

Верхневолжский медицинский журнал. 2025; 24(1): 35–38
Upper Volga Medical Journal. 2025; 24(1): 35–38
УДК 616:612.017.11

МАРКЕРЫ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА (TREC И KREC) У НОВОРОЖДЕННЫХ РАЗЛИЧНОГО GESTАЦИОННОГО ВОЗРАСТА

Елена Николаевна Волкова², Людмила Ивановна Ипполитова¹

¹Кафедра неонатологии и педиатрии

ФГБОУ ВО Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, г. Воронеж, Россия,

²ГБУЗ ВО Воронежская областная клиническая больница №1, г. Воронеж, Россия

Аннотация. У 203 новорожденных со сроком гестации от 22 до 41 недели в возрасте 24–48 часов (для доношенных) и 144–168 часов (для недоношенных) в рамках расширенного неонатального скрининга определялись уровни и динамика содержания молекул TREC и KREC в зависимости от срока гестации. Были определены значимые факторы, способные влиять на искомые показатели. Установлено, что между гестационным возрастом и показателями TREC/KREC существуют прямые слабые корреляционные связи. Основными значимыми факторами, способными повлиять на оцениваемые количественные показатели являются такие соматические патологии как церебральная ишемия ($p = 0,05$), сочетанное гипоксически-геморрагическое поражение центральной нервной системы ($p = 0,004$), течение внутриутробной инфекции ($p = 0,004$), врожденная пневмония ($p < 0,001$), ранняя анемия ($p = 0,003$), респираторный дистресс-синдром ($p = 0,017$).

Ключевые слова: срок гестации, недоношенность, неонатальный скрининг, лимфоциты, врожденные ошибки иммунитета.

Для цитирования: Волкова Е. Н., Ипполитова Л. И. Маркеры клеточного звена иммунитета (TREC И KREC) у новорожденных различного гестационного возраста. Верхневолжский медицинский журнал. 2025; 24(1): 35–38

MARKERS OF CELLULAR IMMUNITY (TREC AND KREC) IN NEWBORNS OF DIFFERENT GESTATIONAL AGES

E. N. Volkova², L. I. Ippolitova¹

¹Voronezh N. N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russia,

²Voronezh Regional Clinical Hospital № 1, Voronezh, Russia

Abstract. In 203 newborns with a gestational age of 22 to 41 weeks at the age of 24–48 hours (for full-term) and 144–168 hours (for premature) within the framework of expanded neonatal screening, the levels and dynamics of the content of TREC and KREC molecules were determined depending on the gestational age. Significant factors capable of influencing the sought indicators were identified. It was established that there are direct weak correlations between gestational age and TREC/KREC indicators. The main significant factors that can influence the assessed quantitative indicators are such somatic pathologies as cerebral ischemia ($p = 0,05$), combined hypoxic-hemorrhagic central nervous system damage ($p = 0,004$), the course of intrauterine infection ($p = 0,004$), congenital pneumonia ($p < 0,001$), early anemia ($p = 0,003$), respiratory distress syndrome ($p = 0,017$).

Key words: gestation period, prematurity, neonatal screening, lymphocytes, innate immune errors

For citation: Volkova E. N., Ippolitova L. I. Markers of cellular immunity (TREC and KREC) in newborns of different gestational age. Upper Volga Medical Journal. 2025; 24(1):35–38

Введение

В настоящее время ввиду внедрения на территории Российской Федерации расширенного неонатального скрининга научный интерес к углубленному изучению процессов организации иммунной системы у новорожденных, особенно рожденных раньше срока, неуклонно растет. Существует большое количество информации об особенностях функционирования Т- и В-клеточного звена иммунитета у доношенных новорожденных, однако у детей со сроком гестации менее 37 недель данная информация скудна, в связи с чем интерпретация полученных результатов лабораторных методов исследования в данной группе детей зачастую вызывает определенную сложность [1].

Одним из наиболее распространенных методов количественной оценки недавно вышедших из центральных органов иммуногенеза наивных Т- и В-лимфоцитов является метод определения уровней TREC и KREC с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [2, 3]. Этот подход стал основой для диагностики врожденных нарушений иммунной системы (первичных иммунодефицитов) в рамках расширенного скрининга благодаря своей высокой чувствительности и специфичности. TREC представляет собой Т-рецепторные эксцизионные кольца, отражающие число наивных Т-лимфоцитов, в то время как KREC — это каппа-делеционные эксцизионные кольца, отражающие количество наивных В-лимфоцитов [3]. Детальное изучение уровней TREC и KREC способствует эффективному выявлению новорожденных с тяжелыми врожденными иммунодефицитными состояниями, а также тех, чьи показатели, хотя и не достигли критических значений на первом этапе обследования, но все равно остались за пределами нормативных показателей. Изучение данных маркеров улучшит результаты выхаживания данного контингента новорожденных детей и повысит качество оказываемой им медицинской помощи [1].

Цель исследования: определение динамики уровней TREC и KREC у детей в сроке гестации от 22 до 41 недели, выявление значимых факторов риска, влияющих на оцениваемые маркеры.

Материал и методы исследования

Исследование было проведено в перинатальном центре БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1». У 203 новорожденных со сроком гестации от 22 до 41 недели в возрасте 24–48 часов

(для доношенных) и 144–168 часов (для недоношенных) в рамках расширенного неонатального скрининга на карты Гатри были собраны образцы сухой крови. Уровни TREC и KREC определялись с использованием ПЦР (набор реагентов «ИММУНО-БИТ»). Все законные представители новорожденных участников исследования подписали информированное согласие. Исследование прошло одобрение этического комитета ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 1 от 29.02.2024). Статистический анализ выполнялся с помощью программы StatTech v. 4.6.1 (Разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные данные описывались с использованием медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3). Для сравнения групп применялся U-критерий Манна – Уитни. Корреляционная связь между количественными показателями оценивалась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Взаимосвязи между переменными описывались с помощью прогностической модели на основе линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Данные о полученных показателях TREC и KREC у оцениваемых новорожденных в зависимости от срока гестации представлены в таблице 1. Можно отметить, что с увеличением срока гестации оцениваемые маркеры постепенно возрастали (наибольший прирост отмечается в сроке 30 недель).

Было установлено, что при увеличении срока гестации на одну неделю происходит прирост показателей TREC на 22,085 копий на 10^5 лейкоцитов ($p = 0,024$) и увеличение результата KREC на 47,831 копий на 10^5 лейкоцитов ($p < 0,001$) — отмечено наличие прямых слабых корреляционных связей. Графики полученных регрессионных функций представлены на рисунках 1 и 2.

Также нами было установлено, что уровень TREC значимо снижается у новорожденных с установленными диагнозами: церебральная ишемия II степени ($p = 0,05$), врожденная пневмония ($p < 0,001$), внутриутробная инфекция неуточненной этиологии ($p = 0,040$), сочетанное гипоксически-геморрагическое поражение центральной нервной системы ($p = 0,004$), ранняя анемия новорожденных ($p = 0,003$). Для KREC статистически значимое снижение оцениваемых показателей наблюдалось у новорожденных с установленным диагнозом — «респираторный дистресс-синдром» ($p = 0,017$).

Таблица 1. Влияние срока гестации на уровни TREC и KREC у новорожденных

Table 1. Effect of gestational age on TREC and KREC levels in newborns

Показатели	Срок гестации, неделя					P
	22-27	28-30	31-33	34-36	37-41	
Результат TREC (копий на 10^5 лейкоцитов), Me [IQR]	520,00 [222,50; 742,00]	910,00 [376,00; 1201,00]	635,00 [305,50; 1311,25]	807,00 [232,50; 1224,00]	675,00 [334,00; 1475,00]	0,024* $P_{28-30 \text{ неделя} - 22-27 \text{ неделя}} = 0,022$
Результат KREC (копий на 10^5 лейкоцитов), Me [IQR]	597,00 [294,00; 782,00]	878,00 [609,00; 1430,00]	876,00 [302,00; 1686,00]	935,00 [637,25; 1777,25]	991,00 [480,00; 2191,00]	0,005* $P_{28-30 \text{ неделя} - 22-27 \text{ неделя}} = 0,031$ $P_{34-36 \text{ неделя} - 22-27 \text{ неделя}} = 0,017$ $P_{37-41 \text{ неделя} - 22-27 \text{ неделя}} = 0,011$

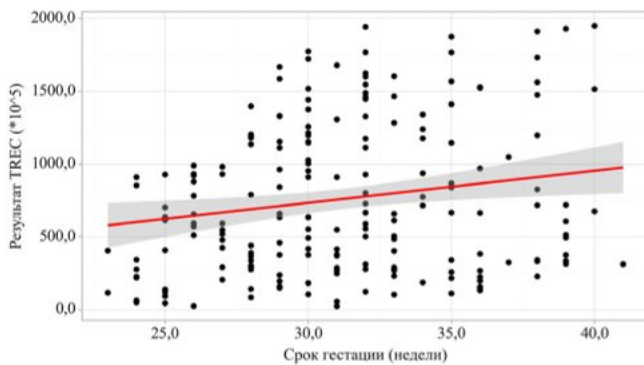


Рис. 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость результата TREC от срока гестации

Fig. 1. Graph of the regression function characterizing the dependence of the TREC result on the gestational age

Обсуждение результатов исследования

Нами было установлено, что уровни TREC и KREC статистически значимо увеличиваются в зависимости от срока гестации. Данный факт объясняется тем, что с физиологическим пренатальным ростом новорожденного ребенка происходит увеличение общего объема основных органов иммунной системы (это отражается в постепенном повышении уровней Т- и В-лимфоцитов и, соответственно, в повышении уровней оцениваемых маркеров) [4]. Полученные результаты согласуются с международными данными. Так, M. Gizewska установил, что у детей с экстремальной степенью недоношенности отмечались самые низкие показатели TREC/KREC [5].

Выявлено, что у новорожденных с установленным диагнозом церебральная ишемия II степени ($p = 0,05$), врожденная пневмония ($p < 0,001$), внутриутробная инфекция неуточненной этиологии ($p = 0,040$), сочетанное гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС ($p = 0,004$), ранняя анемия новорожденных ($p = 0,003$) отмечается статистически значимое снижение уровня TREC; а при наличии у новорожденного респираторного дистресс-синдрома ($p = 0,017$) — снижение уровней KREC. Полученные данные нужно интерпретировать с учетом того, что при наличии лабораторных признаков анемического синдрома отмечается дисорганизация в системе клеточного звена иммунитета (в частности, среди субпопуляций Т-лимфоцитов), что проявляется в снижении оцениваемых маркеров [6, 7]. Помимо этого, было отмечено, что наличие у матери во время беременности хронических очагов инфекции значимо повышает риск реализации внутриутробной инфекции у новорожденного ребенка (это проявляется в угнетении клеточного звена иммунитета и значимом снижении уровней TREC и KREC) [8]. М.В. Дударев и соавт. показали, что у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом отмечается снижение общего иммунологического потенциала (отмечается снижение абсолютного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов и нарушение процессов экспрессии молекул гистосовместимости 2 типа на поверхности антигенпрезентирующих клеток), в динамике данные изменения могут привести к снижению уровней TREC и KREC [9].

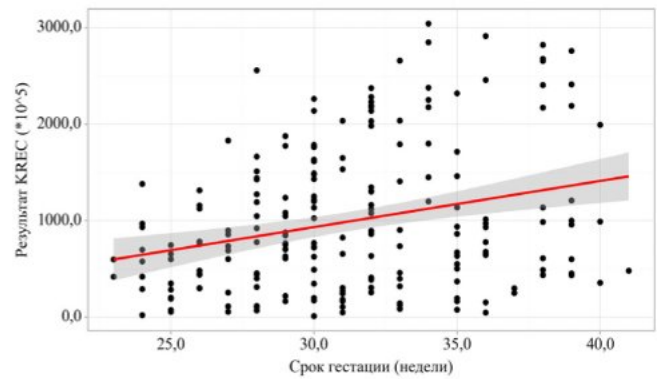


Рис. 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость результата KREC от срока гестации

Fig. 2. Graph of the regression function characterizing the dependence of the KREC result on the gestational age

Заключение

Совершенствование имеющихся методов диагностики и выхаживания новорожденных детей, в том числе с атипичным течением неонатального периода, позволит улучшить качество оказываемой помощи данному контингенту детей, в том числе рожденных с экстремально низкой массой тела.

Список источников

1. Korsunskiy I., Blyuss O., Gordukova M., Davydova N., Zaikin A., Zinovieva N., Zimin S., Molchanov R., Salpagarova A., Ereemeeva A., Filipenko M., Prodeus A., Korsunskiy A., Hsu P., Munblit D. Expanding TREC and KREC Utility in Primary Immunodeficiency Diseases Diagnosis. *Front Immunol.* 2020; 11: 320. doi: 10.3389/fimmu.2020.00320
2. Boyarchuk O., Yarema N., Kravets V., Shulhai O., Shymanska I., Chornomydz I., Hariyan T., Volianska L., Kinash M., Makukh H. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: The results of the first pilot TREC and KREC study in Ukraine with involving of 10,350 neonates. *Front Immunol.* 2022; 13: 999664. doi: 10.3389/fimmu.2022.999664
3. Remaschi G., Ricci S., Cortimiglia M., De Vitis E., Iannuzzi L., Boni L., Azzari C., Dani C. TREC and KREC in very preterm infants: reference values and effects of maternal and neonatal factors. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021; 34(23): 3946-3951. doi: 10.1080/14767058.2019.1702951
4. Тузанкина И.А. Первичные иммунодефициты (врожденные ошибки иммунитета) в раннем возрасте. Ташкент: Adast-poligraf., 2022; 232.
5. Gizewska M., Durda K., Winter T., Ostrowska I., Oitarzewski M., Klein J., Blankenstein O., Romanowska H., Krzywiczka-Zdeb E., Patalan M.F., Bartkowiak E., Szczerba N., Seiberling S., Birkenfeld B., Nauck M., von Bernuth H., Meisel C., Bernatowska E.A., Walczak M., Pac M. Newborn Screening for SCID and Other Severe Primary Immunodeficiency in the Polish-German Transborder Area: Experience From the First 14 Months of Collaboration. *Front Immunol.* 2020; 11: 1948. doi: 10.3389/fimmu.2020.01948

6. Barbaro M., Ohlsson A., Borte S., Jonsson S., Zetterström 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; 37(1): 51–60. doi: 10.1007/s10875-016-0347-5
7. Дыгай А.М., Суржикова Г.С., Клочкова-Абельянц С.А. Состояние клеточного звена иммунитета при анемиях хронических заболеваний различного генеза. *Политравма.* 2017; 1: 42–55.
8. Левченко Л.А., Ильина А.А., Черкасова С.Н. Врожденные пневмонии у новорожденных (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи.* 2022; 27(2): 130–135.
9. Дударев М.В., Линде В.А. Патогенетическая роль цитотоксических лимфоцитов у доношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2018; 1(4): 22–25.

Волкова Елена Николаевна (контактное лицо) — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 5 перинатального центра БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1»; 394066, Воронеж, Московский пр-т, д. 151; elena.iwanczowa-lena@yandex.ru

*Поступила в редакцию /
The article received 12.11.2024.*

*Принята к публикации /
Was accepted for publication 12.01.2025.*