

РОЛЬ TREC И KREC В ОЦЕНКЕ ИММУННОГО СТАТУСА НОВОРОЖДЕННЫХ

Н. Сихаева^{1,2*}, С. Володченко³, Е. Ковзель³, М. Кисыкова², М. Моренко⁴, К. Шнайдер⁴, Г. Торгаева³, Е. Сагандыкова³

¹Национальный центр биотехнологии, 010000, Казахстан, г. Астана, Кургальжинское ш. 13/5

²Национальный холдинг «QazBioPharm», 010000, Казахстан, г. Астана, Кургальжинское ш. 13/5

³Корпоративный фонд University Medical Center, 010000, Казахстан, г. Астана, пр. Туран 32

⁴Медицинский Университет Астана, 010000, Казахстан, г. Астана, ул. Бейбітшілік 49а

*Автор для корреспонденции: ksnurgul@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Скрининг новорожденных, основанный на количественной оценке кругов эксцизии рецепторов Т-клеток (TREC) и кругов эксцизии рецепторов каппа (KREC) в сухих пятнах крови, позволяет проводить раннюю диагностику различных типов первичных иммунодефицитов (ПИД). TREC и KREC – кольцевые ДНК, маркеры продукции новых лимфоцитов, образующиеся при созревании Т- и В-клеток. Эти ДНК не обладают способностью к репликации и подвергаются разбавлению в результате клеточного деления, что делает их полезными маркерами для оценки появления новых лимфоцитов. ПЦР-анализ TREC и KREC позволяет точно количественно оценить их уровни, что важно для диагностики и лечения иммунных заболеваний, связанных с Т- и В-клетками. Внедрение анализов TREC и KREC в программы неонатального скрининга позволяет рано выявлять иммунодефициты и обнаруживать новые генетические дефекты, расширяя возможности ранней диагностики.

В данном обзоре детально рассмотрена роль маркеров TREC и KREC в диагностике иммунодефицитов у новорожденных. Также проанализирован мировой опыт внедрения TREC и KREC в национальные программы скрининга новорожденных.

Ключевые слова: TREC, KREC, первичные иммунодефициты, тяжелый комбинированный иммунодефицит, скрининг.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные нарушения иммунитета, известные как ПИД, представляют собой гетерогенную группу генетических заболеваний, проявляющихся в младенчестве и приводящих к высокой заболеваемости и смертности. Популяционный скрининг новорожденных, основанный на достижениях молекулярной биологии и диагностики, позволяет своевременно выявлять младенцев с тяжелыми ПИД, включая Т- и/или В-клеточную лимфопению и другие нарушения иммунной системы, для которых доступна эффективная терапия, что предотвращает развитие серьезных осложнений. При скрининге ПИД применяются биомаркеры, указывающие на снижение или отсутствие Т- или В-клеток: TREC для оценки Т-клеточной лимфопении, и KREC для оценки В-клеточной лимфопении. Количественное определение этих маркеров возможно в сухих образцах крови с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. У пациентов с ПИД, имеющих мало или не имеющих Т- и В-клеток, наблюдается очень низкое или неопределяемое количество копий TREC или KREC. Исследования показали, что измерение количества этих ДНК-фрагментов в образце пятной крови новорожденного позволяет выявлять тяжелые ПИД [1-3].

Впервые обнаружение и количественная оценка TREC методом ПЦР были представлены в качестве метода скрининга новорожденных на тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) в 2005 году, а 6 лет спустя была подтверждена аналогичная возможность использования KREC у пациентов с агаммаглобулинемией [4,5]. В последующие годы обнаружение и количественная оценка TREC и KREC были признаны эффективными методами

скрининга новорожденных на тяжелые формы ПИД.

Основная часть

Современный неонатальный скрининг представляет собой комплекс диагностических процедур, направленных на выявление редких наследственных заболеваний у новорожденных. Этот процесс позволяет своевременно диагностировать и лечить метаболические, генетические, эндокринные и гематологические нарушения, многие из которых представляют угрозу для жизни. Для включения заболеваний в программы скрининга они должны соответствовать критериям, предложенным Уилсоном и Юнгером [6], а именно:

1. Заболевание должно представлять значимую проблему общественного здравоохранения.
2. Должны существовать эффективные и приемлемые методы лечения диагностированных пациентов.
3. Необходимо наличие служб для диагностики и лечения заболевания.
4. Заболевание должно иметь распознаваемую латентную или раннюю симптоматическую стадию.
5. Должны существовать подходящие диагностические методики.
6. Скрининг не должен создавать чрезмерных неудобств для населения.
7. Необходимо глубокое понимание естественного течения заболевания от латентной до клинически выраженной формы.
8. Должны быть четко определены категории лиц, нуждающихся в лечении.
9. Экономическая эффективность скрининга (вклю-

чая диагностику и лечение) должна быть обоснована с точки зрения общих затрат на здравоохранение.

10. Скрининг должен быть непрерывным процессом, а не разовой акцией.

В разных странах неонатальный скрининг является приоритетной программой общественного здравоохранения. Панели скрининга новорожденных значительно различаются по всему миру. Младенцы обследуются на различные нозологические формы заболевания. К примеру, в Казахстане новорожденные проходят обязательный скрининг на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз.

В последние годы ученые и исследователи разных стран уделяют повышенное внимание неонатальному скринингу на ПИД в связи с ростом их распространенности и необходимостью ранней диагностики. ПИД представляют собой гетерогенную группу наследственных нарушений иммунной системы, характеризующихся разнообразными клиническими проявлениями, включая рецидивирующие инфекции, аутоиммунные реакции и онкологические заболевания [7].

В 2022 году Международный союз иммунологических обществ (IUIS PID) классифицировал и внес в список в общей сложности 485 индивидуальных ПИД [8]. Клинические проявления ПИД разнообразны, но часто включают повышенную подверженность различным инфекциям, что обусловлено нарушением работы иммунной системы [7].

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) представляет собой одну из наиболее тяжелых форм ПИД, характеризующуюся отсутствием Т-клеток, а также, в зависимости от генетического дефекта, возможным отсутствием В- и НК-клеток. Данное состояние требует немедленной диагностики и терапии, поскольку без лечения приводит к летальному исходу [9].

Ранняя трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или генная терапия является наиболее эффективным методом лечения ТКИД [10]. При своевременном вмешательстве, в первые 3,5 месяца жизни, выживаемость новорожденных с ТКИД достигает 94%. У пациентов старше этого возраста, трансплантированных до развития инфекционных осложнений, выживаемость составляет 90%, а после лечения инфекций – 82%. ТГСК, проведенная во время активного течения инфекционных заболеваний, обеспечивает выживаемость лишь в 50% случаев. Отсутствие своевременной диагностики и лечения ПИД приводит к тяжелым инфекционным, аутоиммунным и онкологическим осложнениям, вызывающим инвалидизацию или летальный исход [8].

Диагностика ТКИД зачастую затруднена в первые 6–8 месяцев жизни, а задержка выявления других ПИД может достигать 5 лет и более. Подобная задержка приводит к тому, что более половины детей погибают до постановки диагноза и начала лечения [7, 10, 11]. Экономический анализ показывает, что ранняя трансплантация костного мозга, стоимость которой в среднем составляет \$120 000, в три раза дешевле поздней трансплантации (\$360 000) [7, 9, 12, 13]. Следовательно, задержка диагностики и лечения ПИД негативно влияет на результаты терапии и увеличивает экономические затраты, что подчеркивает важ-

ность раннего выявления [7, 14].

Раннее выявление данных нарушений посредством неонатального скрининга предотвращает развитие клинических симптомов. ТКИД соответствует критериям Вилсона и Юнгнера и является подходящим кандидатом для скрининга населения.

Количественная оценка TREC на основе ПЦР в реальном времени широко используется в скрининге новорожденных для ТКИД и также может выявлять другие дефициты Т-клеток [15-17].

В 2005 году Ки Чан и Дженнифер Пак впервые продемонстрировали возможность применения анализа TREC для массового скрининга новорожденных на ТКИД и другие формы Т-клеточной лимфопении [10]. Впоследствии анализ TREC был оптимизирован, и в 2008 году в штате Висконсин было проведено первое пилотное исследование по скринингу ТКИД в региональном масштабе [18]. В том же году успешно проведена трансплантация почки первому ребенку с ТКИД, выявленному с помощью неонатального скрининга. В последующие годы скрининг был внедрен в ряде штатов США [19]. Несмотря на то, что первоначально скрининг на основе TREC был ориентирован на выявление ТКИД, стало очевидно, что данный анализ также позволяет идентифицировать младенцев с Т-клеточной лимфопенией, вызванной другими первичными и вторичными причинами (таблица 1). Сниженные уровни TREC были зафиксированы у пациентов с синдромом делеции 22q, ассоциацией CHARGE и трисомией 21. Кроме того, у младенцев с ПИД, отличными от ТКИД, также наблюдается снижение уровня TREC, например, при атаксии-телеангиэктазии и комбинированных иммунодефицитных заболеваниях [17, 20].

Помимо ТКИД и других форм Т-клеточной лимфопении, существует группа тяжелых ПИД, характеризующихся дефицитом В-лимфоцитов, включая X-сцепленную агаммаглобулинемию (XLA, болезнь Брутона) и аутосомно-рецессивную гипогаммаглобулинемию, которые также приводят к жизненно опасным состояниям. В 2007 году ван Зелм и коллеги разработали анализ KREC на основе ПЦР, продемонстрировав, что уровни KREC, продуктов В-лимфоцитов, образующихся в процессе перестройки генов иммуноглобулина, отражают динамику репликации В-лимфоцитов и имеют диагностическую ценность при оценке восстановления В-клеток после ТГСК и при диагностике нарушений дефицита антител, таких как общий переменный иммунодефицит [17, 21]. В 2011 году была показана диагностическая значимость анализа KREC для выявления заболеваний, связанных с XLA и подобных XLA, у новорожденных [5].

Как TREC, так и KREC являются нереплицирующимися и стабильными молекулами, уровни которых не изменяются в процессе клеточной пролиферации [21, 22]. Количественное определение TREC и KREC широко применяется для оценки функционального состояния тимуса и костного мозга при различных физиологических и патологических состояниях. Метод мультиплексной ПЦР в реальном времени позволяет выявлять нарушения генерации Т- и В-лимфоцитов путем одновременного измерения количества копий TREC и KREC [23, 24].

Таблица 1. Заболевания, выявляемые с помощью скрининга TREC и KREC [17]

Низкий уровень TREC	Низкий уровень KREC
<p>ТКИД*</p> <p>Комбинированные иммунодефициты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Атаксия-телеангиэктазия • Дефицит DOCK8 • EDA-ID • Синдром перелома Неймегена** • Иммуно-костная дисплазия Шимке • Гипоплазия хрящевых волос • Дефект Ras2 <p>Хромосомные аномалии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром делеции 22q • Трисомия 21 (синдром Дауна) • Трисомия 18 (синдром Эдвардса) • Другие цитогенетические аномалии (Делеция 6p, Кольцевая хромосома 14 и 17, Дупликация хромосомы 17p, Микроделеция 14q) <p>Генетические синдромы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром Кабуки • Синдром CHARGE • Синдром Нунан • Синдром Якобсена • Синдром Фринса • Синдром Ренпеннинга • TAR-синдром • CLOVES синдром • ECC синдром 	<p>ТКИД (Т-В-)**</p> <p>X-сцепленная агаммаглобулинемия (XLA)</p> <p>XLA-подобные расстройства</p> <p>Синдром перелома Неймегена**</p>
Вторичные причины	
<p>Факторы, связанные с недоношенностью:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Недоношенность <p>Врожденные аномалии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Врожденный порок сердца • Множественные врожденные аномалии • Аномалии желудочно-кишечного тракта (включая гастрошизис) <p>Патологические потери жидкости:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хилоторакс • Потери третьего пространства (сосудистая утечка, водянка) <p>Гематологические заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Неонатальный лейкоз <p>Материнские факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Аутоиммунное заболевание у матери • ВИЧ-инфекция у матери • Иммуносупрессия у матери • Прием лекарств матерью (включая ритодрин) 	<p>Материнские факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Иммуносупрессия у матери • Прием лекарств матерью (включая ритодрин)

DOCK8 – предсказатель цитокинеза 8; CHARGE – колобома, пороки сердца, атрезия хоан, задержка роста, аномалии половых органов, аномалии ушей; CLOVES – врожденный, липоматозный, избыточный рост, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, аномалии позвоночника/скелета и/или сколиоз; ECC – эктодермальная дисплазия, эктродактилия и расщелина; TAR – тромбоцитопения и отсутствие лучевой кости; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; EDA-ID – иммунодефицит, связанный с эктодермальной дисплазией

*Исключая дефицит Zap70, дефицит MHCII и дефицит ADA с поздним началом

**Низкие уровни TREC и KREC

Комбинированное использование методов TREC и KREC позволяет диагностировать не только врожденные дефекты Т-лимфоцитов, но и другие формы ПИД, которые могут быть пропущены при анализе только TREC, в частности, позднее начало дефицита аденозиндезаминазы (ADA), синдром поломки Неймегена (NBS) и другие патологические состояния [24].

Таким образом, внедрение анализов TREC и KREC в неонатальный скрининг позволяет своевременно диагностировать большее количество пациентов, что способствует повышению их выживаемости и качества жизни.

Механизм формирования TREC и KREC

Для оценки иммунного статуса используют количественное определение TREC и KREC. Эти молекулы образуются в процессе созревания Т- и В-лимфоцитов и служат маркерами неогенеза этих клеток.

Примерно 70% Т-клеток генерируют TREC. TREC является точным показателем функции тимуса, поскольку он возникает на поздней стадии созревания тимоцитов. TREC возникают в тимусе при рекомбинации генов Т-клеточного рецептора (TCR) в процессе созревания Т-лимфоцитов. Рекомбиназы (RAG1 и RAG2) участвуют в этом процессе, соединяя сегменты V, D и J генов TCR. В результате образуется кольцевая ДНК - TREC, которая сохраняется в наивных Т-лимфоцитах [25-29].

KREC образуются в костном мозге при рекомбинации генов легких цепей иммуноглобулинов (IGK) в процессе созревания В-лимфоцитов. Рекомбиназы также участвуют в этом процессе, соединяя сегменты V и J генов IGK. В случае неэффективной реаранжировки генов IGK происходит делеция каппа-делеционного элемента, что приводит к образованию кольцевой ДНК - KREC, которая служит маркером неогенеза В-клеток [30-32].

Оба процесса включают слияние сегментов генов и приводят к образованию кольцевых молекул ДНК, которые не реплицируются при делении клеток. Измерение уровней TREC и KREC позволяет оценить неогенез Т- и В-лимфоцитов и используется в клинической практике. Концентрация TREC и KREC отражает количество наивных Т- и В-лимфоцитов [33].

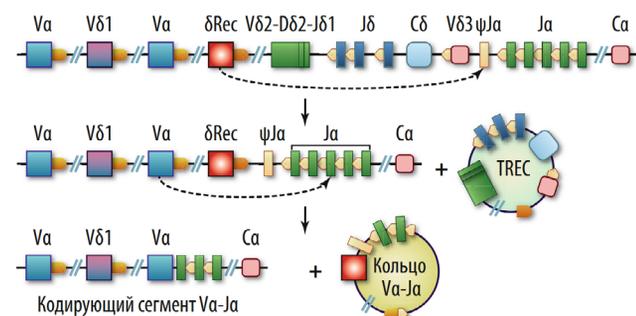


Рис. 1. Формирование TREC. Рекомбинация ДНК, необходимая для образования TREC, осуществляется ферментами - рекомбиназами, которые соединяют V-, D- и J-сегменты генов. Рекомбиназы распознают специальные последовательности (RSS), расположенные по краям каждого V-, D- и J-сегмента. В процессе рекомбинации ДНК расщепляется, образуя сигнальный сегмент (SJ) V-D и функциональный экзон V(D)J. Соединение RSS, находящиеся на концах V-D сегмента, приводит к формированию TREC [33].

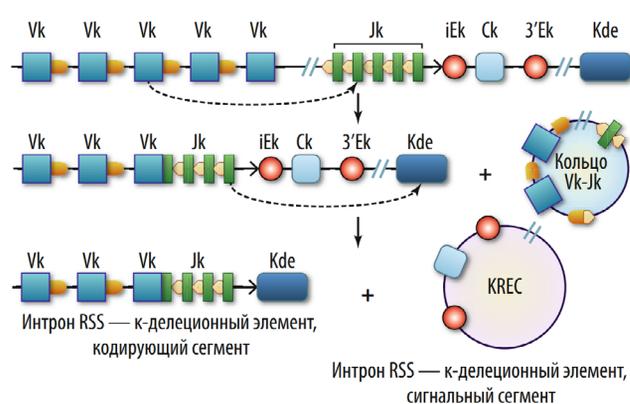


Рис. 2. Формирование KREC. Формирование кодирующей ДНК переменных регионов цепей иммуноглобулинов происходит путем рекомбинации V-, D- и J-сегментов генов. KREC возникает в результате неэффективной перестройки локуса IGK в гене тяжелой цепи (одного или обоих аллелей). Нефункциональный локус IGK удаляется с помощью к-делеционного элемента, содержащего фрагменты генов C, V и J. Этот элемент взаимодействует с сигналами рекомбинации (RSS) через активность рекомбиназы. В результате образуются функциональный кодирующий фрагмент (CJ) и не кодирующая кольцевая последовательность (SJ), известная как KREC [33].

Мировое применение и важность скрининга ПИД на основе TREC и KREC

Одним из первых шагов в общей стратегии включения ПИД в национальные программы скрининга является проведение пилотного исследования. Данные таких исследований предоставляют информацию о технических и логистических аспектах, связанных с методологией, используемой в конкретном социально-экономическом сообществе. Таким образом, определяются оптимальные пороговые значения, частота необходимых повторных тестов, частота ложноположительных образцов, количество клинических направлений, если применимо, и т. д., а также в качестве наилучшей практики оценивается экономическая эффективность [34].

Пилотные программы скрининга ПИД на основе TREC были широко внедрены по всему миру. В Азии первыми странами, внедрившими программы, стали Сингапур, Тайвань, Китай, Япония, Южная Корея и Вьетнам. В Европе инициативу подхватили Австрия, Бельгия, Чешская Республика, Дания, Германия, Исландия, Ирландия, Латвия, Нидерланды, Норвегия, Россия, Словения, Швеция, Швейцария, Финляндия, Италия, Испания, Великобритания, Франция, Польша, Словакия, Турция и Украина. В Латинской Америке пилотная программа была запущена в Бразилии, на Ближнем Востоке - в Израиле, Ливане и Саудовской Аравии, в Северной Америке - в США и Канаде, а в Океании - в Новой Зеландии и Австралии. Внедрение скрининга новорожденных способствовало снижению распространенности ТКИД при рождении с 1:100 000 до 1:58 000, и трехкратному снижению средней стоимости ранней трансплантации костного мозга по сравнению с поздней трансплантацией [35].

Висконсин был первым штатом США, официально внедрившим TREC для выявления ТКИД у младенцев. Всего было обследовано 71 000 детей, в результате чего 11 пациентов >37 недель беременности прошли проточ-

ную цитометрию, а также было выявлено 8 младенцев с Т-лимфоцитопенией, включая младенца с мутацией RAC2, у которого была успешная ТГСК из пуповинной крови [36]. В 2009-2010 годах в Массачусетсе было обследовано 100 597 младенцев, в результате чего 78 младенцев (0,08%) прошли проточную цитометрию, было выявлено 29 младенцев с Т-лимфоцитопенией, включая младенца с ТКИД из-за сложных гетерозиготных мутаций в JAK3, у которого также была успешная ТГСК от неродственного донора [37]. В 2010 году на основании успешного обнаружения Т-лимфоцитопении Консультативный комитет по наследственным заболеваниям у новорожденных и детей Министерства здравоохранения и социальных служб рекомендовал добавить ТКИД в Рекомендуемую единую панель скрининга новорожденных [36]. Как и во многих странах мира, внедрение TREC для скрининга новорожденных продолжалось в каждом штате после получения одобрения и финансирования от правительства каждого штата.

Проведенный анализ данных 3 030 083 новорожденных, родившихся в 10 штатах США и нации Навахо в период с 2008 по 2013 год, стал одним из крупнейших исследований по скринингу на ТКИД в США. В исследовании были включены данные о новорожденных, прошедших скрининг с помощью TREC. В ходе скрининга было выявлено 52 случая ТКИД, что соответствует распространенности 1 случай на 58 000 новорожденных. 49 из 52 выявленных детей получили иммуновосстанавливающую терапию. Среди 52 младенцев с ТКИД, 7 умерли, 3 были связаны с перинатальными осложнениями (синдром Паллистера-Киллиана, кишечная мальротация с тяжелым респираторным дистрессом и неопределенные медицинские проблемы, препятствовавшие транспортировке). 4 младенца с ТКИД скончались после трансплантации гемопоэтических клеток. Случаи смертей младенцев после лечения была обусловлена различными факторами: цитомегаловирусной инфекцией, приобретенной в раннем послеродовом периоде, предтрансплантационными нарушениями дыхания и развившимся в результате предтрансплантационной химиотерапии бусульфаном обструктивным заболеванием синусоидов печени. Таким образом, общая выживаемость ТКИД составила 45 из 52 (87%). Среди пациентов, получивших лечение, выживаемость достигла 92% (45 из 49), что сопоставимо с опытом центров трансплантации для неинфицированных пациентов с ТКИД, прошедших лечение в раннем возрасте [38]. К концу 2018 года все штаты США внедрили скрининг новорожденных для ТКИД [36].

В Израиле в период с 2015 по 2017 год было обследовано 290 864 ребенка, и было выявлено 13 пациентов с ТКИД (1 из 22 000) [38], тогда как на Тайване в период с 2010 по 2017 год было обследовано 920 398 детей, и было выявлено только 7 пациентов с ТКИД (1 из 131 000). Это показывает широкий диапазон распространенности в разных странах [40].

Проведенное в России ретроспективное исследование TREC и KREC в образцах крови детей ($n = 43$, 19 мальчиков и 24 девочки), умерших в младенческом возрасте за период 2012-2014 гг. на административной территории Свердловской области, позволило предположить, что у

16 случаев (37%) причиной смерти могли стать наследственные иммунные заболевания, о чем свидетельствует снижение уровней TREC и KREC. В результате проведенных исследований у одного ребенка был установлен диагноз ПИД – синдром делеции 22q11.2. В пяти случаях были идентифицированы мутации в гене RAG1, который играет ключевую роль в активации рекомбиназы при V(D)J-реаранжировке Т- и В-клеточных рецепторов. Совокупность клинических, гематологических и молекулярно-генетических данных позволяет ретроспективно верифицировать ПИД в рассматриваемых случаях [41].

Результаты ретроспективного исследования, включавшего 108 детей, проходивших лечение в двух больницах Англии, продемонстрировали существенную разницу в показателях выживаемости в зависимости от времени начала терапии. В группе раннего лечения (60 пациентов) летальность составила 10% (6 случаев смерти), тогда как в группе позднего лечения (48 пациентов) – 60% (29 случаев смерти) [29]. Полученные данные подтверждают, что внедрение анализов TREC и KREC в неонатальный скрининг позволяет своевременно выявлять пациентов, нуждающихся в раннем лечении, что положительно сказывается на их выживаемости и качестве жизни.

В августе 2019 года в Германии был запущен неонатальный скрининг на ТКИД с использованием анализа TREC. Анализ данных, полученных в результате скрининга 1,9 миллионов новорожденных в период с августа 2019 года по февраль 2022 года (через 2,5 года после внедрения программы), выявил 88 случаев врожденной Т-клеточной лимфопении, среди которых 25 случаев ТКИД, 17 случаев синдрома Оменна/идиопатической Т-клеточной лимфоцитопении и 46 случаев синдромных расстройств. Генетический диагноз был установлен у 88%. 26 была проведена ТГСК, 23/26 в течение 4 месяцев жизни. Из них 25/26 (96%) были живы на момент последнего наблюдения. У 2 пациентов наблюдался внутриутробный синдром Оменна, и они умерли после рождения. 5 пациентам с синдромными расстройствами была проведена трансплантация тимуса. 8 синдромных пациентов умерли, все из-за неиммунологических осложнений. Скрининг новорожденных на основе TREC пропустил одного пациента, который позже проявился клинически, и один сбой отслеживания произошел после неубедительного результата скрининга. Данные анализа свидетельствуют о значительных успехах в применении TREC-скрининга для раннего выявления новорожденных с ТКИД и другими клинически значимыми вариантами врожденной Т-клеточной лимфоцитопении [42].

На сегодняшний день, неонатальный скрининг на ТКИД с использованием анализа TREC успешно внедрен в национальные программы здравоохранения ряда стран. В Северной Америке это США, включая округ Колумбия и Пуэрто-Рико, а также Нации Навахо. В Южной Америке скрининг проводится в Бразилии. В Океании программы действуют в Новой Зеландии. В Азии скрининг внедрен в Сингапуре и на Тайване. В Европе скрининг проводится в таких странах, как Австрия, Бельгия, Чехия, Дания, Германия, Исландия, Ирландия, Латвия, Нидерланды, Норвегия, Швеция, Швейцария, Словения и Россия. На Ближнем Востоке скрининг внедрен в Изра-

иле, Ливане и Катаре, а также в отдельных регионах Финляндии (2/3 больничных округов), Италии (Тоскана), Испании (Каталония), Великобритании (Бирмингем, GOSH Лондон, Манчестер, Ньюкасл, Шеффилд, SE Темза), Канады (Альберта, Британская Колумбия, Приморские провинции, Манитоба, Нунавут, Северо-Западные территории, Онтарио, Квебек, Саскачеван, Юкон), Австралии (Австралийская столичная территория, Новый Южный Уэльс, Квинсленд, Южная Австралия, Виктория) [43, 44].

В настоящее время обсуждается вопрос соответствия анализа KREC общим принципам неонатального скрининга. Несмотря на явные преимущества скрининга ПИД на основе комбинации TREC/KREC, все еще существуют споры о том, является ли агаммаглобулинемия состоянием, которое соответствует критериям Вильсона и Юнгнера для скрининга новорожденных, и является ли это экономически эффективным. Некоторые европейские страны, такие как Австрия, Чешская Республика, Италия (Тоскана), Латвия, Словакия, Словения, Швейцария, Украина, Россия уже добавили KREC в программу скрининга, продемонстрировав, что ТКИД, агаммаглобулинемия и другие ПИД могут быть идентифицированы. В США KREC не был рекомендован государственными программами или Рекомендованной единой группой скрининга [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка иммунного статуса новорожденных является неотъемлемой частью современного здравоохранения. В последние годы наблюдается устойчивая тенденция к увеличению числа новорожденных и детей раннего возраста, страдающих различными формами ПИД. Задержка в диагностике ПИД и несвоевременное начало терапии приводят к тяжелому течению заболеваний, значительно ухудшают прогноз, повышают риск смертности и инвалидизации детей. Поэтому ученые и исследователи во всем мире уделяют особое внимание неонатальному скринингу на ПИД. Своевременное выявление и лечение позволяют существенно улучшить качество жизни детей с ПИД и предотвратить их преждевременную смерть. В настоящее время скрининг новорожденных для диагностики тяжелых форм ПИД, характеризующихся Т- и/или В-клеточной лимфопенией, с использованием анализов TREC и KREC, внедрен во многих странах. Обзор показывает, что скрининг TREC, KREC позволяет идентифицировать пациентов с Т- и В-клеточными ПИД, как ТКИД, на бессимптомной фазе и проводить их раннее лечение. Учитывая доступность и доказанную эффективность исследований TREC и KREC, крайне важно внедрить данный скрининг в национальные программы неонатального скрининга всех стран, включая Республику Казахстан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа выполнена в рамках реализации научного проекта грантового финансирования Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики

Казахстан (ИРН AP19678933).

ЛИТЕРАТУРА

1. Мишукова О.В., Зимин С. Б., Зиновьева, Н. В. и др. Разработка наборов реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и пятнах высушенной крови методом мультиплексной ПЦР в реальном времени // Медицинская иммунология. – 2015. – Т.17(5). – С. 467-478. doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-467-478.
2. Serana F., Chiarini M., Zanotti C., Sottini A., Bertoli D., Bosio A. et al. Use of V(D)J recombination excision circles to identify T- and B-cell defects and to monitor the treatment in primary and acquired immunodeficiencies // Journal of Translational Medicine. – 2013. – Vol. 11:119. doi: 10.1186/1479-5876-11-119.
3. Донецкова А.Д., Ярилин А. А. Т-рецепторные эксцизионные кольца и значимость их определения в клинике // Иммунология. – 2013. – №4. – С. 220-226.
4. Chan K. et al. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 115(2). – P. 391-398. doi: 10.1016/j.jaci.2004.10.012.
5. Nakagawa N. et al. Quantification of κ-deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 128(1). – P. 223-225.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.052.
6. Wilson J.M.G, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization // Public health papers. – 1968. – № 34. – URL: <https://iris.who.int/handle/10665/37650>.
7. Khalturina E.O., Degtyareva N.D., Bairashevskaya A.V., Mulenkova A.V., Degtyareva A.V. Modern diagnostic capabilities of neonatal screening for primary immunodeficiencies in newborns // Clin Exp Pediatr Clin Exp Pediatr. – 2021. – Vol. 64(10). – P. 504-510. doi: 10.3345/cep.2020.01270.
8. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee // J Clin Immunol. – 2022. – Vol. 42(7). – P. 1473-1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.
9. Pai S.Y., Logan B.R., Griffith L.M. et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009 // N Engl J Med. – 2014. – Vol. 371(5). – P. 434-446. doi: 10.1056/NEJMoa1401177.
10. Brown L., Xu-Bayford J., Allwood Z., Slatter M., Cant A., Davies E.G., Veys P., Gennery A.R., Gaspar H.B. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening // Blood. – 2011. – Vol. 117(5). – P. 3243-3246. doi: 10.1182/blood-2010-08-300384.
11. Puck J.M. SCID Newborn Screening Working Group. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation // J Allergy Clin Immunol. – 2007. – 120(4). – P. 760-768. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.043.

12. Chan K, Davis J, Pai S.Y, Bonilla F.A., Puck J.M., Apkon M. A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID) // *Mol Genet Metab.* – 2011. – Vol. 104(3). – P. 383-389. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.07.007.
13. McGhee S.A., Stiehm E.R., McCabe E.R. Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency // *J Pediatr.* – 2005. – 147(5). – P. 603-608. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.06.001.
14. Gaspar H.B., Hammarström L., Mahlaoui N., Borte M., Borte S. The case for mandatory newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) // *J Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 34(4). – P. 393-397. doi: 10.1007/s10875-014-0029-0.
15. Chen C., Zhang C., Wu D.W. et al. Comprehensive newborn screening for severe combined immunodeficiency, X-linked agammaglobulinemia, and spinal muscular atrophy: the Chinese experience // *World J Pediatr.* – 2024. – Vol. 20(12). – P. 1270-1282. doi: 10.1007/s12519-024-00846-7.
16. Douek D., McFarland R., Keiser P. et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature.* – 1998. – Vol. 396. – P. 690-695. doi: 10.1038/25374.
17. King J.R., Hammarström L. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: history, current and future practice // *J. Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 38(1). – P. 56-66. doi: 10.1007/s10875-017-0455-x.
18. Routes J.M., Grossman W.J., Verbsky J., Laessig R.H., Hoffman G.L., Brokopp C.D. et al. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia // *JAMA.* – 2009. – Vol. 302. – P. 2465-2470. doi: 10.1001/jama.2009.1806.
19. Baker M.W., Laessig R.H., Katcher M.L., Routes J.M., Grossman W.J., Verbsky J. et al. Implementing routine testing for severe combined immunodeficiency within Wisconsin's newborn screening program // *Public Health Rep.* – 2010. – Vol. 125 (2 Suppl). – P. 88-95. doi: 10.1177/00333549101250S211.
20. Jyonouchi S., Jongco A.M., Puck J., Sullivan K.E. Immunodeficiencies associated with abnormal newborn screening for T cell and B cell lymphopenia // *J Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 37(4). – P. 363-374. doi: 10.1007/s10875-017-0388-4.
21. van Zelm M.C., Szczepanski T., van der Burg M., van Dongen J.J. Replication history of b lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced b cell expansion // *J Exp Med.* – 2007. – Vol. 204(3). – P. 645-655. doi: 10.1084/jem.20060964.
22. Kong F.K., Chen C.L., Six A., Hockett R.D., Cooper M.D. T cell receptor gene deletion circles identify recent thymic emigrants in the peripheral T cell pool // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96(4). – P. 1536-1540. doi: 10.1073/pnas.96.4.1536.
23. Livak F., Schatz D.G. T-cell receptor alpha locus V(D)J recombination by-products are abundant in thymocytes and mature T cells // *Mol. Cell. Biol.* – 1996. – Vol. 16(2). – P. 609-618. doi: 10.1128/mcb.16.2.609.
24. Borte S., von Döbeln U., Fasth A., Wang N., Janzi M., Winiarski J. et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR // *Blood.* – 2012. – Vol. 119(11). – P. 2552–2555. doi: 10.1182/blood-2011-08-371021.
25. Jung D., Alt F.W. Unraveling V(D)J recombination; insights into gene regulation // *Cell.* – 2004. – Vol. 116(2). – P. 299-311. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00039-x.
26. Ye P., Kirschner D.E. Measuring emigration of human thymocytes by T-cell receptor excision circles // *Crit. Rev. Immunol.* – 2002. – Vol. 22(5-6). – P. 483-497.
27. Nourizadeh M., Borte S., Fazlollahi M.R., Hammarstrom L., Pourpak Z. A New IL-2RG Gene Mutation in an X-linked SCID Identified through TREC/KREC Screening: a Case Report // *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* – 2015. – Vol. 14(4). – P. 457-461.
28. Ye P., Kirschner D.E. Reevaluation of T cell receptor excision circles as a measure of human recent thymic emigrants // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168(10). – P. 4968-4979. doi: 10.4049/jimmunol.168.10.4968.
29. Hazenberg M.D., Verschuren M.C., Hamann D., Miedema F., van Dongen J.J. T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation // *J. Mol. Med.* – 2001. – Vol. 79(11). – P. 631-640. doi: 10.1007/s001090100271.
30. Barbaro M., Ohlsson A., Borte S., Jonsson S., Zetterstrom R.H., King J., Winiarski J., von Döbeln U., Hammarström L. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden-a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study // *J. Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 37(1). – P. 51-60. doi: 10.1007/s10875-016-0347-5.
31. Siminovitch K.A., Bakhshi A., Goldman P., Korsmeyer S.J. A uniform deleting element mediates the loss of kappa genes in human B cells // *Nature.* – 1985. – Vol. 316(6025). – P. 260–262. doi: 10.1038/316260a0.
32. van Zelm M.C., van der Burg M., Langerak A.W., van Dongen J.J. PID comes full circle: applications of V(D) J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders // *Front. Immunol.* – 2011. – Vol. 2:12. doi: 10.3389/fimmu.2011.00012.
33. Образцов И.В., Гордукова М.А., Северина Н.А., и др. Экзизионные кольца V(D) J-рекомбинации В- и Т-клеток как прогностический маркер при В-клеточном хроническом лимфолейкозе // *Клиническая онкогематология.* – 2017. – Т. 10(2). – С. 131-140. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-131-140.
34. Marinova M., Georgyeva A., Yordanova V., Ivanov N., Atanasova V., Naumova E., Kandilarova S.M. Implementation of TREC/KREC detection protocol for newborn SCID screening in Bulgaria: a pilot study // *Cent Eur J Immunol.* – 2022. – Vol. 47(4). – P. 339-349. doi: 10.5114/ceji.2022.124396.
35. Chong-Neto H.J. et al. Newborn screening for inborn errors of immunity: The status worldwide // *World Allergy Organization Journal.* – 2024. – Vol. 17(6). doi: org/10.1016/j.waojou.2024.100920.
36. van der Burg M., Mahlaoui N., Gaspar H.B., Pai S.Y. Universal newborn screening for severe combined

- immunodeficiency (SCID) // *Front Pediatr.* – 2019. – Vol. 7:373. doi: 10.3389/fped.2019.00373.
37. Hale J.E., Bonilla F.A., Pai S.Y., Gerstel-Thompson J.L., Notarangelo L.D., Eaton R.B. et al. Identification of an infant with severe combined immunodeficiency by newborn screening // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 126. – P. 1073-1074. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.043.
 38. Kwan A., Abraham R.S., Currier R., Brower A., Andruszewski K., Abbott J.K. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States // *JAMA.* – 2014. – Vol. 312(7). – P. 729-738. doi: 10.1001/jama.2014.9132.
 39. Rechav E., Lev A., Saraf L.T., Etzioni A., Almashanu S., Somech R. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in Israel // *Int. J. Neonatal Screen.* – 2017. – Vol. 3(2):13. doi: 10.3390/ijns3020013.
 40. Chien Y.H., Yu H.H., Lee N.C., Ho H.C., Kao S.M., LU M.Y., Tang-H.J., Wen I.L., Kuei W.C., Chi C.S., Jiann S.C., Shu C.C., Chen C.L., Wuh L.H. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in Taiwan // *Int. J. Neonatal Screen.* – 2017. – Vol. 3(3):16. doi: 10.3390/ijns3030016
 41. Дерябина С.С., Тузанкина И.А., Власова Е.В., Лаврина С.Г., Шершнеv В.Н. Ретроспективная диагностика первичных иммунодефицитных состояний у детей в Свердловской области // *Медицинская иммунология.* – 2016. – Т. 18(6). – С. 583-588. doi: 10.15789/1563-0625-2016-6-583-588.
 42. Speckman, 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. – Vol. 43. – P. 965-978. doi: 10.1007/s10875-023-01450-6.
 43. Jeffrey Model Foundation [Электронный ресурс]. — URL: <https://info4pi.org/town-hall/newborn-screening/> (дата обращения: 02.12.2024).
 44. King J., Ludvigsson J.F., Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: The Past, the Present and the Future // *International Journal of Neonatal Screening.* – 2017. – Vol. 3(3):19. doi: 10.3390/ijns3030019.
 45. Blom M., Soomann M., Soler-Palacín P., Šedivá A., Stray-Pedersen A., Zetterström R., Speckmann C., Gennery A.R., van der Burg M. Newborn screening for SCID and severe T lymphocytopenia in Europe // *J Allergy Clin Immunol.* – 2024. doi: 10.1016/j.jaci.2024.10.018.
- REFERENCES**
1. Mishukova O.V., Zimin S. B., Zinov'eva, N. V. i dr. Razrabotka naborov reagentov dlja kolichestvennogo opredelenija molekul DNK TREC i KREC v cel'noj krovi i pjatnah vysushennoj krovi metodom mul'tipleksnoj PCR v real'nom vremeni // *Medicinskaja immunologija.* – 2015. – Т.17(5). – С. 467-478. doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-467-478.
 2. Serana F., Chiarini M., Zanotti C., Sottini A., Bertoli D., Bosio A. et al. Use of V(D)J recombination excision circles to identify T- and B-cell defects and to monitor the treatment in primary and acquired immunodeficiencies // *Journal of Translational Medicine.* – 2013. – Vol. 11:119. doi: 10.1186/1479-5876-11-119.
 3. Doneckova A.D., Jarilin A. A. T-receptornye jekscizionnye kol'ca i znachimost' ih opredelenija v klinike // *Immunologija.* – 2013. – №4. – С. 220-226.
 4. Chan K. et al. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115(2). – P. 391-398. doi: 10.1016/j.jaci.2004.10.012.
 5. Nakagawa N. et al. Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 128(1). – P. 223-225.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.052.
 6. Wilson J.M.G, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization // *Public health papers.* – 1968. – № 34. – URL: <https://iris.who.int/handle/10665/37650>.
 7. Khalturina E.O., Degtyareva N.D., Bairashevskaja A.V., Mulenkova A.V., Degtyareva A.V. Modern diagnostic capabilities of neonatal screening for primary immunodeficiencies in newborns // *Clin Exp Pediatr Clin Exp Pediatr.* – 2021. – Vol. 64(10). – P. 504-510. doi: 10.3345/ser.2020.01270.
 8. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee // *J Clin Immunol.* – 2022. – Vol. 42(7). – P. 1473-1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.
 9. Pai S.Y., Logan B.R., Griffith L.M. et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009 // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371(5). – P. 434-446. doi: 10.1056/NEJMoa1401177.
 10. Brown L., Xu-Bayford J., Allwood Z., Slatter M., Cant A., Davies E.G., Veys P., Gennery A.R., Gaspar H.B. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening // *Blood.* – 2011. – Vol. 117(5). – P. 3243-3246. doi: 10.1182/blood-2010-08-300384.
 11. Puck J.M. SCID Newborn Screening Working Group. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – 120(4). – P. 760-768. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.043.
 12. Chan K, Davis J, Pai S.Y, Bonilla F.A., Puck J.M., Apkon M. A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID) // *Mol Genet Metab.* – 2011. – Vol. 104(3). – P. 383-389. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.07.007.
 13. McGhee S.A., Stiehm E.R., McCabe E.R. Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency // *J Pediatr.* – 2005. – 147(5). – P. 603-608. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.06.001.
 14. Gaspar H.B., Hammarström L., Mahlaoui N., Borte M., Borte S. The case for mandatory newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) // *J Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 34(4). – P. 393-397. doi: 10.1007/s10875-014-0029-0.

15. Chen C., Zhang C., Wu D.W. et al. Comprehensive newborn screening for severe combined immunodeficiency, X-linked agammaglobulinemia, and spinal muscular atrophy: the Chinese experience // *World J Pediatr.* – 2024. – Vol. 20(12). – P. 1270-1282. doi: 10.1007/s12519-024-00846-7.
16. Douek D., McFarland R., Keiser P. et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature.* – 1998. – Vol. 396. – P. 690-695. doi: 10.1038/25374.
17. King J.R., Hammarström L. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: history, current and future practice // *J. Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 38(1). – P. 56-66. doi: 10.1007/s10875-017-0455-x.
18. Routes J.M., Grossman W.J., Verbsky J., Laessig R.H., Hoffman G.L., Brokopp C.D. et al. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia // *JAMA.* – 2009. – Vol. 302. – P. 2465-2470. doi: 10.1001/jama.2009.1806.
19. Baker M.W., Laessig R.H., Katcher M.L., Routes J.M., Grossman W.J., Verbsky J. et al. Implementing routine testing for severe combined immunodeficiency within Wisconsin's newborn screening program // *Public Health Rep.* – 2010. – Vol. 125 (2 Suppl). – P. 88-95. doi: 10.1177/00333549101250S211.
20. Jyonouchi S., Jongco A.M., Puck J., Sullivan K.E. Immunodeficiencies associated with abnormal newborn screening for T cell and B cell lymphopenia // *J Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 37(4). – P. 363-374. doi: 10.1007/s10875-017-0388-4.
21. van Zelm M.C., Szczepanski T., van der Burg M., van Dongen J.J. Replication history of b lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced b cell expansion // *J Exp Med.* – 2007. – Vol. 204(3). – P. 645-655. doi: 10.1084/jem.20060964.
22. Kong F.K., Chen C.L., Six A., Hockett R.D., Cooper M.D. T cell receptor gene deletion circles identify recent thymic emigrants in the peripheral T cell pool // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96(4). – P. 1536-1540. doi: 10.1073/pnas.96.4.1536.
23. Livak F., Schatz D.G. T-cell receptor alpha locus V(D)J recombination by-products are abundant in thymocytes and mature T cells // *Mol. Cell. Biol.* – 1996. – Vol. 16(2). – P. 609-618. doi: 10.1128/mcb.16.2.609.
24. Borte S., von Döbeln U., Fasth A., Wang N., Janzi M., Winiarski J. et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR // *Blood.* – 2012. – Vol. 119(11). – P. 2552-2555. doi: 10.1182/blood-2011-08-371021.
25. Jung D., Alt F.W. Unraveling V(D)J recombination; insights into gene regulation // *Cell.* – 2004. – Vol. 116(2). – P. 299-311. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00039-x.
26. Ye P., Kirschner D.E. Measuring emigration of human thymocytes by T-cell receptor excision circles // *Crit. Rev. Immunol.* – 2002. – Vol. 22(5-6). – P. 483-497.
27. Nourizadeh M., Borte S., Fazlollahi M.R., Hammarstrom L., Pourpak Z. A New IL-2RG Gene Mutation in an X-linked SCID Identified through TREC/KREC Screening: a Case Report // *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* – 2015. – Vol. 14(4). – P. 457-461.
28. Ye P., Kirschner D.E. Reevaluation of T cell receptor excision circles as a measure of human recent thymic emigrants // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168(10). – P. 4968-4979. doi: 10.4049/jimmunol.168.10.4968.
29. Hazenberg M.D., Verschuren M.C., Hamann D., Miedema F., van Dongen J.J. T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation // *J. Mol. Med.* – 2001. – Vol. 79(11). – P. 631-640. doi: 10.1007/s001090100271.
30. Barbaro M., Ohlsson A., Borte S., Jonsson S., Zetterstrom R.H., King J., Winiarski J., von Döbeln U., Hammarström L. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden-a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study // *J. Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 37(1). – P. 51-60. doi: 10.1007/s10875-016-0347-5.
31. Siminovitch K.A., Bakhshi A., Goldman P., Korsmeyer S.J. A uniform deleting element mediates the loss of kappa genes in human B cells // *Nature.* – 1985. – Vol. 316(6025). – P. 260-262. doi: 10.1038/316260a0.
32. van Zelm M.C., van der Burg M., Langerak A.W., van Dongen J.J. PID comes full circle: applications of V(D) J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders // *Front. Immunol.* – 2011. – Vol. 2:12. doi: 10.3389/fimmu.2011.00012.
33. Obradcov I.V., Gordukova M.A., Severina N.A., i dr. Jekscizionnye kol'ca V(D) J-rekombinacii B- i T-kletok kak prognosticheskiy marker pri V-kletochnom hronicheskom limfolejkoze // *Klinicheskaja onkogematologija.* – 2017. – T. 10(2). – C. 131-140. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-131-140.
34. Marinova M., Georgyeva A., Yordanova V., Ivanov N., Atanasova V., Naumova E., Kandilarova S.M. Implementation of TREC/KREC detection protocol for newborn SCID screening in Bulgaria: a pilot study // *Cent Eur J Immunol.* – 2022. – Vol. 47(4). – P. 339-349. doi: 10.5114/ceji.2022.124396.
35. Chong-Neto H.J. et al. Newborn screening for inborn errors of immunity: The status worldwide // *World Allergy Organization Journal.* – 2024. – Vol. 17(6). doi: org/10.1016/j.waojou.2024.100920.
36. van der Burg M., Mahlaoui N., Gaspar H.B., Pai S.Y. Universal newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) // *Front Pediatr.* – 2019. – Vol. 7:373. doi: 10.3389/fped.2019.00373.
37. Hale J.E., Bonilla F.A., Pai S.Y., Gerstel-Thompson J.L., Notarangelo L.D., Eaton R.B. et al. Identification of an infant with severe combined immunodeficiency by newborn screening // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 126. – P. 1073-1074. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.043.
38. Kwan A., Abraham R.S., Currier R., Brower A., Andruszewski K., Abbott J.K. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States // *JAMA.* – 2014. – Vol. 312(7). – P. 729-738. doi: 10.1001/jama.2014.9132.
39. Rechav E., Lev A., Saraf L.T., Etzioni A., Almashanu S., Somech R. Newborn screening for severe combined

immunodeficiency in Israel // Int. J. Neonatal Screen. – 2017. – Vol. 3(2):13. doi: 10.3390/ijns3020013.

40. Chien Y.H., Yu H.H., Lee N.C., Ho H.C., Kao S.M., LU M.Y., Tang-H.J., Wen I.L., Kuei W.C., Chi C.S., Jiann S.C., Shu C.C., Chen C.L., Wuh L.H. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in Taiwan // Int. J. Neonatal Screen. – 2017. – Vol. 3(3):16. doi: 10.3390/ijns3030016

41. Derjabina S.S., Tuzankina I.A., Vlasova E.V., Lavrina S.G., Shershnev V.N. Retrospektivnaja diagnostika pervichnyh immunodeficitnyh sostojanij u detej v Sverdlovskoj oblasti // Medicinskaja immunologija. – 2016. – T. 18(6). – С. 583-588. doi: 10.15789/1563-0625-2016-6-583-588.

42. Speckman, 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. – Vol. 43. – P. 965-978. doi: 10.1007/s10875-023-01450-6.

43. Jeffrey Model Foundation [Электронный ресурс]. — URL: <https://info4pi.org/town-hall/newborn-screening/> (дата обращения: 02.12.2024).

44. King J., Ludvigsson J.F., Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: The Past, the Present and the Future // International Journal of Neonatal Screening. – 2017. – Vol. 3(3):19. doi: 10.3390/ijns3030019.

45. Blom M., Soomann M., Soler-Palacín P., Šedivá A., Stray-Pedersen A., Zetterström R., Speckmann C., Gennery A.R., van der Burg M. Newborn screening for SCID and severe T lymphocytopenia in Europe // J Allergy Clin Immunol. – 2024. doi: 10.1016/j.jaci.2024.10.018.

УДК: 76.03.39

ЖАҢА ТУҒАН НӘРЕСТЕЛЕРДІҢ ИММУНДЫҚ СТАТУСЫН БАҒАЛАУДАҒЫ TREC ЖӘНЕ KREC РӨЛІ**Н. Сихаева^{1,2*}, С. Володченко³, Е. Ковзель³, М. Кисыкова², М. Моренко⁴, К. Шнайдер⁴, Г. Тортаева³, Е. Сагандыкова³**¹ Ұлттық биотехнология орталығы, 010000, Қазақстан, Астана қ., Қорғалжын тасжолы 13/5² «QazBioPharm» Ұлттық Холдингі, 010000, Қазақстан, Астана қ., Қорғалжын тасжолы 13/5³ University Medical Center, 010000, Қазақстан, Астана қ., проспект Туран 32⁴ Астана медициналық университеті, 010000 Қазақстан, Астана қ., Бейбітшілік көшесі 49а

*Корреспонденция авторы: ksnurgul@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Құрғақ қан дақтарындағы Т-жасуша рецепторларының эксцизия шеңберлерін (TREC) және каппа рецепторларының эксцизия шеңберлерін (KREC) сандық бағалауға негізделген жаңа туған нәрестелердің скринингі бастапқы иммун тапшылығының әртүрлі түрлерін ерте диагностикалауға мүмкіндік береді. TREC және KREC – дөңгелек ДНҚ, Т және В жасушалары жетілген кезде пайда болатын жаңа лимфоциттер өндірісінің маркерлері. Бұл ДНҚ репликациялауға қабілетсіз және жасушаның бөлінуі арқылы сұйылтылған, сондықтан олар жаңа лимфоциттердің пайда болуын бағалау үшін пайдалы маркерлер болып саналады. TREC және KREC ПТР талдауы олардың деңгейлерін дәл анықтауға мүмкіндік береді, бұл Т және В жасушаларына байланысты иммундық ауруларды диагностикалау және емдеу үшін маңызды. TREC және KREC талдауларын неонатальды скринингтік бағдарламаларға енгізу иммун тапшылығын ерте анықтауға және жаңа генетикалық ақауларды анықтауға мүмкіндік береді, сәйкесінше ерте диагностикалық мүмкіндіктерді кеңейтеді.

Бұл шолуда жаңа туған нәрестелердегі иммун тапшылығын диагностикалаудағы TREC және KREC маркерлерінің рөлі егжей-тегжейлі қарастырылған. Сондай-ақ, жаңа туған нәрестелерді скринингтің ұлттық бағдарламаларына TREC және KREC енгізудің әлемдік тәжірибесі талданды.

Кілт сөздер: TREC, KREC, біріншілік иммунитет тапшылығы, ауыр біріктірілген иммунитет тапшылығы, скрининг.

UDC: 76.03.39

THE ROLE OF TREC AND KREC IN ASSESSING THE IMMUNE STATUS OF NEWBORNS**N. Sikhayeva^{1,2*}, S. Volodchenko³, E. Kovzel³, M. Kissykova², M. Morenko⁴, K. Shnaider⁴, G. Tortayeva³, Y. Sagandykova³**¹ National center for biotechnology, 010000, Kazakhstan, Astana, Korgalzhyn highway 13/5² National holding «QazBioPharm», 010000, Kazakhstan, Astana, Korgalzhyn highway 13/5³ University Medical Center, 010000, Kazakhstan, Astana, Turan avenue 32⁴ Medical University Astana, 010000, Kazakhstan, Astana, Beibitshilik street 49a

*Corresponding author: ksnurgul@gmail.com

ANNOTATION

Newborn screening, based on the quantitative assessment of T-cell receptor excision circles (TREC) and kappa-deleting recombination excision circles (KREC) in dried blood spots, allows for the early diagnosis of various types of primary immunodeficiencies. TREC and KREC are circular DNA, markers of new lymphocyte production, formed during the maturation of T- and B-cells. These DNAs do not possess replication capability and are diluted as a result of cell division, making them useful markers for evaluating the appearance of new lymphocytes. PCR analysis of TREC and KREC enables the precise quantitative measurement of their levels, which is crucial for the diagnosis and treatment of immune diseases related to T- and B-cells. The implementation of TREC and KREC assays into neonatal screening programs facilitates the early detection of immunodeficiencies and the identification of novel genetic defects, thereby expanding early diagnostic capabilities.

This review provides a detailed examination of the role of TREC and KREC markers in the diagnosis of immunodeficiencies in newborns. Additionally, it analyzes the global experience of implementing TREC and KREC into national newborn screening programs.

Keywords: TREC, KREC, primary immunodeficiencies, severe combined immunodeficiency, screening.