

Определение TREC/KREC для постнатальной диагностики первичных иммунодефицитных состояний

М.Б. Хаджиева¹⁻³, Е.В. Калинина¹, Л.Е. Сальникова¹⁻³, А.А. Мухина¹, Н.Б. Кузьменко¹, А.Г. Румянцев¹, А.Ю. Щербина¹, С.С. Ларин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

³ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся нарушением того или иного механизма иммунной защиты. Число внехромосомных кольцевых структур ДНК TREC (T-cell recombination excision circle) и KREC (kappa-deleting recombination excision circle) в периферической крови является косвенным признаком успешной V(D)J-рекомбинации и созревания T- и B-лимфоцитов в тимусе и костном мозге соответственно и используется для скрининга ПИДС у новорожденных. В настоящем исследовании было изучено определение TREC/KREC для постнатальной диагностики ПИДС.

Область стыковки 2 сигнальных последовательностей является мишенью для количественного определения TREC/KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для валидации анализа были сформированы 2 группы: 104 условно здоровых донора от 0 до 18 лет (медиана возраста 4,8 года) и 224 ребенка с лабораторно и генетически подтвержденным ПИДС (медиана возраста 5,7 года).

Были определены нормальные значения TREC/KREC для условно здоровых доноров различных возрастных категорий (таблица). Методом линейной регрессии показано достоверное снижение с

возрастом значений TREC ($R^2 = 0,194$, $p = 1,699E-06$) и KREC ($R^2 = 0,249$, $p = 4,248E-06$).

В группе с ПИДС выявлены заболевания с медианой значений TREC/KREC менее 10 копий на 100 000 клеток: T⁺B⁺ ТКИН, T⁺B⁻ ТКИН, атаксия-телеангиоэктазия и синдром Ниймеген (для TREC); T⁺B⁻ ТКИН, атаксия-телеангиоэктазия, синдром Ниймеген, X-сцепленная агаммаглобулинемия (для KREC). Диагностическая значимость TREC/KREC в постнатальной диагностике ПИДС оценивалась методом ROC-анализа с учетом возраста. Самая высокая площадь под кривой (AUC) была зарегистрирована для TREC в группе с T⁺B⁻ ТКИН ($AUC = 0,897$ – $0,939$ – $0,981$) и для KREC в группе с T⁺B⁻ ТКИН ($AUC = 0,902$ – $0,943$ – $0,984$) и X-сцепленной агаммаглобулинемией ($AUC = 0,885$ – $0,929$ – $0,974$). Для TREC высокая диагностическая значимость ($AUC > 0,90$) отмечалась среди детей с T⁺B⁻ ТКИН, T⁺B⁺ ТКИН, атаксией-телеангиоэктазией и синдромом Ниймеген. В группе с синдромом Диджорджи TREC имел AUC более 0,88. Для KREC $AUC > 0,90$ зарегистрирована в группе T⁺B⁺ ТКИН, атаксия-телеангиоэктазия, синдром Ниймеген и X-сцепленная агаммаглобулинемия.

Таким образом, определены референсные значения TREC/KREC для различных возрастных групп и выявлены ПИДС, для которых TREC и/или KREC обладают высокой диагностической значимостью.

Таблица
TREC/KREC в различных возрастных группах здоровых доноров

Возраст, годы (число доноров)	TREC на 100 000 клеток	KREC на 100 000 клеток
	медиана (10-й – 90-й перцентили)	
0–1 (n = 11)	2717,36 (1212,83–12602,67)	4663,96 (2157,54–20237,37)
1–2 (n = 10)	2581,61 (974,58–7988,63)	3981,06 (2134,04 –11253,94)
2–6 (n = 53)	1662,79 (592,49–5339,33)	2078,20 (811,57–5205,42)
6–12 (n = 23)	666,19 (324,58–1775,18)	1053,10 (617,07–1887,67)
12–18 (n = 7)	452,50 (141,90–881,25)*	328,45 (180,38–464,77)*

Примечание. * – 25-й и 75-й перцентили.