

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-05>

Референсные значения концентрации TREC и KREC у взрослых

Н.В. Давыдова¹, кандидат медицинских наук,
А.П. Продеус², доктор медицинских наук, профессор,
И.В. Образцов¹, кандидат медицинских наук,
Д.А. Кудлай^{3,4}, доктор медицинских наук, профессор,
И.А. Корсунский¹, доктор медицинских наук

¹Детская городская клиническая больница №9

им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения Москвы

²Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград

³Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

⁴Государственный научный центр «Институт иммунологии»

Федерального медико-биологического агентства России, Москва

E-mail: iliakors@gmail.com

Количественное определение концентрации ДНК TREC и KREC широко применяется в диагностике первичных иммунодефицитных состояний в мировой педиатрической практике. Вопрос применения метода в диагностике взрослых пациентов до сих пор был мало изучен. Для определения референсных значений TREC и KREC для пациентов старше 17 лет были обследованы 140 человек в возрасте от 18 до 83 лет. В результате определены пороговые значения концентрации ДНК TREC и KREC для цельной крови и сухих пятен крови у пациентов следующих возрастных групп: 18–24 года, 25–44 года, 45–60 лет и старше 60 лет.

Ключевые слова: иммунодефицитные состояния, TREC, KREC, взрослые, «БиТ-тест», диагностика.

Для цитирования: Давыдова Н.В., Продеус А.П., Образцов И.В. и др. Референсные значения концентрации TREC и KREC у взрослых. *Врач.* 2021; 32 (6): 21–28. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-05>

Большинство новорожденных с первичными иммунодефицитными состояниями (ПИДС) могут казаться здоровыми при рождении и остаются таковыми вплоть до манифестации инфекционных, аутоиммунных или онкогематологических заболеваний [1]. Ребенок здоров, пока врожденная неспособность вырабатывать Т- и В-лимфоциты остается компенсированной антитело-опосредованным материнским иммунитетом или внутренними резервами организма. Ситуация осложняется тем, что даже при манифестации, клинические проявления ПИДС очень индивидуальны, практически всегда неспецифичны, что приводит к сильной задержке в постановке правильного диагноза и назначении адекватного лечения [2].

Одним из способов характеристики иммунодефицита может быть количественная оценка содержания

эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (T-cell Receptor Excision Circle – TREC) и κ-делеционного элемента (Kappa-deleting Recombination Excision Circle – KREC) В-клеток [1, 3]. TREC представляют собой внехромосомные кольцевые эксцизионные продукты реаранжировки генов Т-клеточного рецептора (TCR) в процессе соматической рекомбинации ДНК, которая происходит по мере созревания Т-лимфоцитов в тимусе. TREC формируются в DN4-timoцитах (двойных негативных) на этапе перестройки гена α-цепи TCR при рекомбинации элементов δRes и ψJa с последующим удалением локуса TCRδ. TREC определяются в тимоцитах и зрелых наивных Т-лимфоцитах, только что покинувших тимус. Аналогичен механизм формирования KREC в пре-В-лимфоцитах на этапе V(D)J-рекомбинации генов легких цепей иммуноглобулинов (IGK и IGL). После реаранжировки генов тяжелых цепей иммуноглобулинов запускается VJ-перестройка IGK-локуса. Если она оказывается непродуктивной, происходит рекомбинация между делеционным элементом IGK (IGKDEL) и одной из вышележащих рекомбинационных сигнальных последовательностей (recombination signal sequences – RSS), которая отключает аллель IGK и приводит к формированию эксцизионного кольца – KREC. Количественное определение TREC и KREC применяется для оценки репертуара TCR и В-клеточного рецептора (BCR) [4]. Общая схема формирования TREC и KREC показана на рис. 1. TREC и KREC не реплицируются в процессе периферической

экспансии; их относительное содержание в клеточной популяции падает по мере деления клеток. Дефекты клеточного иммунитета могут быть обнаружены с помощью измерения концентрации TREC и KREC в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени [5, 6].

Анализ концентрации TREC и KREC уже показал свою востребованность [7] и эффективность [8] в системе неонатального скрининга, однако необходимо изучить возможность применения данного анализа для поиска менее сложных, нежели тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, клеточных иммунодефицитов. Наши коллеги из Гонконга уже определили референсные нормы для своих пациентов [9]; в своем исследовании мы собираемся установить референсные нормы для пациентов старше 17 лет европеоидной популяции.

Целью данного исследования является определение возрастных норм TREC и KREC для пациентов старше 17 лет. Поскольку определение верхней границы нормы для TREC и KREC не является клинически значимым, нами поставлены задачи определить точки отсечения (далее cutoff) для цельной крови и сухих пятен крови у пациентов следующих возрастных групп: 18–24 года, 25–44 года, 45–60 лет и старше 60 лет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью установления референсных значений TREC и KREC были обследованы 140 человек (49 мужчин и 91 женщина) в возрасте от 18 до 83 лет. У всех доноров тщательно собран анамнез и проведено лабораторное обследование, направленное на исключение иммунологических и инфекционных патологий. Лабораторное обследование включало в себя исследование показателей общего и биохимического анализов крови, а также исследование иммунного статуса методом проточной цитофлуориметрии.

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии проводился на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, США) с использованием программного обеспечения FACSDiva v7.0 согласно инструкции производителя. Суспензия клеток метилась следующими моноклональными антителами: CD3⁺,

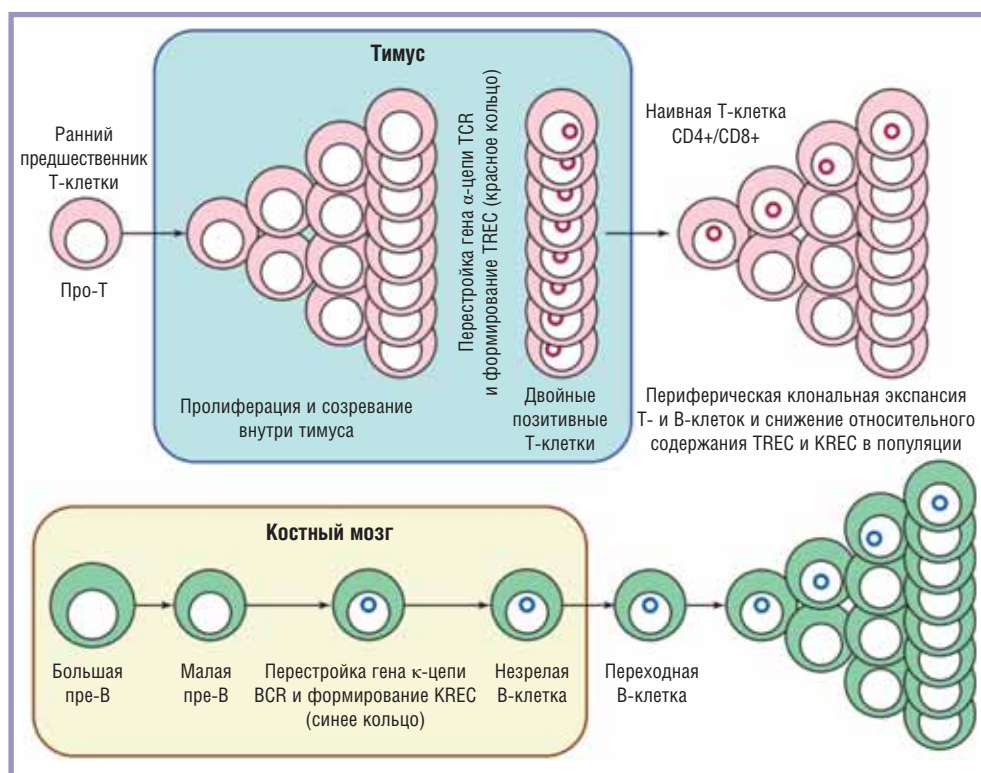


Рис. 1. Общая схема формирования TREC и KREC [4]
 Fig. 1. General pattern of TREC and KREC formation [4]

CD19⁺ (Becton Dickinson, США) а также соответствующими изотипическими контролями. Референсные значения субпопуляций лимфоцитов взяты из работы J.S. Yi и соавт. [10].

Общий анализ крови проводился общепринятыми методами на гематологическом анализаторе Advia 2120i (Siemens, Германия).

Оценка концентрации ДНК TREC и KREC с помощью количественной ПЦР с детекцией в режиме реального времени проведена с использованием набора реагентов «БиТ-тест» (ООО «АБВ-ТЕСТ», Россия) в амплификаторах CFX96 (Bio-Rad, США) и Rotor-Gene 3000 (Corbett Research, Австралия) согласно инструкции производителей [4, 11].

Половозрастная характеристика доноров представлена в табл. 1. Данные анамнеза и результаты всех лабораторных исследований показали отсутствие у доноров острых инфекционных заболеваний, а также каких-либо отклонений в гуморальном и клеточном иммунитете.

Для построения референсных значений проанализированы пространственные распределения показателей содержания эксцизионных колец в цельной крови и сухих пятнах, полученных в исследуемых группах условно здоровых доноров. Построены следующие описательные статистики: средние геометрические, медианы, точки минимума и максимума. Полученные распределения проверены на нормальность при помощи коэффициентов асимметрии и эксцесса, принятие гипотезы нормальности проводилось на основе теста Д'Агостино–Пирсона. Cutoff построены при помощи трех методик: на основе нормального распределения; перцентильным методом; робустным методом, включающим преобразование Бокса–Кокса [12]. Учитывая малый размер выборок, в качестве cutoff выбраны значения, полученные робустным методом как для нормально распределенных величин, так и для распределений, статистически значимо отличающихся от нормального (согласно CLSI C28-A3 – Defining, Establishing And Verifying Reference Intervals In The Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition).

Таблица 1
Половозрастная характеристика условно здоровых доноров; n
Table 1
Gender and age characteristics of apparently healthy donors; n

	Возраст							
	18–24 лет		25–44 лет		45–59 лет		Старше 60 лет	
	М.	Ж.	М.	Ж.	М.	Ж.	М.	Ж.
Доноры	12	15	15	25	10	21	12	30
Всего	27		40		31		42	
	140							

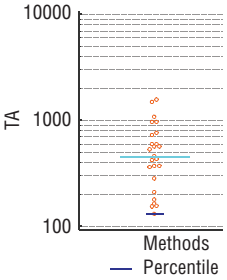
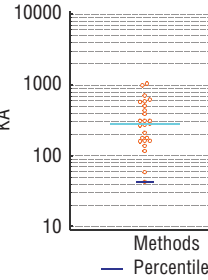
Примечание. М. – мужчины; Ж. – женщины

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для цельной крови в группе доноров 18–24 лет содержание TREC находится в диапазоне 130–1548 Ед. и составляет в среднем 443 Ед. (медиана – 456 Ед.). Распределение статистически значимо не отличается от нормального; 99,9% cutoff составляет 35,3 Ед. Содержание KREC находится в диапазоне 42–1034 Ед., в среднем – 271,2 Ед. (медиана – 281 Ед.). Распреде-

Таблица 2
Расчет cutoff TREC и KREC для цельной крови доноров возрастной группы 18–24 лет

Table 2
Calculation of cutoffs of TREC and KREC for whole blood donors in the age group of 18–24 years

Показатель	TREC	KREC
Графическое представление результатов		
Размер выборки	25	25
Минимальное значение	130,0	42,0
Максимальное значение	1548,0	1034,0
Геометрическое среднее	443,0	271,2
Медиана	456,0	281,0
Коэффициент асимметрии	-0,11 (p=0,80)	-0,42 (p=0,35)
Коэффициент эксцесса	-0,79 (p=0,32)	0,14 (p=0,69)
Проверка на нормальность (тест Д'Агостино–Пирсона)	Гипотеза нормальности принимается (p=0,59)	Гипотеза нормальности принимается (p=0,59)
99,9% референсный интервал, пороговое значение		
<i>А. На основе нормального распределения</i>		
Пороговое значение	48,6	23,1
90% ДИ	32,1–73,4	14,6–36,6
<i>В. Непараметрический перцентильный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>		
Пороговое значение	130,0	42,0
90% ДИ	–	–
<i>С. Робустный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>		
Пороговое значение	35,3	16,7
90% ДИ	21,3–68,9	8,2–37,6

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

ние статистически значимо не отличается от нормального; 99,9% cutoff составляет 16,7 Ед. (табл. 2).

Для цельной крови в группе доноров 25–44 лет содержание TREC находится в диапазоне 21–890 Ед., в среднем – 228,8 Ед. (медиана – 255 Ед.). Распределение статистически значимо не отличается от нормального; 99,9% cutoff составляет 11,2 Ед. Содержание KREC находится в диапазоне 19–1339 Ед., в среднем – 243,3 Ед. (медиана – 251 Ед.). Распределение статисти-

чески значимо отличается от нормального; 99,9% cutoff составляет 15,7 Ед. (табл. 3).

Для цельной крови в группе доноров 45–60 лет содержание TREC находится в диапазоне 2–889 Ед., в среднем – 39,6 Ед. (медиана – 45,4 Ед.). Распределение статистически значимо не отличается от нормального; 99,9% cutoff составляет 0,18 Ед. Содержание KREC находится в диапазоне 62–1006 Ед., в среднем – 262,5 Ед. (медиана – 259 Ед.). Распределение статисти-

Таблица 3

Расчет cutoff TREC и KREC для цельной крови доноров возрастной группы 25–44 лет

Table 3

Calculation of cutoffs of TREC and KREC for whole blood donors in the age group of 25–44 years

Показатель	TREC	KREC
Графическое представление результатов		
Размер выборки	39	39
Минимальное значение	21,0	19,0
Максимальное значение	890,0	1339,0
Геометрическое среднее	228,8	243,3
Медиана	255,0	251,0
Коэффициент асимметрии	-0,32 (p=0,37)	-0,80 (p=0,04)
Коэффициент эксцесса	-0,40 (p=0,65)	2,1 (p=0,03)
Проверка на нормальность (тест Д'Агостино–Пирсона)	Гипотеза нормальности принимается (p=0,60)	Гипотеза нормальности отвергается (p=0,01)
99,9% референсный интервал, пороговое значение		
<i>А. На основе нормального распределения</i>		
Пороговое значение	14,3	–
90% ДИ	9,5–21,7	–
<i>В. Непараметрический перцентильный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>		
Пороговое значение	21,0	19,0
90% ДИ	–	–
<i>С. Робустный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>		
Пороговое значение	11,21	15,7
90% ДИ	6,1–20,3	8,0–35,3

Таблица 4

Расчет cutoff TREC и KREC для цельной крови доноров возрастной группы 45–60 лет

Table 4

Calculation of cutoffs of TREC and KREC for whole blood donors in the age group of 45–60 years

Показатель	TREC	KREC
Графическое представление результатов		
Размер выборки	34	34
Минимальное значение	2,0	62,0
Максимальное значение	889,0	1006,0
Геометрическое среднее	39,6	262,5
Медиана	45,4	259,0
Коэффициент асимметрии	-0,10 (p=0,80)	-0,2034 (p=0,5949)
Коэффициент эксцесса	-0,56 (p=0,48)	0,2073 (p=0,6181)
Проверка на нормальность (тест Д'Агостино–Пирсона)	Гипотеза нормальности принимается (p=0,75)	Гипотеза нормальности принимается (p=0,77)
99,9% референсный интервал, пороговое значение		
<i>А. На основе нормального распределения</i>		
Пороговое значение	0,29	33,8
90% ДИ	0,13–0,64	24,4–46,9
<i>В. Непараметрический перцентильный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>		
Пороговое значение	2,0	62,0
90% ДИ	–	–
<i>С. Робустный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>		
Пороговое значение	0,18	28,2
90% ДИ	0,07–0,60	17,6–47,9

чески значимо не отличается от нормального; 99,9% cutoff составляет 28,2 Ед. (табл. 4).

Для цельной крови в группе доноров старше 60 лет содержание TREC находится в диапазоне 1–234 Ед., в среднем – 15,6 Ед. (медиана – 18,4 Ед.). Распределение статистически значимо не отличается от нормального; 99,9% cutoff составляет 0,21 Ед. Содержание KREC находится в диапазоне 7–1199 Ед., в среднем – 136 Ед. (медиана – 129,5 Ед.). Распределение статисти-

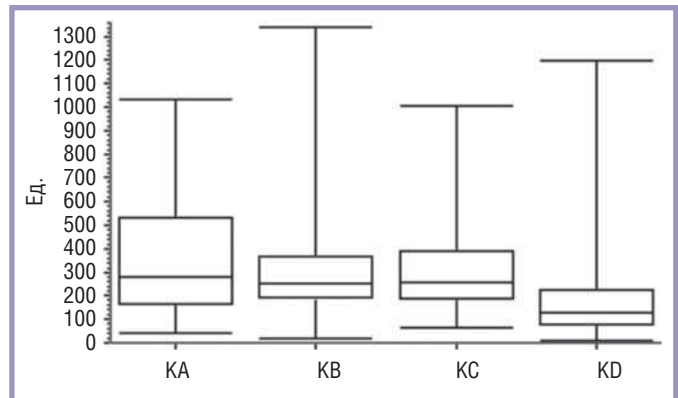


Рис. 2. Распределения значений KREC в исследуемых группах: KA – 18–24 года; KB – 25–45 лет; KC – 45–60 лет; KD – старше 60 лет
Fig. 2. Distribution of KREC values in the examined groups: KA – 18–24 years; KB – 25–45 years; KC – 45–60 years; KD – over 60 years

Таблица 5

Расчет cutoff TREC и KREC для цельной крови доноров возрастной группы старше 60 лет

Table 5

Calculation of cutoffs of TREC and KREC for whole blood donors in the age group of over 60 years old

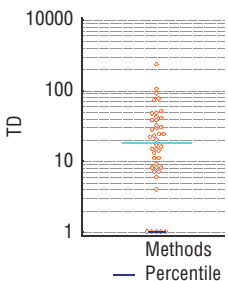
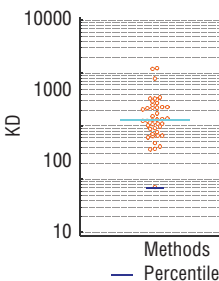
Показатель	TREC	KREC
Графическое представление результатов		
Размер выборки	42	42
Минимальное значение	1,0	7,0
Максимальное значение	234,0	1199,0
Геометрическое среднее	15,6	136,0
Медиана	18,4	129,5
Коэффициент асимметрии	-0,65 (p=0,07)	-0,19 (p=0,58)
Коэффициент эксцесса	0,27 (p=0,55)	1,79 (p=0,0498)
Проверка на нормальность (тест Д'Агостино–Пирсона)	Гипотеза нормальности принимается (p=0,17)	Гипотеза нормальности принимается (p=0,13)
99,9% референсный интервал, пороговое значение		
<i>А. На основе нормального распределения</i>		
Пороговое значение	0,26	7,2
90% ДИ	0,14–0,46	4,7–11,0
<i>В. Непараметрический перцентильный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>		
Пороговое значение	1,0	7,0
90% ДИ	–	–
<i>С. Робустный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>		
Пороговое значение	0,21	5,7
90% ДИ	0,08–0,63	2,8–12,5

Таблица 6

Расчет cutoff KREC для возрастной группы 25–60 лет

Table 6

Calculation of cutoffs of KREC in the age group of 25–60 years

Показатель	KREC
Графическое представление результатов	
Размер выборки	68
Минимальное значение	12,0
Максимальное значение	972,0
Геометрическое среднее	199,4
Медиана	222,0
Коэффициент асимметрии	-1,0 (p=0,001)
Коэффициент эксцесса	1,1498 (p=0,0849)
Проверка на нормальность (тест Д'Агостино–Пирсона)	Гипотеза нормальности отвергается (p=0,001)
99,9% референсный интервал, пороговое значение	
<i>А. На основе нормального распределения</i>	
Пороговое значение	11,8
90% ДИ	8,6–16,2
<i>В. Непараметрический перцентильный метод (стандарт CLSI C2)</i>	
Пороговое значение	12,0
90% ДИ	–
<i>С. Робустный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>	
Пороговое значение	12,6
90% ДИ	7,0–22,6

чески значимо не отличается от нормального; 99,9% cutoff составляет 5,7 Ед. (табл. 5).

Данные KREC в возрастных группах 25–44 и 45–60 лет статистически не различаются (на основании теста Манна–Уитни: $U=64,6$; $p=0,95$), потому принято решение объединить эти группы для расчета cutoff для KREC в цельной крови. Распределения значений KREC в исследуемых группах показаны на рис. 2.

Для цельной крови в группе доноров 25–60 лет содержание KREC находится в диапазоне 12–972 Ед., в среднем – 199,4 Ед. (медиана – 222 Ед.). Распределение статистически значимо отличается от нормального; 99,9% cutoff составляет 12,6 Ед. (табл. 6).

Для сухих пятен крови в группе доноров 18–24 лет содержание TREC находится в диапазоне 22–1045 Ед., в среднем – 232,7 Ед. (медиана – 268 Ед.). Распределение статистически значимо отличается от нормального; 99,9% cutoff составляет 15,6 Ед. (табл. 7).

Для сухих пятен крови в группе доноров 25–44 лет содержание TREC находится в диапазоне 13–619 Ед., в среднем – 130,9 Ед. (медиана – 176,1 Ед.). Распределение статистически значимо не отличается от нормального; 99,9% cutoff составляет 3,8 Ед. (табл. 8).

Для сухих пятен крови в группе доноров 45–60 лет содержание TREC находится в диапазоне 4–434 Ед., в среднем – 32,7 Ед. (медиана – 35 Ед.). Распределение статистически значимо не отличается от нормального; 99,9% cutoff составляет 0,26 Ед. (табл. 9).

Таблица 7

Расчет cutoff TREC для сухих пятен крови доноров возрастной группы 18–24 лет

Table 7

Calculation of cutoffs of TREC for dried blood spots of donors in the age group of 18–24 years

Показатель	Значение
Размер выборки	27
Минимальное значение	22,0
Максимальное значение	1045,0
Геометрическое среднее	232,7
Медиана	268,0
Коэффициент асимметрии	-0,96 (p=0,04)
Коэффициент эксцесса	1,8 (p=0,08)
Проверка на нормальность (тест Д'Агостино–Пирсона)	Гипотеза нормальности отвергается (p=0,02)
99,9% референсный интервал, пороговое значение	
<i>А. Непараметрический перцентильный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>	
Пороговое значение	22,0
90% ДИ	–
<i>В. Робустный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>	
Пороговое значение	15,6
90% ДИ	6,9–40,3

Для сухих пятен крови в группе доноров старше 60 лет содержание TREC находится в диапазоне 1–1119 Ед., в среднем – 16,6 Ед. (медиана – 17 Ед.). Распределение статистически значимо не отличается от нормального; 99,9% cutoff составляет 0,18 Ед. (табл. 10).

Полученные в результате расчетов значения cutoff для цельной крови представлены в табл. 11, для сухих пятен крови – в табл. 12.

Рекомбинация TCR происходит в тимусе, что делает TREC суррогатным маркером функционального состояния этой железы. Поскольку тимус с возрастом инволюционирует [13], количество TREC ожидается уменьшаться с возрастом. Это предположение подтверждается как в нашем исследовании, так и в опубликованных данных наших гонконгских коллег [9].

Кроме того, ожидаемы и различия между результатами исследований TREC и KREC в цельной крови и в сухих пятнах крови. Цельная кровь безусловно лучше для анализа, но сухие пятна крови способны сохраняться в течение длительного времени [14] и потому предпочтительнее в случае амбулаторного, ретроспективного обследования, а также в случае невозможности доставить цельную кровь пациента в соответствующую лабораторию.

Таблица 8

Расчет cutoff TREC для сухих пятен крови доноров возрастной группы 25–44 лет

Table 8

Calculation of cutoffs of TREC for dried blood spots of donors in the age group of 25–44 years

Показатель	Значение
Размер выборки	40
Минимальное значение	13,0
Максимальное значение	619,0
Геометрическое среднее	130,9
Медиана	176,1
Коэффициент асимметрии	-0,73 (p=0,05)
Коэффициент эксцесса	-0,45 (p=0,56)
Проверка на нормальность (тест Д'Агостино–Пирсона)	Гипотеза нормальности принимается (p=0,13)
99,9% референсный интервал, пороговое значение	
<i>А. На основе нормального распределения</i>	
Пороговое значение	4,8
90% ДИ	3,0–7,8
<i>В. Непараметрический перцентильный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>	
Пороговое значение	13,0
90% ДИ	–
<i>С. Робустный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>	
Пороговое значение	3,8
90% ДИ	1,8–9,3

Таблица 9
Расчет cutoff TREC для сухих пятен крови доноров возрастной группы 45–60 лет

Table 9
Calculation of cutoffs of TREC for dried blood spots of donors in the age group of 45–60 years

Показатель	Значение
Размер выборки	29
Минимальное значение	4,0
Максимальное значение	434,0
Геометрическое среднее	32,7
Медиана	35,0
Коэффициент асимметрии	-0,0045 (p=0,99)
Коэффициент эксцесса	-1,09 (p=0,06)
Проверка на нормальность (тест Д'Агостино–Пирсона)	Гипотеза нормальности принимается (p=0,17)
99,9% референсный интервал, пороговое значение	
<i>А. На основе нормального распределения</i>	
Пороговое значение	0,46
90% ДИ	0,22–0,96
<i>В. Непараметрический перцентильный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>	
Пороговое значение	4,0
90% ДИ	–
<i>С. Робустный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>	
Пороговое значение	0,26
90% ДИ	0,12–0,74

Таблица 10
Расчет cutoff TREC для сухих пятен крови доноров возрастной группы старше 60 лет

Table 10
Calculation of cutoffs of TREC for dried blood spots of donors in the age group of over 60 years old

Показатель	Значение
Размер выборки	35
Минимальное значение	1,0
Максимальное значение	1119,0
Геометрическое среднее	16,6
Медиана	17,0
Коэффициент асимметрии	0,53 (p=0,17)
Коэффициент эксцесса	2,0 (p=0,04)
Проверка на нормальность (тест Д'Агостино–Пирсона)	Гипотеза нормальности принимается (p=0,05)
99,9% референсный интервал, пороговое значение	
<i>А. На основе нормального распределения</i>	
Пороговое значение	0,28
90% ДИ	0,15–0,53
<i>В. Непараметрический перцентильный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>	
Пороговое значение	1,0
90% ДИ	–
<i>С. Робустный метод (стандарт CLSI C28-A3)</i>	
Пороговое значение	0,18
90% ДИ	0,05–0,65

Полученные нами данные позволяют использовать анализ концентрации TREC и KREC в обследовании взрослых пациентов как для выявления иммунодефицитных состояний, так и для контроля иммунной системы при других заболеваниях, которые могут повлиять на лимфопоэз или дифференцировку Т- и В-лимфоцитов. С нашей точки зрения контроль клеточного иммунитета актуален и перспективен для пациентов с туберкулезом, онкологическими и гематологическими заболеваниями, пациентов с ВИЧ и в сепсисе. В литературе уже появляются публикации на данные темы [15–18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Насколько нам известно, на данный момент наше исследование по определению референсных интервалов концентрации TREC и KREC взрослых пациентов европеоидной популяции является первым. Полученные референсные значения удобны для выявления пациентов с Т- и (или) В-клеточной лимфопенией, а также для контроля количества наивных Т- и В-лимфоцитов в периферической крови пациентов с уже известными заболеваниями. Количественная оценка уровней TREC и KREC может быть легко внедрена в рутинную медицинскую практику.

Таблица 11
Cutoff TREC и KREC в цельной крови

Table 11
Cutoffs of TREC and KREC for whole blood

Cutoff	18–24 лет	25–45 лет	45–60 лет	Старше 60 лет
TREC	35,35	11,21	0,18	0,21
KREC	16,77	12,57		5,67

Таблица 12
Cutoff TREC и KREC в сухих пятнах крови

Table 12
Cutoffs of TREC and KREC for dried blood spots

Cutoff	18–24 лет	25–45 лет	45–60 лет	Старше 60 лет
TREC	15,6	3,8	0,26	0,18
KREC		2,25		

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / Reference

1. Корсунский И.А., Продеус А.П., Румянцев А.Г. и др. Скрининг новорожденных на первичные иммунодефициты и группу риска иммунорегуляторных расстройств, требующих диспансерного наблюдения. *Педиатрия*. 2019; 98 (3): 49–54 [Korsunsky I.A., Prodeus A.P., Rumyantsev A.G. et al. Screening of newborns for primary immunodeficiencies and risk groups for immunoregulatory disorders requiring follow-up. *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 49–54 (in Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-49-54
2. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Мунблит и др. Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения. *Медицинская иммунология*. 2017; 19 (5): 505–12 [Korsunsky I.A., Gorsunskiy I.A., Gordukova M.A., Munblit D.B. et al. Clinical and epidemiological aspects of primary immunodeficiency diseases (PID) and early diagnosis options. *Medical Immunology (Russia)*. 2017; 19 (5): 505–12 (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-505-512
3. Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Продеус А.П. и др. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и T-/B-клеточные лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (2) 8–15 [Korsunsky I.A., Kudlay D.A., Prodeus A.P. et al. Neonatal screening for primary immunodeficiency and T-/B-cell lymphopenia as the basis for the formation of risk groups for children with congenital pathologies. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (2): 8–15 (in Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-8-15
4. Korsunskiy I. et al. TREC and KREC levels as a predictors of lymphocyte subpopulations measured by flow cytometry. *Front Physiol*. 2019; 9: 1877. DOI: 10.3389/fphys.2018.01877
5. Korsunskiy I. et al. Expanding TREC and KREC Utility in Primary Immunodeficiency Diseases Diagnosis. *Front Immunol*. 2020; 11: 320. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00320
6. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. и др. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020; 386 с. [Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. et al. *Klinicheskaya immunologiya*. [Clinical immunology]. Krasnoyarsk, Polikom Publ., 2020; 386 p. (in Russ.)]. DOI: 10.17513/np.438
7. Mauracher A.A. et al. Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5 (5): 1457–60.e22. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.02.009
8. Parvaneh N. et al. Primary immunodeficiencies: A rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (2): 314–23. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.11.051
9. Kwok J.S.Y. 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. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01411
10. Yi J.S. et al. Establishment of normative ranges of the healthy human immune system with comprehensive polychromatic flow cytometry profiling. *PLoS One*. 2019; 14 (12): e0225512. DOI: 10.1371/journal.pone.0225512
11. Гордукова М.А., Оскорбин И.П., Мишукова О.В. и др. Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. *Медицинская иммунология*. 2015; 17 (5): 467–78 [Gordukova M.A., Oskorbin I.P., Mishukova O.V. et al. Development of Real-Time Multiplex PCR for the Quantitative Determination of TREC's and KREC's in Whole Blood and in Dried Blood Spots. *Medical Immunology (Russia)*. 2015; 17 (5): 467–78 (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-467-478

12. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Статистические методы в медицине. М.: Практическая медицина, 2021; 136 с. [Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskie metody v meditsine*. M.: Prakticheskaya meditsina, 2021; 136 s. (in Russ.)]
13. Cowan J.E. et al. Postnatal Involution and Counter-Involution of the Thymus. *Front Immunol*. 2020; 11: 897. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00897
14. Rahikainen A.-L. et al. DNA quality and quantity from up to 16 years old post-mortem blood stored on FTA cards. *Forensic Science International*. 2016; 261: 148–53. DOI: 10.1016/j.forsciint.2016.02.014
15. Adekambi T. et al. Biomarkers on patient T cells diagnose active tuberculosis and monitor treatment response. *J Clin Invest*. 2015; 125 (5): 1827–38. DOI: 10.1172/JCI77990
16. Образцов И.В., Гордукова М.А., Северина Н.А. и др. Экзизионные кольца V(D)J-рекомбинации B- и T-клеток как прогностический маркер при B-клеточном хроническом лимфолейкозе. *Клиническая онкогематология*. 2017; 10 (2): 131–40 [Obraztsov I.V., Gordukova M.A., Severina N.A. et al. V(D)J Recombination Excision Circles of B- and T-cells as Prognostic Marker in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2017; 10 (2): 131–40 (in Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-131-140
17. Образцов И.В., Гордукова М.А., Цветкова Е.В. и др. Экзизионные кольца V(D)J рекомбинации B- и T-клеток как показатели иммунологической реконституции у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016; 15 (4): 42–50 [Obraztsov I.V., Gordukova M.A., Tsvetkova E.V. et al. B- and T-cell V(D)J-recombination excision circles as indicators of immunological reconstitution in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2016; 15 (4): 42–50 (in Russ.)]. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-4-42-50
18. Douek D.C. et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature*. 1998; 396 (6712): 690–5. DOI: 10.1038/25374

REFERENCE VALUES FOR TREC AND KREC CONCENTRATIONS IN ADULTS

N. Davydova¹, Candidate of Medical Sciences; Professor **A. Prodeus²**, MD; **I. Obraztsov¹**, Candidate of Medical Sciences; Professor **D. Kudlay^{3,4}**, MD; **I. Korsunsky¹**, MD

¹G.N. Speransky City Children's Hospital Ninth, Moscow

²Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

⁴NRC Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

The quantitative determination of TREC and KREC levels has found wide application in the diagnosis of primary immunodeficiency in the world pediatric practice. The application of the method in the diagnosis of adult patients has remained poorly understood until now. To determine the reference values of TREC and KREC for patients over 17 years old, 140 people aged 18 to 83 years were examined. As a result, the cutoff of the TREC and KREC concentration were determined for whole blood and dry blood stains in patients of the following age groups: 18–24 years old, 25–44 years old, 45–60 years old and over 60 years old.

Key words: immunodeficiency, TREC, KREC, adults, «B&T-kit», diagnostics.

For citation: Davydova N., Prodeus A., Obraztsov I. et al. Reference values for TREC and KREC concentrations in adults. *Vrach*. 2021; 32 (6): 21–28. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-05>

Об авторах/About the authors: Davydova N.V. ORCID: 0000-0002-7325-6045; Prodeus A.P. ORCID: 0000-0001-5435-1859; Obraztsov I.V. ORCID: 0000-0002-6649-853X; Kudlay D.A. ORCID: 0000-0003-1878-4467; Korsunsky I.A. ORCID: 0000-0002-7822-2477