на 10⁵ клеток может быть предиктором развития инфекционных осложнений у новорожденных с ВПС.

Выводы: уменьшение числа копий TREC и KREC в неонатальном скрининге позволяет выявить детей с ВПС с высоким риском инфицирования, открывая потенциальные возможности для профилактической терапии.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, TREC, KREC

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Барычева Л.Ю., Бачиева Л.И., Пучков А.А., Селезнева Ю.Г., Козьмова Н.А. Показатели TREC и KREC у пациентов с врожденными пороками сердца. Данные неонатального скрининга. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 3: 42–53. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-42-53>

Для корреспонденции:

Барычева Людмила Юрьевна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета.

Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия.

E-mail: for_ludmila@inbox.ru.

For correspondence:

Barycheva Lyudmila Yur'evna, Doctor of Medical Sciences, Professor, head of department of Immunology with the course of APE of Stavropol State Medical University.

Address: 310 Mira str., 355017, Stavropol, Russia.

E-mail: for_ludmila@inbox.ru.

TREC and KREC values in patients with congenital heart defects – neonatal screening data

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-42-53>

date of receipt: 21.07.2024

Date of acceptance: 31.08.2024

Date of publication: 30.09.2024

Lyudmila Y. Barycheva¹, **Leila I. Bachieva**¹, **Andrey A. Puchkov**², **Julia G. Selezneva**³, **Natalia A. Kozmova**¹

¹ Stavropol State Medical University, 310 Mira str., Stavropol, 355017, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital, 3 Semashko str., Stavropol, 355029, Russia

³ Stavropol Regional Clinical Perinatal Center, 44 Lomonosov str., Stavropol, 355041, Russia

Lyudmila Yur'evna Barycheva – Dr. Sci., Professor, head of department of Immunology with the course of APE of Stavropol State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-4069-0566, e-mail: for_lyudmila@inbox.ru.

Leila Ibragimovna Bachieva – candidate of department of Immunology with course of APE of Stavropol State Medical University, ORCID ID: 0009-0008-7785-4676, e-mail: bachleila@mail.ru.

Andrey Anatolyevich Puchkov – Chief Physician of the State Budgetary healthcare Institution of the Stavropol Territory Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: kdkb@kdkb.ru.

Julia Gennadievna Selezneva – Head of the laboratory of neonatal screening, doctor of clinical laboratory diagnostics of the State Budgetary Healthcare Institution of the Stavropol Territory of the Stavropol Regional Clinical Perinatal Center, ruta260315@gmail.com.

Natalia Alexandrovna Kozmova – assistant of department of Immunology with the course of APE of Stavropol State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-0971-5347, e-mail: n-kozмова@mail.ru.

Abstract

Relevance. Children with congenital heart disease (CHD) are at high risk of infectious complications with unfavorable outcomes, which is associated with inadequate immune responses. TREC and KREC are recognized biomarkers of T- and B-cell lymphopoiesis.

Objective of the study: to evaluate the number of circular DNA segments – TREC and KREC in children with congenital heart defects.

Materials and methods. The study used data from neonatal screening for primary immunodeficiencies in the Stavropol region from January 1, 2023, to June 30, 2024. An analysis of TREC and KREC was conducted in 43 newborns with CHD compared to healthy infants.

Results. The levels of TREC and KREC in children with CHD were lower than in healthy children. A correlation was established between TREC levels and absolute lymphopenia, as well as the development of infectious complications. A decrease in KREC was identified in infants with CHD and genetic syndromes. It was shown that a TREC level of less than 650 copies per 10^5 cells may be a predictor of the development of infectious complications in newborns with CHD.

Conclusions. The reduction in the number of TREC and KREC copies in neonatal screening allows for the identification of children with CHD at high risk of infection, opening potential opportunities for preventive therapy.

Keywords: congenital heart defects, TREC, KREC

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Barycheva L.Y. Bachieva L.I., Puchkov A.A., Selezneva J.G., Kozmova N.A. TREC and KREC values in patients with congenital heart defects – neonatal screening data. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 3: 42–53. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-42-53>

Актуальность. Эксцизионные кольца генов реаранжировки Т-клеточных рецепторов (TREC) и κ-делеционные круги эксцизии (KREC) образуются во время дифференцировки иммунных клеток на территории центральных органов иммунопоэза на этапе формирования их антигенраспознающего репертуара и являются маркерами недавно образовавшихся Т- и В-лимфоцитов [1, 2]. Мультиплексный анализ TREC и KREC мето-

дом ПЦР в режиме реального времени применяется в неонатальном скрининге во многих странах мира для диагностики у новорожденных тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН) и других врожденных ошибок иммунитета [1, 2]. Кроме ТКИН, определение TREC позволяет выявить и другие формы Т-клеточной лимфопении (ТСЛ), включая синдромы Ди Джорджи, CHARGE, Якобсена, Луи-Бар, Вискот-

та — Олдрича, Маккьюсика, Нунан, Дауна, а также вторичные TCL у младенцев с пороками сердца, желудочно-кишечного тракта, неонатальной лейкемией, глубокой степенью недоношенности [3, 4, 5, 6]. Показано, что не-ТКИН TCL встречаются в 3–4 раза чаще, чем ТКИН [3, 7]. Высокий процент детей с аномальными показателями TREC имеют врожденный порок сердца (ВПС) [3, 7].

Известно, что младенцы с ВПС страдают от частых инфекций с высоким риском осложнений и фатальных исходов [8]. Клинические исследования свидетельствуют о низких показателях T-лимфоцитов и их субпопуляций у детей с ВПС, что подтверждает важную роль TCL в развитии инфекционных осложнений [8, 9]. Ранее было показано, что уменьшение числа копий TREC у новорожденных может быть связано с пороками сердца [3, 5, 7, 10]. Однако распространенность T-клеточной лимфопении у детей с ВПС до конца не определена.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить результаты неонатального скрининга (TREC, KREC) у детей с врожденными пороками сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование с включением младенцев с диагностированными структурными ВПС, рожденных в Ставропольском крае в период с 01.01.2023 по 30.06.2024 г. Отбор пациентов проводился на базе Ставропольских клинических перинатальных центров № 1 и № 2, а также отделения патологии новорожденных и недоношенных краевой детской клинической больницы г. Ставрополя. Диагноз врожденного порока сердца устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями на основании клинико-инструментальных данных с учетом МКБ-9. Осуществлен анализ архивных историй болезни пациентов. В исследование включены дети с ВПС, рожденные на сроке гестации более 34 недель, исключены младенцы с другими причинами вторичных лимфопений, в том числе глубоко недоношенные, с пороками ЖКТ, неонатальным лейкозом, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей и матерей, получавших иммуносупрессивную терапию во время беременности.

Результаты исследования TREC и KREC у 43 детей с ВПС и 100 здоровых детей были получены при проведении неонатального скринин-

га и предоставлены лабораторией неонатального скрининга ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр» (СККПЦ). Забор крови у доношенных новорожденных производился в возрасте 24–48 ч., у недоношенных — 144–168 ч. (Приказ Минздрава РФ от 21.04.2022 № 274Н.) Исследование одобрено Локальным этическим комитетом СтГМУ. Родители пациентов подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Определение TREC и KREC выполнялось в исследовательском центре Краевой клинической больницы № 1 им. С. В. Очаповского (г. Краснодар) методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для анализа пятен высушенной крови. Применялись тест-системы «ТК-SMA» Генериум.

Критериями положительного результата на ТКИН и другие врожденные ошибки иммунитета считали пороговый уровень TREC и KREC менее 100 на 100 000 копий клеток в соответствии с порядком скрининга [11].

При получении низких уровней TREC/KREC осуществлялся первый этап подтверждающей диагностики на тест-бланке в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова». У новорожденных с аномальными TREC/KREC, по данным ретеста, выполнялось расширенное иммунофенотипирование (ИФТ) в иммунологической лаборатории НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева и молекулярно-генетическое исследование с определением делеции 22q11.2 и 10p14, а также экзомного (NGS), а при необходимости полноэкзомного (WGS) секвенирования в МГНЦ им. Н. П. Бочкова. Пациентов с одним или несколькими показателями ИФТ ниже референсных значений ($CD3 < 1500$ кл/мкл, $CD3CD45RA < 60\%$, $CD19 < 400$ кл/мкл) при отсутствии патогенных вариантов в генах первичных ИДС относили в группу вторичных лимфопений [11].

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием программного обеспечения Statistica 10. Демографические данные, а также показатели эксцизионных колец генов реаранжировки представлялись с помощью описательной статистики в виде медианы и интерквартильного размаха. Для сравнения показателей TREC и KREC использовали U-критерий Манна — Уитни. При оценке значимости TREC/KREC в качестве предикторов инфекционных осложнений использо-

вали анализ ROC-кривых. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. В исследование включены 43 младенца (25 мальчиков и 18 девочек) с пороками сердца, охваченные программой неонатального скрининга в течение 1,5 лет. У 5 (11,6%) младенцев верифицированы цианотические пороки, в том числе тетрада Фалло (2), единственный желудочек сердца (1), транспозиции магистральных сосудов (2). Среди нецианотических пороков диагностировались коарктация аорты — 7,9%, стеноз аортального клапана — 10,5%, дефекты межпредсердной — 21,1% и межжелудочковой перегородок — 44,7%, атриовентрикулярная коммуникация (7,9%), артериальный проток (7,9%). В 9 (20,9%) случаях ВПС обнаруживались в структуре генетически обусловленных заболеваний: синдромов Эдвардса — 4,6%, Апера — 2,3%, Дауна — 13,9%. Оперативное лечение выполнено у 15 (34,9%) пациентов.

40 детей родились доношенными (гестационный возраст ≥ 37 недель), трое — умеренно недоношенными (32–36 недель). Низкий вес при рождении относительно срока гестации имели 9 (20,9%) детей. У 28 (65,1%) новорожденных диагностировалась гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) средней степени тяжести, у 2 (4,7%) — ГИЭ тяжелой степени с развитием ВЖК. У 28 (65,1%) младенцев развились серьезные инфекции, в том числе пневмония — 25 (58,1%), бронхолит/бронхит — 1 (2,3%), некротизирующий энтероколит — 1 (2,3%), инфекции мочевыводящих путей — 5 (11,6%), кожи — 2,3% (1).

Аномальные TREC (менее 100 копий на 10^5 клеток) получены у 2 детей, что составило 22,2% от 9 случаев вторичных лимфопений, верифицированных в СК в течение 1,5 лет (с 01.01.23 по 01.07.24 г.).

Пациент 1. Рожден на 39-й неделе гестации, с признаками асфиксии, ДН 2-й ст., госпитализирован в ОРИТ. В период новорожденности диагностирован ВПС: стеноз легочной артерии, функционирующее овальное окно. В рамках неонатального скрининга детектировано низкое количество KREC — 70 копий на 100 тыс. лейкоцитов, подтвержденное в ретесте. В гемограмме в возрасте 3 недель жизни выявлена умеренная лимфопения — 2900 кл/мкл. По данным иммунофенотипирования определено нормальное со-

держание CD3 — 2700 кл/мкл, CD4 — 2300 кл/мкл, CD8 — 490 кл/мкл, значительное снижение CD19 — 50 кл/мкл, а также признаки транзиторной младенческой гипоиммуноглобулинемии (IgA — 0 г/л, IgG — 3,16 г/л, IgM — 0,51 г/л). Молекулярно-генетическое исследование не выявило клинически значимых мутаций при полноэкзомном секвенировании. Ребенок перенес неонатальную пневмонию, в последующем серьезных инфекционных заболеваний не отмечалось. Лимфопения разрешилась в возрасте 3 месяцев.

Пациент 2. Мальчик родился недоношенным на 34-й неделе гестации с весом 1490 г, оценкой по шкале Апгар 4 балла. На 22-й неделе беременности выполнен кордоцентез, кариотипирование, верифицирован синдром Эдвардса. При рождении состояние тяжелое, обусловленное сердечно-сосудистой недостаточностью, ДН 2–3-й ст., гипоксически-ишемической энцефалопатией 2-й ст. Подтвержден ВПС высокой категории сложности: общий атриовентрикулярный канал. ДМПП (3,5 мм), ДМЖП (5 мм), ОАП (2,5 мм) с признаками легочной гипертензии. По результатам НС после достижения постконцептуального возраста 37 недель выявлены низкие KREC — 96 копий на 100 000 клеток. При выполнении ИФТ установлены нормальные показатели CD3 — 3474 кл/мкл, CD3CD4CD45RA — 1844 кл/мкл, низкие CD19 — 132 кл/мкл. По данным WGS клинически значимых мутаций не обнаружено.

В течение 4 месяцев наблюдения регистрировались непрерывно рецидивирующие бактериальные инфекции (пневмония, омфалит, энтероколит, средний отит, пиодермия), отсутствие прибавки в весе, цитопенический синдром (уровень тромбоцитов $50\text{--}90 \cdot 10^9/\text{л}$, анемия 2–3-й ст.), потребность в непрерывной антибактериальной и противогрибковой терапии. При мониторинге гуморальных факторов иммунитета определялось снижение сывороточных иммуноглобулинов (IgA — 0,1 г/л, IgG — 2,9 г/л, IgM — 0,35 г/л). Находится в реанимационном отделении СККПЦ, прогноз сомнителен.

При оценке результатов скрининга в общей группе ВПС выявлено статистически значимое снижение показателей TREC — 1198 [698; 1717], ($p < 0,05$) и KREC — 954 [587; 1253] копий на 10^5 клеток, $p < 0,01$ по сравнению со здоровыми детьми (рис. 1, 2).

Определено снижение показателей TREC у новорожденных с цианотическими ВПС, генетическими заболеваниями в сочетании с ВПС, а также

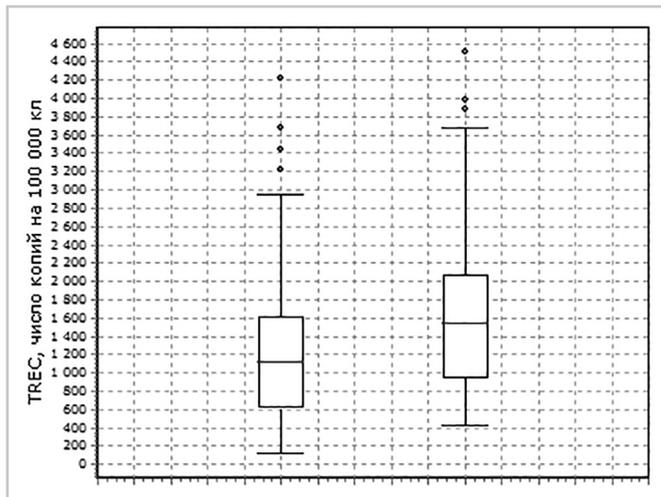


Рис. 1. Показатели TREC у детей с врожденными пороками сердца (иллюстрация автора)
 Fig. 1. TREC indicators in children with congenital heart defects (illustration by the author)

Примечание: p — различия по сравнению со здоровыми детьми (критерий Манна — Уитни)

Note: p — differences compared to healthy children (Mann — Whitney test)

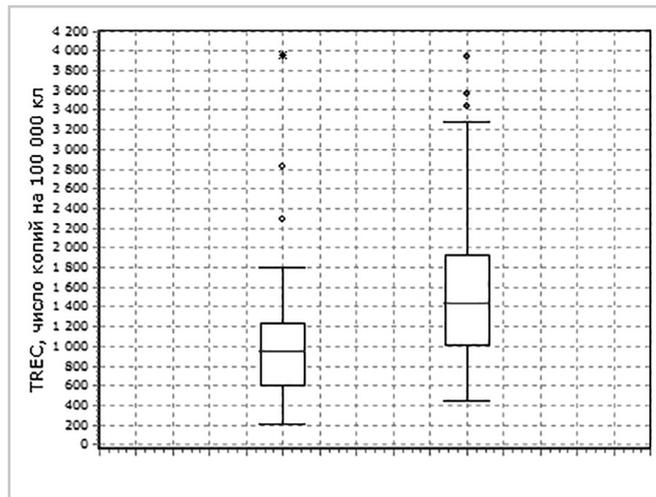


Рис. 2. Показатели KREC у детей с врожденными пороками сердца (иллюстрация автора)
 Fig. 2. KREC indicators in children with congenital heart defects (illustration by the author)

Примечание: p — различия по сравнению со здоровыми детьми (критерий Манна — Уитни)

Note: p — differences compared to healthy children (Mann — Whitney test)

у детей с летальным исходом (табл. 1). Однако ввиду малочисленности групп различия не были статистически значимыми. Как и предполагалось, содержание TREC оказалось существенно ниже у младенцев с лимфопенией (уровень лимфоцитов менее 3000 кл/мкл) — 729,0 [567,0; 1332,0] копий на 10^5 клеток, $p = 0,049$.

Количество копий KREC было ниже у новорожденных с ВПС в структуре генетических заболе-

ваний (1180,5 [573,5; 1579,5] копий на 10^5 клеток, $p = 0,04$) по сравнению с детьми с ВПС без генетических синдромов. Не получено статистически значимой разницы в зависимости от вида ВПС, исхода заболевания.

Установлено снижение показателей TREC у новорожденных с ВПС и инфекционными осложнениями — 923 [563; 1245] при сопоставлении с группой без инфекционных эпизодов —

Таблица 1. Показатели TREC и KREC у новорожденных с пороками сердца в зависимости от демографической характеристики (таблица автора)
 Table 1. TREC and KREC indicators in newborns with heart defects, depending on demographic characteristics (author's table)

Показатели	Генетическое заболевание		Число лимфоцитов		Характер ВПС		Исход	
	есть n=8	нет n=35	>3000 кл/ мкл n=14	<3000 кл/ мкл n=29	с цианозом n=5	без цианоза n=38	живы n=39	умерли n=4
TREC, копий / 10^5 клеток	1180,5 [573,5; 1579,5]	1201,0 [702,0; 1800,0]	1233,0 [923,0; 1910,0]	729,0 [567,0; 1332,0]*	1201,0 [702,0; 1483,0]	1359,0 [694,0; 1800,0]	1198,0 [702,0; 1800,0]	959,5 [520; 1891,5]
KREC, копий / 10^5 клеток	533,5 [417,0; 792,5]**	1020,0 [632,0; 1451,0]	813,5 [585,0; 1514,0]	1020,0 [619,0; 1245,0]	954,0 [798,0; 1260,0]	944,0 [563,0; 1245,0]	943,0 [792,5; 2507,5]	954,0 [563,0; 1260,0]

ПРИМЕЧАНИЕ: * — достоверность различий показателей в зависимости от числа лимфоцитов, ** — достоверность различий показателей у детей с генетическими заболеваниями и без них, $p < 0,05$ (критерий Манна — Уитни)

NOTE: * — THE RELIABILITY OF DIFFERENCES IN INDICATORS DEPENDING ON THE NUMBER OF LYMPHOCYTES, ** — THE RELIABILITY OF DIFFERENCES IN INDICATORS IN CHILDREN WITH AND WITHOUT GENETIC DISEASES, $p < 0.05$ (MANN — WHITNEY CRITERION)

1877 [1427; 2855] копий на 10^5 клеток, $p=0,001$. Аналогичные закономерности установлены и при анализе KREC — 708,5 [430,3; 1047,8] и 1260 [954; 1747] копий на 10^5 клеток соответственно, $p=0,01$.

По результатам ROC-анализа снижение TREC менее 650 копий на 10^5 клеток позволило прогнозировать инфекционные осложнения у новорожденных с ВПС (OR — 10,1; CI 2,35–43,3, $p=0,049$) с чувствительностью (87,4%), специфичностью (64,7%), положительной (78,7%) и отрицательной (73,3%) предсказательной ценностью (AUC — 0,87).

Уменьшение KREC менее 580 копий на 10^5 клеток увеличивало риск инфекционных осложнений у новорожденных с ВПС (OR — 10,9; CI 2,34–51,2, $p=0,067$), однако уровень статистической значимости был больше 0,05.

ОБСУЖДЕНИЕ. Несмотря на современные достижения в терапии врожденных пороков сердца, дети с ВПС имеют высокий риск инфекционной заболеваемости и смертности в период новорожденности [9, 12, 13]. Установлено, что структурные ВПС сопровождаются уменьшением количества и зрелости иммунных клеток, снижением дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе, дефицитом IgG, IgA [14, 15]. Такие особенности иммунного статуса определяют повышенную заболеваемость РС-инфекцией, увеличивая риск развития бронхопневмонии и бронхоолита с летальным исходом не менее чем в 25 раз [15].

Показано, что ВПС предрасполагают к развитию сепсиса и длительной ИВЛ, что обусловлено не только изменениями в малом круге кровообращения, но и иммунной компрометированностью [16]. Рутинная тимэктомия при коррекции ВПС может усугубить Т-клеточную лимфопению и чувствительность к инфекциям в последующем [17, 18].

В настоящем исследовании установлено, что новорожденные с ВПС имеют более низкие уровни TREC и KREC по сравнению со здоровыми детьми в нашей когорте, а также при сопоставлении с референсными значениями, полученными ранее с использованием заявленных тест-систем [19].

Аномальные показатели TREC выявлены у 2 (4,7%) детей, не имевших молекулярно-генетических признаков первичных ИДС. Их доля в структуре вторичных лимфопений по резуль-

татам НС в регионе составила 22,2%. Получено закономерное снижение TREC у пациентов с низким абсолютным содержанием лимфоцитов.

По данным других исследовательских центров, на долю врожденных пороков сердца в структуре вторичных лимфопений приходится от 24 до 40% [1, 7, 20]. В работе К. Kennedy et al. аномальные уровни TREC (ниже пороговых значений, установленных для ПИД) определены у 0,99% новорожденных с ВПС [21].

У 9 детей с ВПС, имеющих верифицированный генетический дефект (синдромы Дауна, Эдвардса, Апера) выявлено снижение числа копий KREC по сравнению с младенцами с ВПС без генетических синдромов. Известно не менее 13 заболеваний, объединяющих пороки сердца и генетически детерминированный иммунодефицит, в том числе синдромы Дауна [22, 23], Ди Джорджи [24, 25, 26], Кабуки [27, 28], Тернера [15], врожденной асплении [29]. Выявлено снижение TREC и KREC при этих заболеваниях [22, 24].

Некоторые из генов (*CHD7*, *FOXP1*, *GATA4*, *JAG1*, *NKX2*, *TBX1*), ассоциированных с ВПС, играют ключевую роль не только в морфогенезе сердца, но и развитии тимуса [30]. Так, гаплонедостаточность *TBX1*, ключевого гена при болезни Ди Джорджи, способствует развитию пороков сердца, гипоплазии тимуса и паращитовидных желез, контролируя экспрессию почти 2000 генов [31, 32].

Большая часть пациентов с синдромом Дауна имеют тимус небольших размеров с аномальной структурой [22]. Изменения миело- и лимфопоэза приводят к снижению Т- и В-клеток у 90% детей [34]. В качестве потенциальных механизмов развития ИДС рассматривают изменение экспрессии микро-РНК в иммунных клетках, усиление передачи сигналов с TLR2, приводящих к иммунной дисрегуляции [34]. Низкое количество копий TREC у новорожденных с синдромом Дауна отражает снижение дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе и их транспорта в периферический кровоток [22].

Изучению связи между врожденными пороками сердца и иммунными дефектами посвящены фундаментальные исследования последних лет [9, 15, 35]. Показано, что эмбриональное развитие тимуса и сердца объединены общими клетками предшественниками — клетками нервного гребня, участвующими в развитии сердечно-со-

судистой системы, а также капсулы и пероциты тимуса [35]. Потеря или нарушение регуляции сигнальных путей клеток нервного гребня способствует развитию как пороков сердца, так и гипоплазии тимуса [35, 36].

Кроме того, перинатальные факторы риска, такие как прием лекарственных препаратов, курение сигарет, гестационный сахарный диабет, недостаточное питание или врожденные инфекции связаны не только с развитием пороков сердца, но и внутриутробной атрофией тимуса [37, 38]. Дефект развития Т-лимфоцитов у новорожденных с ВПС отражается на периферическом компартменте иммунокомпетентных клеток [9]. У пациентов с пороками сердца и атрофией тимуса определяется низкое количество Т-лимфоцитов, а также наивных Т-клеток (RTE), недавно завершивших интратимическое развитие и мигрировавших в периферический кровоток [9]. Низкие показатели RTE коррелируют со сниженным уровнем TREC [5, 39, 40].

В исследовании В.Т. Davey et al. медиана уровня TREC у новорожденных с ВПС была существенно ниже, чем в популяции [14]. Пациенты с ВПС, требующие госпитализации по поводу инфекционного заболевания, имели более низкие значения TREC по сравнению с детьми без инфекционных осложнений [14], что согласуется с полученными нами данными.

Низкие показатели TREC установлены у новорожденных с тяжелыми критическими пороками сердца [35, 41, 42]. Определено, что аномальные TREC и KREC могут использоваться в качестве

предикторов потенциально фатальных инфекций у недоношенных новорожденных с ВПС [14, 43].

В отличие от других исследований [41, 42, 44], нами не получено статистически значимых различий в зависимости от вида ВПС и его тяжести, что может быть связано с недостаточным количеством испытуемых в группах с цианотическими пороками сердца и умерших детей.

Следует учитывать, что рутинная тимэктомия в раннем возрасте при коррекции ВПС может усугубить Т-клеточную лимфопению и иммунную компрометированность у младенцев с низкими TREC при рождении и ухудшить прогноз [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, у новорожденных с пороками сердца отмечается уменьшение числа копий TREC и KREC, что дает возможность выявлять пациентов с высоким риском инфекционных осложнений.

Уменьшение числа копий TREC менее 650 копий на 10^5 клеток в неонатальном скрининге позволяет выявить детей с ВПС с высоким риском инфицирования, открывая потенциальные возможности для профилактической терапии.

Детям с ВПС и установленной вторичной лимфопенией могут быть рекомендованы профилактические курсы противомикробных средств, заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов, применение паливизумаба, сохранение тимуса при коррекции ВПС [14].

К ограничениям настоящего исследования следует отнести ретроспективный дизайн, небольшое число испытуемых, короткий интервал наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Puck J.M. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev.* 2019; 287 (1): 241–252. <https://doi.org/10.1111/imr.12729>.
2. 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. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00373>.
3. Kwan A., Abraham R.S., Currier R. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014; 312 (7): 729–738. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.9132>.
4. Kobrynski L.J. Identification of non-severe combined immune deficiency T-cell lymphopenia at newborn screening for severe combined immune deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123 (5): 424–427. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.006>.
5. Currier R., Puck J.M. SCID newborn screening: What we've learned. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147 (2): 417–426. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.020>.
6. Gans M.D., Gavrilova T. Retrospective Analysis of a New York Newborn Screen Severe Combined Immunodeficiency Referral Center. *J Clin Immunol.* 2020; 40 (3): 456–465. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00757-y>.
7. Nevid M., Richmond G.W., Davies S. et al. Non-immunologic conditions associated with low TREC values. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (2): AB214. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.244>.

8. Swirski, F.K., Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18 (12): 733–744. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0065-8>.
9. Bremer S.J., Boxnick A., Glau L. et al. Thymic Atrophy and Immune Dysregulation in Infants with Complex Congenital Heart Disease. *J Clin Immunol.* 2024; 44 (3): 69. <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01662-4>.
10. Mauracher A.A., Pagliarulo F., Faes L. et al. Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5 (5): 1457–1460.e22. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.009>.
11. Воронин С.В., Зинченко Р.А., Ефимова И.Ю. и др. Неонатальный скрининг, постнатальная диагностика и тактика доклинического лечения и профилактики первичных иммунодефицитов у детей. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского.* 2023; 102 (2): 11–33. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-2-11-33>.
12. Yuki K., Koutsogiannaki S. Neutrophil and T Cell Functions in Patients with Congenital Heart Diseases: A Review. *Pediatr Cardiol.* 2021; 42 (7): 1478–1482. <https://doi.org/10.1007/s00246-021-02681-3>.
13. GBD 2017 Congenital Heart Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of congenital heart disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020; 4 (3): 185–200. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30402-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30402-X).
14. Davey B.T., Elder R.W., Cloutier M.M. et al. T-cell receptor excision circles in newborns with congenital heart disease. *J Pediatr.* 2019; 213: 96–102.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.05.061>.
15. Singampalli K.L., Jui E., Shani K. et al. Congenital Heart Disease: An Immunological Perspective. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 701375. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.701375>.
16. Huang R., Zhu L., Guo H. et al. Cellular immunity profile in children with congenital heart disease and bronchopneumonia: evaluation of lymphocyte subsets and regulatory T cells. *Cent Eur J Immunol.* 2014; 39: 488–492. <https://doi.org/10.5114/ceji.2014.47734>.
17. Gudmundsdottir J., Söderling J., Berggren H. et al. Long-term clinical effects of early thymectomy: Associations with autoimmune diseases, cancer, infections, and atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (6): 2294–2297.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.037>.
18. Kooshesh K.A., Foy B.H., Sykes D.B. et al. Health consequences of thymus removal in adults. *N Engl J Med.* 2023; 389 (5): 406–417. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302892>.
19. Хаджиева М.Б., Калинина Е.В., Сальникова Л.Е. и др. Определение TREC/KREC для постнатальной диагностики первичных иммунодефицитных состояний. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2020; 19 (4): 110.
20. Kwan A., Abraham R.S., Currier R. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014; 312 (7): 729–738. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.9132>.
21. Kennedy K., Rychik J., Heimall J., Dodds K. TREC screening in pediatric patients with congenital heart disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 145 (2): AB2013. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.243>.
22. Eissa, E., Affi, H.H., Abo-Shanab, A.M. et al. Importance of TREC and KREC as molecular markers for immunological evaluation of Down syndrome children. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 15445. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42370-0>.
23. Ramba M., Bogunovic D. The immune system in Down Syndrome: Autoimmunity and severe infections. *Immunol Rev.* 2024; 322 (1): 300–310. <https://doi.org/10.1111/imr.13296>.
24. Framme, J.L., Lundqvist, C., Lundell, A.C. et al. Long-Term Follow-Up of Newborns with 22q11 Deletion Syndrome and Low TRECs. *J Clin Immunol.* 2022; 42 (3): 618–633. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01201-5>.
25. Crowley T.B., Campbell I.M., Liebling E.J. et al. Distinct immune trajectories in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome and immune-mediated diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149 (1): 445–450. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.007>.
26. Liao H.C., Liao C.H., Kao S.M. et al. Detecting 22q11.2 deletion syndrome in newborns with low T cell receptor excision circles from severe combined immunodeficiency screening. *J Pediatr.* 2019; 204: 219–224. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.072>.
27. Margot H., Boursier G., Duflos C. et al. Immunopathological manifestations in Kabuki syndrome: a registry study of 177 individuals. *Genet Med.* 2020; 22 (1): 181–188. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0623-x>.
28. Leonardi L., Testa A., Feleppa M. et al. Immune dysregulation in Kabuki syndrome: a case report of Evans syndrome and hypogammaglobulinemia. *Front Pediatr.* 2023; 11: 1087002. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1087002>.
29. Squire J.D., Sher M. Asplenia and Hyposplenism: An Underrecognized Immune Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020; 40 (3): 471–483. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2020.03.006>.

30. Mustillo P.J., Sullivan K.E., Chinn I.K. et al. Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development. *J Clin Immunol.* 2023; 43 (2): 247–270. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01418-y>.
31. Pala F., Notarangelo L.D., Bosticardo M. Inborn errors of immunity associated with defects of thymic development. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022; 33 (8): e13832. <https://doi.org/10.1111/pai.13832>.
32. Romano R., Cillo F., Moracas C. et al. Epigenetic alterations in inborn errors of immunity. *J Clin Med.* 2022; 11 (5): 1261. <https://doi.org/10.3390/jcm11051261>.
33. Huggard D., Kelly L., Ryan E. et al. Increased systemic inflammation in children with Down syndrome. *Cytokine.* 2020; 127: 154938. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154938>.
34. Huggard D., Koay W.J., Kelly L. et al. Altered Toll-Like Receptor Signalling in Children with Down Syndrome. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 4068734. <https://doi.org/10.1155/2019/4068734>
35. Erhardt S., Zheng M., Zhao X. et al. The cardiac neural crest cells in heart development and congenital heart defects. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021; 8 (8): 89. <https://doi.org/10.3390/jcdd8080089>.
36. Brandstadter J.D., Maillard I. Notch signalling in T cell homeostasis and differentiation. *Open Biol.* 2019; 9 (11): 190187. <https://doi.org/10.1098/rsob.190187>.
37. Dolk H., McCullough N., Callaghan S. et al. Risk factors for congenital heart disease: The Baby Hearts Study, a population-based case-control study. *PLoS ONE.* 2020; 15 (2): e0227908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227908>.
38. Jones C.A., Nisenbaum R., De Souza L.R., Berger H. Antenatal corticosteroid administration is associated with decreased growth of the fetal thymus: a prospective cohort study. *J Perinatol.* 2020; 40 (1): 30–38. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0554-z>.
39. Speckmann C., Nennstiel U., Hönig M. et al. Prospective newborn screening for SCID in Germany: a first analysis by the Pediatric Immunology Working Group (API). *J Clin Immunol.* 2023; 43 (5): 965–978. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01450-6>.
40. Ravkov E., Slev P., Heikal N. Thymic output: assessment of CD4+ recent thymic emigrants and T-cell receptor excision circles in infants. *Cytometry B Clin Cytom.* 2017; 92 (4): 249–257. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21341>.
41. Medova V., Hulinkova I., Laiferova N. et al. The importance of defining the age-specific TREC/KREC levels for detection of various inborn errors of immunity in pediatric and adult patients. *Clin Immunol.* 2022; 245: 109155. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109155>.
42. Дегтярева Е.А., Мвела Б.М., Продеус А.П., и др. Иммунодефицитные состояния при врожденных пороках сердца (обзор литературы). *Педиатрическая фармакология.* 2023; 20 (5): 507–514. <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2647>.
43. Jiang T., Li Z., Zhang Q. Advances in neonatal screening for primary immune deficiencies (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016; 11 (5): 1542–1544. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3119>.
44. Ng K.F., Goenka A., Manyika F., Bernatoniene J. The Multifaceted Syndromic Primary Immunodeficiencies in Children. *Journal of Clinical Medicine.* 2023; 12 (15): 4964. <https://doi.org/10.3390/jcm12154964>.

REFERENCES

1. Puck J.M. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev.* 2019; 287 (1): 241–252. <https://doi.org/10.1111/imr.12729>.
2. 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. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00373>.
3. Kwan A., Abraham R.S., Currier R. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014; 312 (7): 729–738. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.9132>.
4. Kobrynski L.J. Identification of non-severe combined immune deficiency T-cell lymphopenia at newborn screening for severe combined immune deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123 (5): 424–427. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.006>.
5. Currier R., Puck J.M. SCID newborn screening: What we've learned. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147 (2): 417–426. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.020>.
6. Gans M.D., Gavrilova T. Retrospective Analysis of a New York Newborn Screen Severe Combined Immunodeficiency Referral Center. *J Clin Immunol.* 2020; 40 (3): 456–465. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00757-y>.
7. Nevid M., Richmond G.W., Davies S. et al. Non-immunologic conditions associated with low TREC values. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (2): AB214. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.244>.
8. Swirski, F.K., Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18 (12): 733–744. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0065-8>.

9. Bremer S.J., Boxnick A., Glau L. et al. Thymic Atrophy and Immune Dysregulation in Infants with Complex Congenital Heart Disease. *J Clin Immunol.* 2024; 44 (3): 69. <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01662-4>.
10. Mauracher A.A., Pagliarulo F., Faes L. et al. Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5 (5): 1457–1460.e22. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.009>.
11. Voronin S.V., Zinchenko R.A., Efimova I.Yu., et al. Neonatal screening, postnatal diagnosis and tactics of preclinical treatment and prevention of primary immunodeficiencies in children. Guidelines by the experts from the National Association of Experts in Primary Immunodeficiencies (NAEPID) and the Association of Medical Genetics (AMG) of Russia. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2023; 102 (2): 11–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-2-11-33>.
12. Yuki K., Koutsogiannaki S. Neutrophil and T Cell Functions in Patients with Congenital Heart Diseases: A Review. *Pediatr Cardiol.* 2021; 42 (7): 1478–1482. <https://doi.org/10.1007/s00246-021-02681-3>.
13. GBD 2017 Congenital Heart Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of congenital heart disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020; 4 (3): 185–200. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30402-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30402-X).
14. Davey B.T., Elder R.W., Cloutier M.M. et al. T-cell receptor excision circles in newborns with congenital heart disease. *J Pediatr.* 2019; 213: 96–102.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.05.061>.
15. Singampalli K.L., Jui E., Shani K. et al. Congenital Heart Disease: An Immunological Perspective. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 701375. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.701375>.
16. Huang R., Zhu L., Guo H. et al. Cellular immunity profile in children with congenital heart disease and bronchopneumonia: evaluation of lymphocyte subsets and regulatory T cells. *Cent Eur J Immunol.* 2014; 39: 488–92. <https://doi.org/10.5114/ceji.2014.47734>.
17. Gudmundsdottir J., Söderling J., Berggren H. et al. Long-term clinical effects of early thymectomy: Associations with autoimmune diseases, cancer, infections, and atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (6): 2294–2297.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.037>.
18. Kooshesh K.A., Foy B.H., Sykes D.B. et al. Health consequences of thymus removal in adults. *N Engl J Med.* 2023; 389 (5): 406–417. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302892>.
19. Khadzhieva M.B., Kalinina E.V., Salnikova L.E., et al. TREC/KREC analysis for the postnatal diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2020; 19 (4): 110. (In Russ.)
20. Kwan A., Abraham R.S., Currier R. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014; 312 (7): 729–738. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.9132>.
21. Kennedy K., Rychik J., Heimall J., Dodds K. TREC screening in pediatric patients with congenital heart disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 145 (2): AB2013. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.243>.
22. Eissa, E., Afifi, H.H., Abo-Shanab, A.M. et al. Importance of TREC and KREC as molecular markers for immunological evaluation of down syndrome children. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 15445. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42370-0>.
23. Ramba M., Bogunovic D. The immune system in Down Syndrome: Autoimmunity and severe infections. *Immunol Rev.* 2024; 322 (1): 300–310. <https://doi.org/10.1111/imr.13296>.
24. Framme, J.L., Lundqvist, C., Lundell, A.C. et al. Long-Term Follow-Up of Newborns with 22q11 Deletion Syndrome and Low TRECs. *J Clin Immunol.* 2022; 42 (3): 618–633. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01201-5>.
25. Crowley T.B., Campbell I.M., Liebling E.J. et al. Distinct immune trajectories in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome and immune-mediated diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149 (1): 445–450. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.007>.
26. Liao H.C., Liao C.H., Kao S.M. et al. Detecting 22q11.2 deletion syndrome in newborns with low T cell receptor excision circles from severe combined immunodeficiency screening. *J Pediatr.* 2019; 204: 219–224. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.072>.
27. Margot H., Boursier G., Duflos C. et al. Immunopathological manifestations in Kabuki syndrome: a registry study of 177 individuals. *Genet Med.* 2020; 22 (1): 181–188. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0623-x>.
28. Leonardi L., Testa A., Feleppa M. et al. Immune dysregulation in Kabuki syndrome: a case report of Evans syndrome and hypogammaglobulinemia. *Front Pediatr.* 2023; 11: 1087002. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1087002>.
29. Squire J.D., Sher M. Asplenia and Hyposplenism: An Underrecognized Immune Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020; 40 (3): 471–483. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2020.03.006>.
30. Mustillo P.J., Sullivan K.E., Chinn I.K. et al. Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development. *J Clin Immunol.* 2023; 43 (2): 247–270. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01418-y>.

31. Pala F., Notarangelo L.D., Bosticardo M. Inborn errors of immunity associated with defects of thymic development. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022; 33 (8): e13832. <https://doi.org/10.1111/pai.13832>.
32. Romano R., Cillo F., Moracas C. et al. Epigenetic alterations in inborn errors of immunity. *J Clin Med.* 2022; 11 (5): 1261. <https://doi.org/10.3390/jcm11051261>.
33. Huggard D., Kelly L., Ryan E. et al. Increased systemic inflammation in children with Down syndrome. *Cytokine.* 2020; 127: 154938. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154938>.
34. Huggard D., Koay W.J., Kelly L. et al. Altered Toll-Like Receptor Signalling in Children with Down Syndrome. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 4068734. <https://doi.org/10.1155/2019/4068734>.
35. Erhardt S., Zheng M., Zhao X. et al. The cardiac neural crest cells in heart development and congenital heart defects. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021; 8 (8): 89. <https://doi.org/10.3390/jcdd8080089>.
36. Brandstadter J.D., Maillard I. Notch signalling in T cell homeostasis and differentiation. *Open Biol.* 2019; 9 (11): 190187. <https://doi.org/10.1098/rsob.190187>.
37. Dolk H., McCullough N., Callaghan S. et al. Risk factors for congenital heart disease: The Baby Hearts Study, a population-based case-control study. *PLoS ONE.* 2020; 15 (2): e0227908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227908>.
38. Jones C.A., Nisenbaum R., De Souza L.R., Berger H. Antenatal corticosteroid administration is associated with decreased growth of the fetal thymus: a prospective cohort study. *J Perinatol.* 2020; 40 (1): 30–38. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0554-z>.
39. Speckmann C., Nennstiel U., Hönig M. et al. Prospective newborn screening for SCID in Germany: a first analysis by the Pediatric Immunology Working Group (API). *J Clin Immunol.* 2023; 43 (5): 965–978. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01450-6>.
40. Ravkov E., Slev P., Heikal N. Thymic output: assessment of CD4+ recent thymic emigrants and T-cell receptor excision circles in infants. *Cytometry B Clin Cytom.* 2017; 92 (4): 249–257. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21341>.
41. Medova V., Hulinkova I., Laiferova N. et al. The importance of defining the age-specific TREC/KREC levels for detection of various inborn errors of immunity in pediatric and adult patients. *Clin Immunol.* 2022; 245: 109155. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109155>.
42. Degtyareva E.A., Mwela B.M., Prodeus A.P., et al. Immunodeficiency Disorders in Congenital Heart Diseases (Review). *Pediatric pharmacology.* 2023; 20 (5): 507–514. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2647>.
43. Jiang T., Li Z., Zhang Q. Advances in neonatal screening for primary immune deficiencies (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016; 11 (5): 1542–1544. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3119>.
44. Ng K.F., Goenka A., Manyika F., Bernatoniene J. The Multifaceted Syndromic Primary Immunodeficiencies in Children. *Journal of Clinical Medicine.* 2023; 12 (15): 4964. <https://doi.org/10.3390/jcm12154964>.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом Министерства РФ от 19.06.2003 № 266. Данное исследование было одобрено Междисциплинарным локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО СтГМУ Министерства здравоохранения РФ.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The study was conducted taking into account the requirements of the Helsinki Declaration of the World Association “Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research with human Participation” as amended in 2000 and the “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation” approved by Order of the Ministry of the Russian Federation dated 06/19/2003, No. 266. This study was approved by the Interdisciplinary Local Ethics Committee of the Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Барычева Л. Ю. — дизайн и методология исследования, написание текста.

Бачиева Л. И. — сбор данных, статистическая обработка.

Пучков А. А. — администрация проекта, организация исследования.

Селезнева Ю. Г. — сбор и предоставление данных.

Козьмова Н. А. — оформление текста и источников литературы.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Lyudmila Y. Barycheva — research design and methodology, writing the text.

Leila I. Bachieva — data collection, statistical processing.

Andrey A. Puchkov — project administration, research organization.

Julia G. Selezneva — data collection and provision.

Natalia A. Kozmova — text and literature design.