

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 novorozhdenykh 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>.