

© Коллектив авторов, 2024
УДК 576.8.097.1.3:616-053.3
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19050>
ISSN – 2073-8137

Определение эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов у пациентов с врожденными ошибками иммунитета

Л. Ю. Барычева¹, Л. И. Бачиева¹, А. Б. Ходжаян¹, Н. А. Козьмова¹, А. А. Пучков²

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

² Краевая детская клиническая больница, Ставрополь, Российская Федерация

Definition of excision circles of gene rearrangements of T- and B-cell receptors in patients with inborn errors of immunity

Barycheva L. Yu.¹, Bachieva L. I.¹, Khodzhayyan A. B.¹, Koz'mova N. A.¹, Puchkov A. A.²

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

Врожденные ошибки иммунитета (ВОИ) являются клинически и молекулярно-генетически гетерогенными заболеваниями. Неонатальный скрининг на TREC/KREC – универсальный метод диагностики комбинированных иммунодефицитов и врожденной гипои иммуноглобулинемии. Однако его диагностическая значимость при других вариантах ВОИ недостаточно подтверждена. В исследование включены 44 пациента реестра ВОИ Ставропольского края с молекулярно-генетически подтвержденным диагнозом и 45 здоровых детей.

Определена способность TREC прогнозировать диагнозы тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (AUC – 1,0), иммунодефицитов с синдромальными дефектами (AUC – 0,91), а также болезней ДиДжорджи (AUC – 0,96) и Луи – Бар (AUC – 0,86). Таким образом, результаты проведенного исследования обосновывают целесообразность применения анализа TREC/KREC на ранних этапах диагностики ВОИ.

Ключевые слова: врожденные ошибки иммунитета, диагностика, TREC, KREC

Inborn Errors of Immunity (IEI) are clinically and molecularly genetically heterogeneous diseases. Neonatal screening for TREC/KREC is a universal method for diagnosing of combined immunodeficiencies and congenital hypogammaglobulinemia. However, its diagnostic value for other variants of congenital immunodeficiencies has not been sufficiently confirmed. The study included 44 patients of the Stavropol Territory congenital immunodeficiencies registry with a molecularly genetically confirmed diagnosis and 45 healthy children.

The ability of TREC to predict diagnoses of severe combined immunodeficiency (AUC – 1.0), immunodeficiencies with syndromic defects (AUC – 0.91), as well as DiGeorge syndrome (AUC – 0.96) and Louis-Bar syndrome (AUC – 0.86) was determined. Our results suggest the feasibility of using TREC/KREC analysis at early stages of diagnosing congenital immune defects.

Keywords: inborn errors of immunity, diagnostics, TREC, KREC

Для цитирования: Барычева Л. Ю., Бачиева Л. И., Ходжаян А. Б., Козьмова Н. А., Пучков А. А. Определение эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов у пациентов с врожденными ошибками иммунитета. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(3):224-228. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19050>

For citation: Barycheva L. Yu., Bachieva L. I., Khodzhayyan A. B., Koz'mova N. A., Puchkov A. A. Definition of excision circles of gene rearrangements of T- and B-cell receptors in patients with inborn errors of immunity. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(3):224-228. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19050> (In Russ.)

ВОИ – врожденные ошибки иммунитета
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИДС – иммунодефицитное состояние
КГ – контрольная группа
ПИД – первичный иммунодефицит

ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота
KREC – каппа-делеционный элемент В-клеточного рецептора
TREC – эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора

Врожденные ошибки иммунитета (ВОИ) представляют собой гетерогенную группу генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся развитием серьезных инфекций, а

также аутоиммунных, лимфопролиферативных и неопластических расстройств [1].

В большинстве случаев ВОИ манифестируют в раннем детстве, однако определенные фенотипы ре-

ализуются в более старшем возрасте и даже у взрослых [2]. Тяжелые формы врожденных дефектов иммунитета потенциально фатальны, если диагностика и лечение задерживаются [3, 4].

В соответствии с современной классификацией выделяют 10 групп врожденных ошибок иммунитета, однако у большинства пациентов наблюдается дефицит Т- и В-лимфоцитов [5].

Анализ колец ДНК, образующихся в процессе перестройки Т- и В-клеточных рецепторов, является оптимальным методом для оценки неогенеза Т- и В-лимфоцитов [3].

Продемонстрирован диагностический потенциал TREC и KREC не только для комбинированных, но и для синдромальных иммунодефицитов, а также дефектов иммунной регуляции [6–8].

Во многих странах мира, в том числе в России, реализуют программы неонатального скрининга, направленные на выявление ТКИН у новорожденных для своевременного начала терапии и предотвращения осложнений и/или летального исхода [3]. Однако применение TREC/KREC для верификации ВОИ с поздней манифестацией существенно ограничено.

Цель исследования: определение прогностической значимости TREC/KREC для верификации врожденных ошибок иммунитета.

При планировании исследования были поставлены вопросы:

1. Существует ли корреляционная связь между показателями TREC/KREC и субпопуляционным составом иммунокомпетентных клеток?

2. Какова чувствительность анализа TREC/KREC для диагностики различных форм врожденных ошибок иммунитета?

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 44 пациентов из реестра врожденных дефектов иммунитета Ставропольского края с молекулярно-генетически подтвержденной патологией. При диагностике ВОИ руководствовались критериями ESID (Европейского общества иммунодефицитов) [9].

Молекулярно-генетическое подтверждение осуществлялось методом прямого секвенирования по Сенгеру или секвенирования клинического экзона с охватом 6640 генов для диагностики первичных иммунодефицитов (NGS) на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова».

В исследование отобраны 9 (20,4 %) детей с комбинированными иммунодефицитами, 25 (56,8 %) – с синдромальными иммунными дефектами, 5 (11,4 %) – с нарушениями иммунной регуляции и 5 (11,4 %) – с гуморальными дефектами. В гендерной структуре определялось преобладание мальчиков (28) по сравнению с девочками (16). Медиана возраста пациентов составила 3,8 [0,9; 5,8] года. В качестве контрольной группы обследованы 45 здоровых детей – 30 мальчиков и 15 девочек в возрасте 4,2 [1,2; 5,8] года. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета в соответствии с установленными процедурами.

Определение TREC/KREC и оценка субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток выполнялись во время установления диагноза и госпитализации пациентов в краевую детскую клиническую больницу (г. Ставрополь) и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (г. Москва) в период с 2017 по 2024 г.

Подсчет числа копий TREC/KREC осуществлялся в лаборатории НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по описанной ранее методике [10].

Экстракция ДНК осуществлялась из 100 мкл цельной крови с ЭДТА с помощью набора «Ампли-сенс» (РИБО-преп), Россия. Для идентификации колец ДЕК (TREC/KREC) использовался метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (АБВ-тестт, Россия) на системе CFX 96 Real-Time PCR System (Bio Rad, США). Число копий TREC/KREC рассчитывалось на 100 000 лейкоцитов крови.

Имунофенотипирование выполнялось в отделении лабораторной диагностики Ставропольского краевого клинического диагностического центра посредством проточной цитометрической оценки клеток на лазерном проточном цитометре FACSCalibur (BD Bioscience).

Подсчет наивных Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD45⁺CD127⁺) и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3⁺CD4⁺CD45⁺CD127⁺) выполнен у 14 детей.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Значения показателей TREC/KREC представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха (IQR). Учитывая непараметрическое распределение данных, при оценке количественных переменных в двух группах проводили тест Манна – Уитни, в случае множественных сравнений – тесты Крускала – Уоллиса, Данна. Для установления связи между изучаемыми параметрами рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. При определении диагностической значимости TREC и KREC и прогнозировании отдельных нозологических форм ВОИ применяли анализ ROC-кривых. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение. В структуре нозологических форм у пациентов, включенных в исследование, верифицированы фенотипы ТКИН Т⁺В⁻НК⁻ (Х-сцепленный комбинированный иммунодефицит с дефектом гена IL2RG – 3 пациента, аутосомно-рецессивный ТКИН с мутацией JAC3 – 1), Т⁺В⁻НК⁻ (синдром Artemis с аномальным геном DCLREIC – 1, а также ТКИН с мутациями генов ДНК-лигазы 4 (LIG4) – 1, аденозиндезаминазы (ADA) – 1, метилентетрогидрофолатредуктазы (MTHFD1) – 1). У одного ребенка с вариантом ТКИН Т⁺В⁻НК⁻ аномальный ген не удалось уточнить. В группе комбинированных иммунодефицитов с синдромальными нарушениями верифицированы генетические синдромы – Диджорджи (del 22q11) – 5, Якобсона (del 11q24.2q25) – 1, Джоба (STAT3) – 1, Неймеген (NBN) – 2, Шимке (SMARCAL1) – 2, Мак-Кьюстик (RMRP) – 1, Луи – Бар (ATM) – 9, Вискотта – Олдрича (WASP) – 2, Швахмана – Даймонда (SBDS) – 2. В состав болезней иммунной дисрегуляции вошли дети с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом – 1, семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (мутации UNC13D и PRF1) – 2, а также с синдромами Германски – Пудлака (HPS40) – 1 и Грисцелли (RAB27A) – 1. В группу нарушений антителообразования включены трое детей с Х-сцепленной агаммаглобулинемией (мутация гена BTK) и по одному ребенку с аутосомно-рецессивным дефектом антителообразования (IGLL1) и гипер-IgM-синдромом (мутация AICDA).

Показатели CD3⁺ ниже референсных значений определялись у 28 (63,6 %) пациентов, CD4⁺ – 33 (75 %), CD8⁺ – 29 (65,9 %), CD16⁺56⁺ – 14 (31,8 %), CD19⁺ – у 29 (65,9 %). Медиана показателей представлена в таблице 1.

Таблица 1
Субпопуляции иммунокомпетентных клеток и сывороточные иммуноглобулины у больных с ВОИ

| Показатели | n | ВОИ |
|---|----|-----------------------|
| Лимфоциты, кл/мкл | 44 | 3477 [3060; 4510] |
| CD3 ⁺ , % | 44 | 54,9 [28,0; 77,5] |
| CD3 ⁺ , кл/мкл | 44 | 988,5 [431,8; 2102,5] |
| CD4 ⁺ , % | 44 | 25,7 [12,5; 41,2] |
| CD4 ⁺ , кл/мкл | 44 | 440,0 [189,8; 1112,5] |
| CD8 ⁺ , % | 44 | 17,4 [8,0; 27,2] |
| CD8 ⁺ , кл/мкл | 44 | 422,0 [102,5; 897,5] |
| CD19 ⁺ , % | 44 | 11,8 [3,9; 21,3] |
| CD19 ⁺ , кл/мкл | 14 | 165,0 [82,3; 422,5] |
| CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺ CD127 ⁺ , % | 14 | 30,4 [8,7; 37,6] |
| CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺ CD127 ⁺ , кл/мкл | 14 | 145,5 [32,8; 343,3] |
| CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺ CD127 ⁺ , % | 14 | 16,4 [4,6; 32,5] |
| CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺ CD127 ⁺ , кл/мкл | 14 | 36,0 [19,5; 242,3] |
| IgA, г/л | 42 | 0,26 [0,08; 1,25] |
| IgM, г/л | 42 | 0,82 [0,26; 1,20] |
| IgG, г/л | 42 | 4,29 [1,24; 9,30] |

Число копий TREC у детей с ВОИ составило 107 [7,50; 653,0] на 100 000 лейкоцитов ($p < 0,0001$), определялась статистически значимая разница по сравнению со здоровыми детьми – 1420 [820; 3020] копий на 100 000 лейкоцитов. Установлено также снижение уровня KREC – 376,5 [40,5; 1194,5] и 2500 [1030; 4300] копий на 100 000 клеток соответственно, $p < 0,0001$ (рис.).

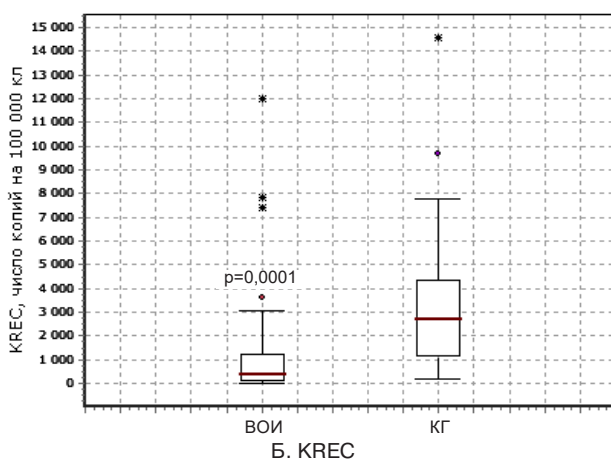
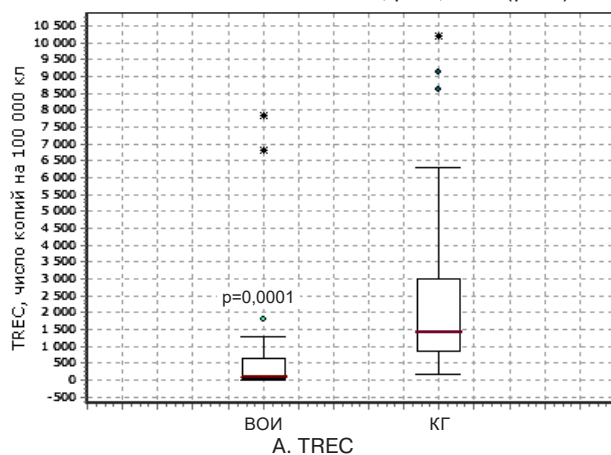


Рис. Показатели TREC и KREC у пациентов с ВОИ.
Примечание: ВОИ – врожденные ошибки иммунитета, КГ – контрольная группа, p – различия по сравнению с контрольной группой (критерий Манна – Уитни)

Минимальные показатели TREC отмечены в группе детей с ТКИН, у 3 из которых уровень TREC был равен нулю, а еще у 3 близок к нулю (диапазон значений – 1–2 копии на 100 000 лейкоцитов (табл. 2). Число копий KREC было крайне низким у 5 пациентов с ТКИН, имевших иммунологический фенотип T⁺V⁻NK⁻.

Таблица 2
Показатели эксцизионных колец генов реаранжировки T- и B-клеточных рецепторов у пациентов различных групп ВОИ

| Группа ВОИ | ТКИН | КИН с синдромальными нарушениями | Дефекты иммунной регуляции | Гуморальные ИДС | Контрольная группа |
|--------------------------------|------------------|----------------------------------|----------------------------|-------------------|--------------------|
| TREC, число копий на 100 000 L | 1 [1,0; 9,0]* | 96 [36,0; 380,0]* | 520 [380,0; 1092] | 1780 [1300; 6827] | 1420 [820; 3020] |
| KREC, число копий на 100 000 L | 32 [12,0; 1460]* | 364 [118; 945]* | 1400 [899; 3600] | 42 [34; 54]* | 2500 [1030; 4300] |

* $p < 0,05$, различия по сравнению с контрольной группой (критерий Крускала – Уоллиса, Данна).

Анализ TREC/KREC позволил точно идентифицировать всех пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью и aberrantным количеством T- и/или B-лимфоцитов, что согласуется с данными других исследовательских центров [11–14].

Определены статистически значимые различия TREC ($p = 0,001$) и KREC ($p = 0,049$) у пациентов с ТКИН по отношению к контрольной группе ($p = 0,001$).

Среди комбинированных ИДС, сочетанных с синдромальными дефектами, нулевые уровни TREC определялись у 3 детей, в том числе с синдромами Шимке (1), Мак-Кьюсик (1) и Луи – Бар (1), в 2 случаях (синдромы Якобсона и Неймеген) показатели TREC были близкими к неопределяемым, в диапазоне значений 2–3 копии на 100 000 клеток.

Медиана TREC при синдромальных ИДС была низкой и составила 96 [36; 380] копий на 100 000 лейкоцитов (табл. 2). Определялась статистически значимая разница по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0001$).

Аномальные уровни значения TREC при синдромальных иммунодефицитах подтверждены несколькими исследовательскими группами, включая 14–19 % детей с делецией 22 хромосомы [6, 15], 54–84 % – Луи – Бар [14, 16, 17], 75 % – Неймеген [10], у большей части детей с синдромами Шимке [18], Якобсона [19] и Мак-Кьюсик [20].

Низкие значения KREC, свидетельствующие о ПИД, получены у 6 (24 %) детей, неопределяемые показатели KREC – у 2 детей с атаксией-телеангиоэктазией и у мальчика с синдромом Неймеген, что описано ранее в единичных исследованиях [10].

Медиана KREC при синдромальных ИДС снижалась до 364 [118; 945] копий на 100 000 лейкоцитов, отмечены статистически значимые отличия от контрольной группы ($p = 0,004$) (табл. 2).

У трёх из пяти пациентов с болезнями иммунной дисрегуляции определялось некоторое снижение TREC, у одного – снижение KREC по сравнению с референсными значениями. Показатели TREC у детей с дефектами иммунной регуляции были ниже, чем в

контрольной группе, однако различия не были статистически значимыми ($p=0,06$).

Ранее было показано, что большая часть детей с семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ) и синдромом Грисцелли имеет нормальные показатели TREC и KREC [13].

У четырех из пяти детей с дефектами антителообразования (мутации гена *BTK* – 3 и *IGLL1* – 1) установлено существенное снижение числа копий KREC, в том числе до неопределяемых значений.

Несколько пилотных исследований в программах неонатального скрининга, выполненных ранее, подтвердили возможность выявления болезни Брутона и других агаммаглобулинемий с помощью анализа KREC [11, 21, 22].

Как и ожидалось, нулевые уровни TREC определялись у пациентов, имевших следовые уровни Т-лимфоцитов ($CD3^+$) в диапазоне $0,04-0,001 \times 10^6/\text{л}$, что подтверждалось представленными ранее данными [23].

Выявлены корреляции умеренной силы между количеством копий TREC и абсолютным содержанием основных популяций иммунокомпетентных клеток – $CD3^+$ ($r_s=0,68$, $p=0,0001$), $CD3^+CD4^+$ ($r_s=0,62$, $p=0,00001$), $CD3^+CD8^+$ ($r_s=0,62$, $p=0,0001$). Не установлено корреляций числа копий KREC и $CD19^+$ -лимфоцитов. Полученные данные согласуются с результатами других исследовательских центров [11, 23, 24].

Корреляции умеренной силы между TREC и $CD3^+/CD4^+/CD8^+$ показаны в ряде исследований последних лет [24, 25], свидетельствуя о том, что низкое число копий TREC воспроизводит низкое количество $CD3^+$ -клеток, особенно $CD3^+CD4^+$ -клеток [24].

В работе выполнен поиск корреляционной зависимости между числом копий TREC и уровнем ранних дифференцированных клеток, недавно покинувших тимус – наивных Т-хелперов ($CD3^+CD4^+CD45^+CD127^+$) и Т-цитотоксических лимфоцитов ($CD3^+CD8^+CD45^+CD127^+$). Получена сильная корреляционная связь между числом копий TREC и абсолютным содержанием как $CD3^+CD4^+CD45^+CD127^+$ ($r_s=0,71$, $p=0,01$), так и $CD3^+CD8^+CD45^+CD127^+$ ($r_s=0,77$, $p=0,001$).

Установленные связи вполне закономерны, поскольку TREC отражает количество недавних эмигрантов из тимуса и лучше коррелирует с числом наивных, а не зрелых Т-лимфоцитов, являющихся более точными предикторами тяжести иммунодефицита, чем общее число $CD3^+$ -клеток [10].

Не получено корреляции между числом копий KREC и уровнем $CD19^+$ -лимфоцитов, о чем сообщалось ранее [24, 25], что может быть связано с небольшим объемом выборки с дефектами антителообразования в нашем исследовании.

Проведен анализ диагностической значимости TREC и KREC при верификации ВОИ отдельных групп и нозологий. Для определения предикторной ценно-

сти эксцизионных колец генов реаранжировки анализировали их чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную предсказательную ценность.

По данным ROC-анализа, снижение TREC менее 64 копий на 100 000 лейкоцитов позволило прогнозировать ТКИН (OR – 1135; CI 22,9–6693,1, $p=0,00001$) с максимальной чувствительностью (100 %), специфичностью (100 %), положительной (100 %) и отрицательной (100 %) предсказательной ценностью (AUC – 1,0).

Для синдромальных иммунодефицитов пороговое значение составило 380 копий на 100 000 лейкоцитов (OR – 68,1; CI 12,6–368,6, $p=0,04$), чувствительность – 76 %, специфичность – 95,5 %, положительная предсказательная ценность – 90 %, отрицательная – 88 % (AUC – 0,91).

Для синдромов Диджорджи и Луи – Бар пороговые уровни были равными 312 (OR – 36,0; CI 6,3–1169,5, $p=0,049$), AUC – 0,96 и 380 (OR – 172,0; CI 13,9–2129,8, $p=0,04$) копий на 100 000 лейкоцитов, AUC – 0,86, чувствительность – 80 % и 89 %, специфичность – 95,5 % и 96 %, положительная – 66,7 % и 80 % и отрицательная 97,7 % и 97,6 % предсказательная ценность соответственно.

Существует ограниченное число исследований, посвященных диагностической значимости TREC и KREC при отдельных нозологических формах ВОИ, пороговый уровень для каждого заболевания только определяется [24].

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными М. Б. Хаджиевой и др., показавших отличную диагностическую значимость TREC для ТКИН, атаксии-телеангиоэктазии, синдрома Ниймеген (AUC > 0,9), очень хорошую – для синдрома Диджорджи (AUC = 0,88).

Заключение. Анализ TREC/KREC в сочетании с другими лабораторными тестами, такими как иммунофенотипирование и определение сывороточных иммуноглобулинов, позволяет верифицировать диагноз ВОИ не только у новорожденных, но и при более позднем дебюте заболевания. Уровень TREC снижен у детей с комбинированной иммунной недостаточностью и при синдромальных ИДС; KREC – у пациентов с ТКИН, синдромальных ИДС и при дефектах антителообразования. Полученные модели указывают на высокую чувствительность и специфичность измерения TREC при диагностике не только ТКИН, но и других ВОИ, таких как синдромальные иммунодефициты и их отдельные нозологические формы – болезни Диджорджи и Луи – Бар. Представленные данные свидетельствуют о высоком потенциале анализа TREC/KREC в качестве эффективного, быстрого, экономичного и чувствительного инструмента при диагностике врожденных дефектов иммунитета в многопрофильном стационаре.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Fischer A., Provot J., Jais J.-P., Alcais A., Mahlaoui N., members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;140(5):1388-1393. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.978>
- Cota A. M., Midwinter M. J. The immune system. *Physiology.* 2015;16(7):353-355. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2015.04.006>
- 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/imir.12729>
- Барычева Л. Ю., Хачирова Л. С., Кубанова Л. Т., Душина Л. В., Мухина А. А. Регистр первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019;14(4):693-694. [Barycheva L. Yu., Khachirova L. S., Kubanova L. T., Dushchina L. V., Mukhina A. A. Register of primary immunodeficiency in the Stavropol territory. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza.* – *Medical News of North Caucasus.* 2019;14(4):693-695. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14171>
- Tangye S. G., Al-Herz W., Bousfiha A., Cunningham-Rundles C., Franco J. L. [et al.]. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the Interna-

- tional Union of Immunological Societies Expert Committee. *J. Clin. Immunol.* 2022;42(7):1473-1507. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
6. Fronkova E., Klocperk A., Svaton M., Novakova M., Kotrova M. [et al.]. The TREC/KREC assay for the diagnosis and monitoring of patients with DiGeorge syndrome. *PLoS ONE.* 2014;9(12):e114514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114514>
 7. Хачирова Л. С., Барычева Л. Ю., Кубанова Л. Т., Гордукова М. А., Голубева М. В., Караулов А. В. Диагностическая значимость эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов для диагностики иммунных нарушений у новорожденных. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019;14(4):631-635. [Khachirova L. S., Barycheva L. Yu., Kubanova L. T., Gordukova M. A., Golubeva M. V., Karaulov A. V. Diagnostic significance of excision rings of T- and B-cell receptor gene rearrangement for the diagnosis of immune disorders in newborns. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus.* 2019;14(4):631-635. (In Russ.)). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14157>
 8. Барычева Л. Ю., Хачирова Л. С., Кубанова Л. Т., Калюжин О. В., Голубева М. В. Определение эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов для диагностики первичных иммунодефицитов: ретроспективный обзор клинических случаев. *Вопросы практической педиатрии.* 2019;14(6):98-103. [Barycheva L. Yu., Khachirova L. S., Kubanova L. T., Kalyuzhin O. V., Golubeva M. V. Detection of T-cell receptor excision circles and κ-deleting recombination excision circles in the diagnosis of primary immunodeficiency: retrospective analysis of clinical cases. *Voprosy prakticheskoi pediatrii. – Clinical Practice in Pediatrics.* 2019;14(6):98-103. (In Russ.)). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-6-98-103>
 9. Seidel M. G., Kindle G., Gathmann B., Quinti I., Buckland M. [et al.]. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019;7(6):1763-1770. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.004>
 10. Deripapa E., Balashov D., Rodina Y., Laberko A., Myakova N. [et al.]. Prospective Study of a Cohort of Russian Nijmegen Breakage Syndrome Patients Demonstrating Predictive Value of Low Kappa-Deleting Recombination Excision Circle (KREC) Numbers and Beneficial Effect of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Front. Immunol.* 2017;8:807. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00807>
 11. Kwok J. S. Y., Cheung S. K. F., Ho J. C. Y., Tang I. W. H., Chu P. W. K. [et al.]. Establishing simultaneous T-cell receptor excision circles (TREC) and K-deleting recombination excision circles (KREC) quantification assays and laboratory reference intervals in healthy individuals of different age groups in Hong Kong. *Front. Immunol.* 2020;11:1411. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01411>
 12. Amatuni G. S., Currier R. J., Church J. A., Bishop T., Grimbacher E. [et al.]. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics.* 2019;143(2):e20182300. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2300>
 13. Al-Mousa H., Abouelhoda M., Monies D. M., Al-Tassan N., Al-Ghoniaim A. [et al.]. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137(6):1780-1787. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1310>
 14. Shakerian L., Nourizadeh M., Badalzadeh M., Fazlollahi M. R., Shokouhi Shoormasti R. [et al.]. Investigating the Variation of TREC/KREC in Combined Immunodeficiencies. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2021;20(4):402-412.
 15. Framme J. L., Lundqvist C., Lundell A. C., van Schouwenburg P. A., Lemarquis A. L. 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>
 16. Mandola A. B., Reid B., Sirror R., Brager R., Dent P. [et al.]. Ataxia telangiectasia diagnosed on newborn screening-case cohort of 5 years' experience. *Front Immunol.* 2019;10:2940. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02940>
 17. Boyarchuk O., Makukh H., Kostyuchenko L., Yarema N., Haiboniuk I., Kravets V. TREC/KREC levels in children with ataxia-telangiectasia. *Immunol. Res.* 2021;69(5):436-444. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09216-1>
 18. Mukhina A., Rodina Yu., Akseova M., Khalikova D., Rummyantsev A. [et al.] // 20-th biennial meeting of the European society for immunodeficiencies. Sweden: Gothenburg, 2022.
 19. Dalm V. A., Driessen G. J., Barendregt B. H., van Hagen P. M., van der Burg M. The 11q terminal deletion disorder Jacobsen syndrome is a syndromic primary immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.* 2015;35(8):761-768. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0211-z>
 20. Jilkina O., Thompson J. R., Kwan L., van Caesele P., Rockman-Greenberg C., Schroeder M. L. Retrospective TREC testing of newborns with severe combined immunodeficiency and other primary immunodeficiency diseases. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2014;1:324-333. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2014.07.003>
 21. Borte S., von Döbeln U., Fasth A., Wang N., Janzi M. [et al.]. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood.* 2012;119(11):2552-2555. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-371021>
 22. Wakamatsu M., Muramatsu H., Kataoka S., Okuno Y., Yoshimi S. [et al.]. Utility of newborn screening for severe combined immunodeficiency and X-Linked agammaglobulinemia using TREC and KREC assays. *Blood.* 2019;134:3604. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-126669>
 23. Şentürk G., Ng Y. Y., Eitan S. B., Başer D., Ogulur I. [et al.]. Determining T- and B-cell development by TREC/KREC analysis in primary immunodeficiency patients and healthy controls. *Scand. J. Immunol.* 2022;95(3):e13130. <https://doi.org/10.1111/sji.13130>
 24. Korsunskiy I., Blyuss O., Gordukova M., Davydova N., Gordleeva S. [et al.]. TREC and KREC levels as a predictors of lymphocyte subpopulations measured by flow cytometry. *Front. Physiol.* 2019;9:1877. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01877>
 25. Marinova M., Georgyeva A., Yordanova V., Ivanov N., Atanasova V. [et al.]. Implementation of TREC/KREC detection protocol for newborn SCID screening in Bulgaria: a pilot study. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2022;47(4):339-349. <https://doi.org/10.5114/cej.2022.124396>

Поступила 17.05.2024

Сведения об авторах:

Барычева Людмила Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО; тел.: +79187405484; e-mail: for_ludmila@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4069-0566>

Бачиева Лейла Ибрагимовна, соискатель кафедры; тел.: +79286914261; e-mail: bachleila@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7785-4676>

Ходжаян Анна Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, первый проректор – проректор по учебной деятельности; тел.: +78652353442; e-mail: kafedrabiologii@stgma.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0428-2899>

Козьмова Наталья Александровна, ассистент кафедры иммунологии с курсом ДПО; тел.: +79054493933; e-mail: n-kozmovova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0971-5347>

Пучков Андрей Анатольевич, главный врач; тел.: +78652349200; e-mail: kdkb@skdkb.ru