

133–135 мкмоль/л – это существенно выше лимита в 115 мкмоль/л, заявленного производителем. Аналогичный разрыв виден и по уровню мочевины: 11,3–11,7 ммоль/л против стандартных 8,2 ммоль/л. Динамика уровня общего белка более плавная: медиана падает с 76,3 до 73,7 г/л. Квантильный анализ показал, что в зоне высоких значений чувствительность к возрастному фактору максимальна. Обнаруженный нами разрыв между реальными данными и заводскими референсами у пожилых пациентов прямо указывает на риски: "универсальный" подход ведет к системным ошибкам - от гипердиагностики до пропуска реальных патологий [3,4]. Поэтому применение непрямых методов анализа на основе рутинной базы стационара выглядит более предпочтительно для разработки региональных и возрастных стандартов.

Выводы. Без учета возраста референсные интервалы теряют свою клиническую ценность. Внедрение гибких, адаптированных норм - это не просто следование стандартам качества, а реальный инструмент для исключения диагностических ошибок и более точной интерпретации анализов».

ЛИТЕРАТУРА

1. Doyle, K. Reference intervals: past, present, and future / K. Doyle, D. R. Bunch // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2023. – Т. 60, № 6. – P. 466-482.
2. На М. Serum biochemical reference interval determination in wild Siberian weasel (*Mustela sibirica*) / M. На, Y. D. Suh, S. Ahmed [et al.] // *Veterinárni medicína*. – 2023. – Т. 68, № 3. – P. 122.
3. Harris, S. Protein and aging: practicalities and practice / S. Harris, J. DePalma, H. Barkoukis // *Nutrients*. – 2025. – Т. 17, № 15. – P. 2461.
4. Current status and challenges in establishing reference intervals based on real-world data / S. Ma, J. Yu, X. Qin, J. Liu // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2023. – Т. 60, № 6. – P. 427-441.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ TREC И KREC В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТЯЖЕЛЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ У ДЕТЕЙ

Полякова Е.А.^{1,2}, Зобикова О.Л.³, Жерко Л.В.^{1,2}, Наумчик И.В.³,
Белевцев М.В.¹

¹Республиканский научно-исследовательский центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии

²Белорусский государственный медицинский университет

³Республиканский научно-исследовательский центр «Мать и дитя», Минск,
Беларусь

Актуальность. Первичные иммунодефициты объединяют разнообразные наследственные нарушения иммунного статуса. Среди них особую опасность представляют тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИД), отличающиеся фатальным прогнозом в первые годы жизни при условии

несвоевременного выявления и отсутствия специфической терапии [1]. Общепринятые диагностические протоколы, базирующиеся на иммунофенотипическом анализе лимфоцитарного звена и измерении концентрации иммуноглобулинов, хотя и констатируют факт иммунной дисфункции, зачастую не обладают достаточной разрешающей способностью для точной локализации точки ареста дифференцировки лимфоидных предшественников на иницирующих стадиях лимфопоэза.

В последние годы приоритетным тестом оценки эффективности лимфопоэза выступает количественное содержание сигнальных последовательностей рекомбинации Т-клеточных рецепторов TREC (от англ. T-cell receptor excision circles) и каппа-делеционных рекомбинационных эксцизионных кругов KREC (от англ. Kappa-deleting recombination excision circles). Количество данных молекулярных структур в периферической крови коррелирует с выходом наивных Т- и В-лимфоцитов из центральных органов лимфопоэза. Генетические дефекты в ключевых генах, таких как *IL2RG*, *IL7R*, *RAG1*, *JAK3*, *ADA* и *PNP*, блокируют развитие лимфоцитов, что приводит к лимфопении и снижению или отсутствию копий TREC и KREC [2].

Цель. Установить диагностическую значимость определения уровней TREC и KREC в дифференциальной диагностике различных типов комбинированных иммунодефицитов (КИД) по классификации МКБ-10 (D81.1, D81.2, D81.3, D81.5).

Материалы и методы исследования. В исследование были включены пациенты (n=14), отобранные на основании республиканского регистра первичных иммунодефицитов и проходившие обследование и лечение в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» с 2003 по 2023 гг.

Определение уровней TREC и KREC проводилось методом количественной ПЦР с использованием специфических праймеров. Результаты выражались в копиях на 10^6 лейкоцитов.

Статистический анализ проводился с использованием U-критерия Манна-Уитни. Интегральная диагностическая информативность метода оценивалась посредством ROC-анализа и определения площади под кривой (AUC).

Результаты и обсуждение. У всех пациентов с диагнозом D81.1 (Т–В–) обнаружено полное отсутствие обоих маркеров: TREC = 0 и KREC = 0 копий на 10^6 лейкоцитов. Это свидетельствует о полном блоке развития Т-и В-лимфоцитов, что согласуется с патогенезом данной формы КИД.

При D81.2 (Т–В+) наблюдалась иная картина: TREC отсутствовали у всех пациентов (0 копий), в то время как KREC варьировали в пределах 2501–12025 копий на 10^6 лейкоцитов, что соответствует сохранной В-клеточной линии.

Статистический анализ показал значимые различия уровней TREC при обоих фенотипах (Т–В– и Т–В+) по сравнению с группой здоровых детей ($U=0,0$, $p<0,0001$). Что касается KREC, то значимые различия были выявлены только для группы Т–В– ($U=0,0$, $p<0,0001$), в то время как при Т–В+ значимых отличий не выявлено ($U=81,0$, $p=0,35$). Распределение по диагнозам МКБ-10 представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика обследованной группы

Диагноз (МКБ-10)	Пациенты, n	Фенотип	TREC x 10 ⁶ лейкоцитов	KREC x 10 ⁶ лейкоцитов	Установленный генетический вариант
D81.1	5	T-B-	0	0	<i>RAG1</i>
D81.2	7	T-B+	0	5251[3175;7853,5]	<i>IL2RG, JAK3</i>
D81.3	1	T-B+	0	2100	<i>IL7R</i>
D81.5	1	T-B-	0	0	<i>ADA, PNP</i>

Для отдельных пациентов с диагнозами D81.3 и D81.5 статистический анализ не проводился ввиду недостаточного количества выборки. Однако качественные данные показали, что у пациента с D81.3 TREC не детектировались, а KREC находились в диапазоне нормальных значений. У пациента с D81.5 не детектировались как TREC, так и KREC, что соответствует фенотипу T-B- ТКИД.

Оценка интегральной диагностической информативности посредством ROC-анализа подтвердила высокую ценность метода (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты ROC-анализа

Параметр	AUC	p	Чувствительность	Специфичность
TREC (D81.1, D81.2)	1,00±0,00	<0,0001	100%	100%
KREC (D81.1)	1,00±0,00	<0,0001	100%	100%
KREC (D81.2)	0,614±0,11	0,35	42,85%	83,3%

Для объединенной группы пациентов с КИД (D81.1, D81.2), у которых отсутствовали TREC, площадь под кривой (AUC) составила 1,00±0,00 ($p<0,0001$). Диагностическая чувствительность и специфичность определения TREC достигли 100,0%. Это указывает на высокую диагностическую информативность теста в выявлении Т-клеточной лимфопении.

При анализе диагностической значимости KREC для пациентов с отсутствием В-лимфоцитов (D81.1) AUC также составила 1,00±0,00 ($p<0,0001$) с чувствительностью и специфичностью 100,0%. Однако для пациентов с КИД и нормальным уровнем В-лимфоцитов (D81.2) AUC_{KREC} составила 0,614±0,11 ($p=0,35$), что соответствует неудовлетворительной или средней диагностической информативности. Чувствительность в данной группе составила 42,85%, при специфичности 83,3%. Таким образом, определение только уровней KREC в диагностике КИД обладает слабой информативностью в случаях сохранного В-клеточного звена. Тем не менее, одновременное определение TREC и KREC обладает 100% специфичностью в выявлении КИД, позволяя дифференцировать типы нарушений лимфопоэза.

Полученные данные согласуются с литературными источниками, указывающими на то, что генные дефекты могут влиять как на развитие Т-лимфоцитов, так и на развитие В-лимфоцитов. Определение уровней TREC и KREC позволяет оценить тимический выход Т-клеток и продукцию В-клеток, предоставляя важную информацию о состоянии иммунной системы [3].

Выводы. Комбинированное определение TREC и KREC обладает высокой специфичностью и чувствительностью для дифференциальной диагностики различных генетических форм первичных иммунодефицитов, особенно при раннем скрининге новорождённых и детей первого года жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. New tools for diagnosis of primary immunodeficiencies / A. A. Bousfiha Jacques G. Rivière [et al.] // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2024. – Vol. 215, № 2. – P. 123–135. – doi: 10.1093/cei/uxad147.
2. Eddens, T. Trends in pediatric primary immunodeficiency: incidence, utilization, transplantation, and mortality / T. Eddens, M. Mack, M. McCormick's [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2021. – Vol. 9, № 10. – P. 3652–3660.
3. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity / M. G. Seidel, G. Kindle, B. Gathmann [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2019. – Vol. 7, № 6. – P. 1763-1770. – doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЧЕВИНЫ И ЛАКТАТА В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Решетов К.Д., Возьмитель Л.Г., Рутковская Ж.А., Шуляк Е.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Актуальность. Тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации среди лиц молодого трудоспособного возраста [3]. Летальность при тяжелой ЧМТ достигает 40–70%, что обусловлено не только первичным повреждением головного мозга, но и развитием вторичных нарушений гомеостаза [2].

Среди множества лабораторных показателей, отражающих тяжесть состояния пациентов с ЧМТ, недооценёнными остаются мочевины и лактат. Мочевина является классическим маркером азотистого обмена и отражает выделительную функцию почек, тогда как лактат – ключевой индикатор тканевой гипоксии и метаболического ацидоза [1]. Комплексная оценка этих двух показателей может иметь высокую прогностическую ценность, поскольку позволяет одновременно оценить два патофизиологических звена: почечную дисфункцию и тканевую гипоксию.