

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(28)

2022 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.09.22
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 16,25. Уч.-изд. л. 9,97.
Зак. 254.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Бебяковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., доцент, отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаяев (к.м.н., доцент), Д.В. Кравченко (к.м.н.), А.Н. Лызинов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мишура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надьров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саивончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Е.Л. Богдан (Минск), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Н. Кроткова (к.м.н., доцент, Минск), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2022

№ 2(28)

2022

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

Ж.М. Козич
Прогностическое значение цитогенетических и молекулярно-генетических изменений при множественной миеломе 6

А.О. Паращенко, М.А. Корнеева, И.А. Семеник, С.Н. Рябцева
Микроглия головного мозга: структурно-функциональная характеристика клеток (обзор литературы) 12

Медико-биологические проблемы

К.Н. Бuzдалкин, Н.Г. Власова, Е.К. Нилова, В.С. Аверин
Дозы облучения населения Республики Беларусь в результате внешних воздействий на АЭС сопредельных государств 20

С.А. Баранов, В.В. Шевляков, С.И. Сычик, В.А. Филонюк, Г.И. Эрм, Е.В. Чернышова, А.В. Буйницкая
Критерии гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны аэрозолей сухих продуктов, содержащих сывороточные белки коровьего молока 27

Н.Г. Власова, В.В. Дробышевская, Е.А. Дрозд, А.М. Бuzдалкина, Г.Н. Евтушкова
Дозы облучения населения Гомельской области от медицинской рентгенодиагностики до и в начале пандемии COVID-19 35

И.Н. Коляда, А.М. Островский
Анализ рождаемости населения Гомельской области за 2009-2019 гг. 41

Клиническая медицина

В.И. Бронский, С.В. Толканец, К.В. Бронская, Е.В. Гут, Е.Н. Гаврилюк
Социально-психологические характеристики противников вакцинации в период новой коронавирусной инфекции 47

Reviews and problem articles

Zh. M. Kozich
Prognostic significance of cytogenetic and molecular genetic rearrangements in multiple myeloma

A.O. Parashchenko, M.A. Korneeva, I.A. Si-amionik, S.N. Ryabtseva
Microglia of the brain: structural and functional characteristics of cells (literature review)

Medical-biological problems

K.N. Buzdalkin, N.G. Vlasova, E.K. Nilova, V.S. Averin
Radiation doses of belarussian population as a result of hostilities at nuclear power plants of neighboring states

S.A. Baranov, V.V. Shevlyakov, S.I. Sychyk, V.A. Filanyuk, G.I. Erm, E.V. Chernyshova, A.V. Buinitskaya
Criteria for hygienic standarding in the air of the working area of aerosols of dry products containing whey proteins of cow's milk

N.G. Vlasova, V.V. Drobyshevskaya, E.A. Drozd, A.M. Buzdalkina, G.N. Evtushkova
Effective exposure dose to the population of the Gomel region from medical X-ray diagnosis before and in the beginning of the COVID-19 pandemic

I.N. Koliada, A.M. Ostrovsky
Analysis of the birth rate population of the Gomel region for 2009-2019

Clinical medicine

V.I. Bronskiy, S.V. Tolkanets, K.V. Bronskaya, E.V. Gut, E.N. Gavrilyuk
Socio-psychological characteristics of antivaxxers during the period of a new coronavirus infection

А.В. Величко, А.А. Чулков, Ю.И. Ярец, И.Г. Савастеева, В.М. Мицура Метод прогнозирования развития субклинического синдрома Кушинга у пациентов с инциденталомами надпочечников	53	A.V. Velichko, A.A. Chulkov, Yu.I. Yarets, I.G. Savasteeva, V.M. Mitsura Method for predicting the development of subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas	
Н.И. Гребень, Е.Л. Малец, С.Н. Рябцева, А.А. Порадовский, Е.Ю. Сташкевич, И.А. Семёник Ультраструктурные особенности стремечка у пациентов с отосклерозом	60	N. Greben, A. Malets, S. Ryabceva, A. Poradovsky, H. Stashkevich, I. Siamionik Ultrastructural features of the stapes in patients with otosclerosis	
А.В. Жарикова, М.А. Шафранская, Н.В. Лысенкова, Л.С. Старостенко Социо-психологические особенности восприятия проблемы табакокурения	66	A.V. Zharikova, M.A. Shafranskaya, N.V. Lysenkova, L.S. Starostenko Socio-psychological features of perception of problems of smoking	
С.Л. Зыблев, С.В. Зыблева, Т.С. Петренко, Б.О. Кабешев Оценка окислительного стресса при определении вероятности развития ранней дисфункции почечного трансплантата	72	S.L. Zyblev, S.V. Zybleva, T.S. Petrenko, B.O. Kabeshev Assessment of oxidative stress in determining the probability of developing early renal allograft dysfunction	
Н.В. Карлович, Т.В. Мохорт Результаты ультрасонографии паращитовидных желез у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек	78	N.V. Karlovich, T.V. Mokhort Results of ultrasonography of the parathyroid glands in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease	
О.П. Логинова, Н.И. Шевченко, И.В. Вейлкин, О.А. Давыдова Эпидемиологические аспекты и результаты цитологического скрининга рака шейки матки	87	O.P. Lohinava, N.I. Shevchenko, I.V. Veyalkin, O.A. Davydava Epidemiological aspects and results of cytological screening for cervical cancer	
Е.А. Полякова, С.А. Берестень, М.В. Стёганцева, А.С. Старовойтова, А.Н. Купчинская, И.Е. Гурьянова, С.М. Мезян, М.В. Белевцев Диагностика нарушений иммунного механизма у недоношенных новорожденных с использованием маркеров Т- и В-клеточного неогенеза (TREC и KREC) и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов	93	E.A. Polyakova, S.A. Beresten, M.V. Stegantseva, A.S. Starovoitova, A.N. Kupchinskaya, I.E. Guryanova, S.M. Mezyan, M.V. Belevtsev Diagnosis of immune mechanism disorders in preterm infants using markers of T- and B-cell neogenesis (TREC and KREC) and subpopulations of T- and B-lymphocytes	
Т.В. Рябцева, А.Д. Таганович, Д.А. Макаревич Связывание и удаление из плазмы крови ИЛ-6 с помощью синтетического олигопептида	99	T.V. Ryabtseva, A.D. Taganovich, D.A. Makarevich The using of synthetic oligopeptide for binding and removal of IL-6 from blood plasma	

А.Е. Силин, А.А. Силина, Я.Л. Навменова
Особенности частот аллелей, генотипов и специфических гаплотипов по генам HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1 в группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа

105

Д.А. Чечетин, А.В. Макарьчик
Динамика изменений силовой выносливости мышц туловища у детей в процессе коррекции нарушений костно-мышечного взаимоотношения позвоночного столба

114

Обмен опытом

К.А. Веренич, В.Ф. Миненко
Современные подходы к оценке доз облучения пациентов при проведении диагностических рентгенологических исследований

122

A.E. Silin, A.A. Silina, Ya.L. Navmenova
Features of the frequencies of alleles, genotypes and specific haplotypes for the HLA-DRB1, HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genes in the group of patients with type 1 diabetes mellitus

D.A. Chechetin, A.V. Makarchyk
Dynamics of changes in the strength endurance of the trunk muscles of children during the correction of disorders of musculoskeletal relationship of vertebral column

Experience exchange

K. A. Viarenich, V. F. Minenko
Modern approaches to estimation of radiation doses to patients during diagnostic radiographic examinations

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ИММУННОГО МЕХАНИЗМА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАРКЕРОВ Т- И В-КЛЕТОЧНОГО НЕОГЕНЕЗА (TREC И KREC) И СУБПОПУЛЯЦИЙ Т- И В-ЛИМФОЦИТОВ

¹ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск, Беларусь;

²ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Беларусь

Для установления этапов диагностики нарушений иммунного механизма у недоношенных новорожденных было проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование 120 детей, рожденных в Ме=33,5 (29,5-35,0) недель беременности, с определением маркеров Т- и В-клеточного неогенеза (TREC/KREC) и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов.

О нарушении иммунного механизма у недоношенных новорожденных свидетельствовали сохраняющееся снижение в периферической крови лимфоцитов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ после 4 суток жизни; сниженные или неопределяемые уровни показателей маркеров Т- и В-клеточного неогенеза к 37 неделе постконцептуального возраста; сниженные показатели субпопуляции лимфоцитов.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, TREC, KREC, субпопуляции лимфоцитов

Введение

Существует ряд заболеваний с врожденным дефицитом лимфоцитарных клеток, которые сопровождаются лимфоцитопенией. У недоношенных новорожденных такие заболевания могут развиваться как за счет недостаточной выработки, так и за счет повышенного разрушения лимфоцитов. У данной группы младенцев признаки иммунопатологических состояний могут наблюдаться при осложненном течении беременности и родов, в том числе гипоксии плода, отмеченной как до, так и во время родов. Эти состояния могут носить как транзиторный характер, не всегда являясь признаками иммунопатологии, так и являться следствием врожденных генетических нарушений – первичных иммунодефицитов (ПИД). Дифференцировать данные состояния возможно путем определения количества продуктов реком-

бинации генов Т-клеточного рецептора (TREC) (от англ. «T-cell receptor excision circles») и В-клеточного рецептора (KREC) (от англ. «kappa-deleting recombination excision circles»), которые являются маркерами лимфоцитарного неогенеза Т- и В-лимфоцитов соответственно. Для исследования уровней TREC и KREC достаточно «сухой капли» крови на карте Гатри и метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени». Своевременное проведение исследований, по количественной оценке TREC/KREC у новорожденных играет важную роль в ранней диагностике ПИД и позволяет предотвратить неминуемые фатальные осложнения, которые могут регистрироваться на первом году их жизни [1, 2].

ПИД клинически проявляются в виде рецидивирующих инфекционных и аутоиммунных заболеваний разной степени

тяжести с атипичным течением, а также злокачественных новообразований [3]. Тяжелые формы ПИД приводят к летальным исходам в первые два года жизни [4, 5]. Менее тяжелые формы приводят к необратимым изменениям в организме, которые значительно снижают качество жизни человека. Большая часть ПИДС является моногенными заболеваниями, некоторые из них имеют более сложное полигенное происхождение, что не является сопутствующей патологией, а, как правило, следствием одних и тех же генетических дефектов.

Цель: провести оценку иммунного механизма у недоношенных новорожденных различной гестационной зрелости в раннем неонатальном периоде с использованием маркеров Т- и В-клеточного неогенеза (TREC/KREC) и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов.

Материал и методы исследования

В целях диагностики различных форм иммунозависимой патологии, формирования групп риска по данным заболеваниям, своевременной постановки диагноза в каждом рассматриваемом случае проведено определение количественного содержания копий TREC/KREC в образцах сухой капли крови у 120 недоношенных новорожденных, находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении (для недоношенных новорожденных детей) ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Средний гестационный возраст недоношенных младенцев составил $Me=33,5$ (29,5-35,0) недель, масса тела при рождении – $Me=1815,0$ (1415,0-2252,5) г, длина тела – $Me=43,0$ (39,0-45,0) см, окружность головы – $Me=30,0$ (29,0-32,0) см, окружность груди – $Me=28,0$ (26,0-30,0) см. Мальчиков было 54,2%, девочек – 45,8%.

От третьей и более беременности родилось 38,3% детей, от второй беременности – каждый третий (36,7%) младенец и от первой – каждый четвертый (25,0%) ребенок.

От первых родов родился каждый второй (50,8%) ребенок, от вторых – 30,0% детей, третьих и более 19,2% младенцев.

Возраст матерей колебался от 18 до 45 лет и составил $Me=31,0$ (27,0-34,0) год.

При абдоминальном родоразрешении родилось большинство (79,2%) младенцев (58,3% – при экстренном и 20,8% – при плановом родоразрешении), через естественные родовые пути – 20,8% детей. В результате применения вспомогательных репродуктивных технологий родилось 14,2% младенцев, от многоплодной беременности – 35,0% детей.

Состояние большинства (80,8%) новорожденных при рождении оценивалось как тяжелое. Состояние средней тяжести отмечалось у 17,5% детей, удовлетворительное – у 1,7% детей.

В течение первых часов жизни обследованным детям с целью проведения инфузионной терапии и кардиотонической поддержки был установлен пупочный катетер. Длительность стояния пупочного катетера составила $Me=5,0$ (2,0-7,0) суток.

Все младенцы получали инфузионную терапию с длительностью $Me=15,0$ (11,0-27,2) суток. Максимальная убыль массы тела у детей составила $Me=102,5$ (60,0-150,0) в граммах ($Me=4,9$ (3,1-8,2) %) на $Me=7,0$ (5,0-8,0) сутки жизни.

Отечный синдром регистрировался у каждого третьего (30,8%) ребенка на $Me=2,0$ (1,0-2,7) сутки жизни, геморрагический синдром – у 6,7% детей на $Me=1,5$ (1,0-3,0) сутки жизни.

Клинические проявления желтухи отмечались у 90,8% младенцев. Иктеричность кожных покровов появлялась к $Me=3,0$ (2,0-3,0) суткам жизни, длительность желтухи составила $Me=8,0$ (6,0-12,0) суток. Наибольший уровень общего билирубина был $Me=152,0$ (127,5-183,0) мкмоль/л на $Me=5,5$ (4,0-9,0) сутки жизни.

Пупочная область без особенностей была у всех детей. Отпадение пупочного остатка отмечалось на $Me=7,0$ (6,0-9,0) сутки жизни.

Первоначальную массу тела восстановили 82,5% детей на $Me=11,0$ (9,0-14,0) сутки, не теряли массу тела 13,3% младенцев, не восстановили массу тела 4,2% детей.

Основным заболеванием у 29,2% недоношенных детей была врожденная пневмония; внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения – у 21,7% детей; инфекция, специфичная для перинатального периода – в 17,5% случаев; врожденный сепсис – в 10,8% случаев. Пневмония новорожденного отмечалась у 5,0% детей.

Среди осложнений диагностировались дыхательная недостаточность у большинства (81,7%) детей; синдром эндогенной интоксикации – у 25,8% младенцев.

Среди сопутствующей патологии у всех младенцев была недоношенность. Перинатальная энцефалопатия новорожденного регистрировалась у 90,8% детей, неонатальная желтуха – у 58,3% младенцев.

Продолжительность стационарного лечения в специализированных отделениях для новорожденных РНПЦ «Мать и дитя» была $Me=30,0$ (22,0-52,0) койко-дней.

В зависимости от гестационного возраста обследованные новорожденные были разделены на 3 группы:

I группа ($n=21$) – младенцы со сроком гестации 28 и менее недель ($Me=27,5$ (27,0-28,0)), масса тела при рождении $Me=960,0$ (880,0-980,0) г, длина тела – $Me=35,0$ (31,0-36,5) см, окружность головы – $Me=25,0$ (24,0-26,0) см, окружность груди – $Me=22,0$ (21,0-23,2) см. Тяжелое состояние при рождении отмечалось у всех детей данной группы. На искусственной вентиляции легких находились все младенцы.

II группа ($n=30$) – новорожденные со сроком гестации 29-32 недели ($Me=31,5$ (29,1-32,5)), масса тела при рождении $Me=1655,0$ (1437,5-1872,5) г, длина тела – $Me=41,0$ (38,0-43,0) см, окружность головы – $Me=29,5$ (28,0-31,0) см, окружность груди – $Me=27,0$ (25,7-28,0) см. Тяжелое состояние при рождении отмечалось у большинства (96,7%) детей обследованной группы, удовлетворительное – у одного ребенка (3,3%). На искусственной вентиляции легких находилось 66,7% детей.

III группа ($n=69$) – младенцы со сроком гестации 33-36 недель ($Me=34,5$ (33,0-36,0)), масса тела при рождении

$Me=2100,0$ (1810,0-2380,0) г, длина тела – $Me=44,0$ (43,0-47,0) см, окружность головы – $Me=31,0$ (30,0-32,0) см, окружность груди – $Me=29,0$ (28,0-30,0) см. Тяжелое состояние при рождении отмечалось у большинства детей данной группы (68,2%), средней тяжести – у 30,4% младенцев и удовлетворительное – у одного ребенка (1,4%). На искусственной вентиляции легких находилось 33,3% детей.

Набор крови для количественного определения TREC и KREC осуществляли путём взятия капли капиллярной крови, которая распределялась на несколько отсеков фильтровальной бумаги методом «сухой капли» с последующим выделением ДНК.

Определение количества копий TREC и KREC проводилось методом ПЦР «в режиме реального времени» на базе амплификатора Bio-Rad CFX 96 (Bio-Rad, USA) при поддержке программного обеспечения Realtime RCR Data Analysis (Bio-Rad, США) с использованием набора праймеров и зондов, а также плазмидных стандартов [6].

Определение субпопуляций T- и В-лимфоцитов проводилось на проточных цитофлуориметрах по стандартным методикам фенотипирования лимфоцитов с набором многоцветных моноклональных антител для определения панели T-лимфоцитов (CD3+), естественных киллерных клеток (CD3-CD16+CD56+) и В-лимфоцитов (CD19+) в сыворотке крови у недоношенных новорожденных.

Результаты были обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel, «STATISTICA 8». Выявление корреляционной взаимосвязи осуществлялось методом рангового корреляционного анализа по Спирмену. Нормальность распределения выборки проверялась при помощи критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W-test) с использованием критерия Колмогорова. При условии нормального распределения данных значения представляли, как $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – стандартное квадратичное отклонение. Различия между параметрами считали статистически достоверным при

$p < 0,05$. При распределении, отличающемся от нормального, данные представляли в виде Me (1 и 3 квартили), что характеризует среднее развитие признака в группе.

Результаты исследования

В результате проведенных исследований нами были разработаны референтные значения уровней TREC и KREC у недоношенных новорожденных в зависимости от гестационной зрелости без иммунозависимой патологии, что представлено в таблице 1.

С увеличением срока гестации количество копий TREC у недоношенных новорожденных увеличивалось, что связано с увеличением пула Т-лимфоцитов в процессе онтогенеза иммунной системы новорожденного и процессом «разведения» периферического пула Т-лимфоцитов [7].

Нами было проведено исследование популяционного состава лимфоцитов у недоношенных новорожденных различной гестационной зрелости (таблица 2).

Нами было выявлено, что относительное содержание (CD3+) (%) Т-лимфоцитов достоверно выше в группах недоношенных ново-

рожденных 33-36 недель в сравнении с группой детей 28 и менее недель гестационного возраста. Абсолютное содержание (CD3+) (10^9 г/л) Т-лимфоцитов достоверно выше в группах недоношенных новорожденных 33-36 недель в сравнении с группой детей 28 и менее недель гестационного возраста.

Относительное содержание Т-хэлперов (CD3+CD4+) (%) в группе 28 недель и менее было достоверно ниже в сравнении с группой 33-36 недель гестации.

Относительное содержание Т-лимфоцитов цитотоксических (CD3+CD8+) (%) в группе 28 недель и менее было достоверно ниже в сравнении с группой 33-36 недель гестации.

Относительное количество (CD19+) (%) В-лимфоцитов в группе детей 28 недель и менее было достоверно выше в сравнении с группой недоношенных новорожденных 33-36 недель гестации. Количественные значения абсолютного содержания В-лимфоцитов (CD19+) (10^9 г/л) были достоверно выше в группе детей 28 недель и менее в сравнении с новорожденными 33-36 недели.

По количеству тимических мигрантов (CD3+CD4+CD45RA+CD31+) (%) между

Таблица 1 – Референтные значения молекул копий маркеров Т- и В-клеточного неогенеза у недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации (на 10^6 лейкоцитов)

Обследованные группы (срок гестации)	Маркеры неогенеза	
	Т-клеточного	В-клеточного
I группа (менее 28 недель)	$6,4-27,3 \times 10^3$	$8,1-36,8 \times 10^3$
II группа (29-32 недели)	$7,0-29,5 \times 10^3$	$6,2-23,9 \times 10^3$
III группа (33-36 недель)	$11,2-36,5 \times 10^3$	$5,5-25,4 \times 10^3$

Таблица 2 – Субпопуляционный состав лимфоцитов у недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации, Q_1-Q_3

Показатели	Недоношенные новорожденные			p
	III группа (менее 28 недель)	II группа (29-32 недели)	I группа (33-36 недель)	
Т-лимфоциты, (CD3+), %	47,2-76,0	67,2-87,6	75,0-83,6	$p_{I-III} < 0,05$
Т-лимфоциты, (CD3+), абс, $\times 10^9$ /л	1,7-4,1	2,9-7,9	3,9-6,0	$p_{I-III} < 0,05$
Т-хэлперы, (CD3+CD4+), %	31,7-54,1	35,9-63,3	55,5-62,5	$p_{I-III} < 0,01$
Т-лимфоциты цитотоксические, (CD3+CD8+), %	10,2-18,4	20,0-30,0	17,2-19,4	$p_{I-III} < 0,05$
Тимические мигранты (CD3+CD4+CD45RA+CD31+), %	36,5-57,3	43,0-58,6	59,0-63,9	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{I-II} < 0,01$
В-лимфоциты (CD19+), %	12,6-39,3	7,0-26,1	8,6-15,6	$p_{I-III} < 0,05$
В-лимфоциты (CD19+), абс, $\times 10^9$ /л	0,9-2,0	0,6-1,7	0,5-0,8	$p_{I-III} < 0,05$

группами 33-36, 29-32 и 28 и менее недель гестации так же выявлены статистические различия.

Таки образом, для выявления нарушений иммунного механизма у недоношенных новорожденных при сохраняющемся снижении в периферической крови лимфоцитов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ после 4 суток жизни, свидетельствующих о недостаточности неспецифической резистентности организма, является показанием к проведению определения количества копий маркеров Т- и В-клеточного неогенеза в сухом пятне крови.

Полученные значения показателей ТREC и KREC в совокупности с критериями гемограммы у недоношенных новорожденных могут быть использованы в качестве основных диагностических критериев иммунозависимой патологии, требующей дальнейшего обследования.

На основании данных, полученных в результате проведенных нами исследований, был создан алгоритм диагностики нарушений иммунного механизма у недоношенных новорожденных:

1. у недоношенных новорожденных в сроке гестации 28 недель и менее – количество маркеров Т-клеточного неогенеза $< 6,4 \times 10^3$ на 10^6 лейкоцитов и/или количество маркеров В-клеточного неогенеза $< 8,1 \times 10^3$ на 10^6 лейкоцитов;

2. у недоношенных новорожденных в сроке гестации 29-32 недели – количество маркеров Т-клеточного неогенеза $< 7,0 \times 10^3$ на 10^6 лейкоцитов и/или количество маркеров В-клеточного неогенеза $< 6,2 \times 10^3$ на 10^6 лейкоцитов;

3. у недоношенных новорожденных в сроке гестации 33-36 недель – количество маркеров Т-клеточного неогенеза $< 11,2 \times 10^3$ на 10^6 лейкоцитов и/или количество маркеров В-клеточного неогенеза $< 5,5 \times 10^3$ на 10^6 лейкоцитов.

Снижение одного или обоих маркеров Т- и В-клеточного неогенеза требует их повторного определения в 37 недель постконцептуального (гестационного+постнатального) возраста.

Сохраняющиеся низкие значения копий маркеров Т- и В- клеточного неогенеза указывают на наличие генетически детерминированных заболеваний иммунной системы, что является показанием для проведения анализа субпопуляционного состава лимфоцитов у недоношенных новорожденных с нарушением иммунного механизма.

Субпопуляционный состав лимфоцитов у недоношенных новорожденных (Т-лимфоциты и/или Т-хелперы и/или В-лимфоциты), указывающий на наличие ПИД с преобладающими отклонениями в количестве и функциональной активности В-клеток (D83.0), ПИД с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток (D83.1), ПИД с аутоантителами к В- или Т-клеткам (D83.2) свидетельствуют:

1. У недоношенных новорожденных в сроке гестации 28 недель и менее – количество Т-лимфоцитов (CD3+) $< 1,7 \times 10^9/\text{л}$ и/или Т-хелперов (CD3+CD4+) $< 31,7\%$ и/или В-лимфоцитов (CD19+) $< 0,9 \times 10^9/\text{л}$;

2. У недоношенных новорожденных в сроке гестации 29-32 недели – количество Т-лимфоцитов (CD3+) $< 2,9 \times 10^9/\text{л}$ и/или Т-хелперов (CD3+CD4+) $< 35,9\%$ и/или В-лимфоцитов (CD19+) $< 0,6 \times 10^9/\text{л}$;

3. У недоношенных новорожденных в сроке гестации 33-36 недель – количество Т-лимфоцитов (CD3+) $< 3,9 \times 10^9/\text{л}$ и/или Т-хелперов (CD3+CD4+) $< 55,5\%$ и/или В-лимфоцитов (CD19+) $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Заключение

О наличии ПИД с преобладающими отклонениями в количестве и функциональной активности В-клеток (D83.0), ПИД с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток (D83.1), ПИД с аутоантителами к В- или Т-клеткам (D83.2) у недоношенных новорожденных свидетельствует сохраняющееся снижение в периферической крови лимфоцитов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ после 4 суток жизни; сниженные или неопределяемые уровни показателей маркеров Т- и В-клеточного неогенеза к 37 неделе постконцептуального возраста; сниженные показатели субпопуляций лимфоцитов.

Библиографический список

1. Percentiles of Lymphocyte Subsets in Preterm Infants According to Gestational Age Compared to Children and Adolescents / S. Huenecke [et al.] // *Human Immunology*. – 2016. – Vol. 84, № 5. – P. 291-298.
2. Неонатальный скрининг на тяжелую комбинированную иммунную недостаточность в России: прекрасное далеко или завтрашняя реальность? / С.С. Дерябина [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. – 2017. – №16 (1). – С. 59-66.
3. Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения / И.А. Корсунский [и др.] // *Медицинская иммунология*. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 505-512.
4. The natural history of children with severe combined immunodeficiency: baseline features of the first fifty patients of the primary immune deficiency treatment consortium prospective study 6901. / С.С. Dvorak [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. – 2013. – Vol. 33. – P. 1156-1164.
5. Clinical characteristics and genetic profiles of 44 patients with severe combined immunodeficiency (SCID): report from Shanghai, China (2004-2011). / С.М. Yao [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. – 2013. – Vol. 33. – P. 526-539.
6. Определение эксцизионных колец ДНК Т- и В-клеточного рецептора методом мультиплексной ПЦР в реальном времени: инструкция по применению № 036-0520: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 04.06.2020 / ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»; Е.А. Полякова, [и др.]. – Минск, 2020. – 24 с.
7. TREC and KREC in very preterm infants: reference values and effects of maternal and neonatal factors [Electronic resource] / G. Remaschi // *The Journal of maternal-fetal & Neonatal Medicine*. – 2019. – Mode of access: <https://sci-hub.se/10.1080/14767058.2019.1702951.pdf>. – Date of access: 13.04.2021.

**Е.А. Polyakova, S.A. Beresten, M.V. Stegantseva, A.S. Starovoitova,
A.N. Kupchinskaya, I.E. Guryanova, S.M. Mezyan, M.V. Belevtsev**

DIAGNOSIS OF IMMUNE MECHANISM DISORDERS IN PRETERM INFANTS USING MARKERS OF T- AND B-CELL NEOGENESIS (TREC AND KREC) AND SUBPOPULATIONS OF T- AND B-LYMPHOCYTES

To establish the stages of diagnosis of immune mechanism disorders in preterm infants, a comprehensive clinical and laboratory examination of 120 infants born at Me=33,5 (29,5-35,0) weeks of gestation was performed, determining markers of T- and B-cell neogenesis (TREC/KREC) and subpopulations of T- and B-lymphocytes.

The impaired immune mechanism in preterm infants was evidenced by a persistent decrease in peripheral blood lymphocytes $\leq 1.0 \times 10^9/l$ after 4 days of life; reduced or undetectable levels of T- and B-cell neogenesis markers by 37 weeks postconceptional age; and reduced lymphocyte subpopulation scores.

Key words: *premature infants, TREC, KREC, subpopulations of lymphocytes*

Поступила 13.04.22