

ПРОГНОЗ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Л.В. Кравченко

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Цель исследования — изучить особенности экспрессии костимуляторных молекул CD28, CD40 при активации Т- и В-лимфоцитов и разработать прогностический алгоритм диагностики тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей. *Материалы и методы.* Иммунологическое исследование включало изучение Т- и В-лимфоцитов периферической крови с помощью проточной цитофлуориметрии: CD3, CD3⁺CD28⁻, CD3⁺CD28⁺, CD3⁻CD28⁺, CD4, CD8, CD20, CD20⁺CD40⁺, CD28, CD40. Результаты теста учитывали на лазерном проточном цитофлуориметре Beckman Coulter Epics XL. В ходе проводимого исследования было выделено две группы новорожденных в зависимости от степени тяжести цитомегаловирусной инфекции: 1 группа — тяжелая форма ЦМВИ — 60 человек (45,1%); 2 группа — среднетяжелая форма ЦМВИ — 73 человека (54,9%). *Результаты.* Получены статистически значимые данные в отношении влияния величины В-лимфоцитов, В-лимфоцитов с рецепторами костимуляции CD40, Т-хелперов и Т-лимфоцитов без рецепторов костимуляции CD28 на прогноз тяжелой формы ЦМВИ. В 1 группе пациентов выявлен иммунологический дисбаланс, свидетельствующий об истощении адаптивных механизмов: он способствует длительной персистенции вируса и развитию тяжелой формы ЦМВИ. С помощью метода «дерева классификации» нам удалось разработать дифференцированный подход к прогнозу тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей. Были получены системы неравенств, четыре из которых классифицируют подгруппу новорожденных с тяжелым течением цитомегаловирусной инфекции. Последовательное применение полученных неравенств позволяет выделить из входного потока больных пациентов с прогнозом развития тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции. При помощи ROC-анализа диагностической ценности вышеуказанного метода прогноза тяжелой формы ЦМВИ было показано, что информативность используемых иммунологических параметров характеризуется как «отличная», о чем свидетельствует площадь под кривой (AUC — 0,974). Предложенный диагностический алгоритм можно использовать для прогноза тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных, что делает возможным своевременное начало специфической терапии.

Ключевые слова: новорожденные, цитомегаловирусная инфекция, Т-лимфоциты, нарушения активации.

PROGNOSIS OF SEVERE CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN NEWBORNS

Kravchenko L.V.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. Objective is to study the features of impaired activation of T and B lymphocytes in order to predicting severe cytomegalovirus infection in newborns. *Materials and methods.* 133 newborns with cytomegalovirus infection were examined. Immediately after diagnosing cytomegalovirus infection, all patients observed were immunologically ex-

Адрес для переписки:

Кравченко Лариса Вахтанговна
344012, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43,
ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский
университет Минздрава России.
Тел.: 8 (863) 201-14-88 (служебн.), 8 918 853-88-94 (моб.).
E-mail: larakra@list.ru

Contacts:

Larisa V. Kravchenko
344012, Russian Federation, Rostov-on-Don, Mechnikov str., 43,
Rostov State Medical University.
Phone: +7 (863) 201-14-88 (office), +7 918 853-88-94 (mobile).
E-mail: larakra@list.ru

Для цитирования:

Кравченко Л.В. Прогноз тяжелой формы цитомегаловирусной
инфекции у новорожденных детей // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11,
№ 4. С. 745–751. doi: 10.15789/2220-7619-POS-1537

Citation:

Kravchenko L.V. Prognosis of severe cytomegalovirus infection in newborns //
Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021,
vol. 11, no. 4, pp. 745–751. doi: 10.15789/2220-7619-POS-1537

aminated, including assessing count of peripheral blood T and B lymphocytes, as well as their intercellular interaction by using flow cytometry immunostaining for CD3, CD3⁺CD28⁻, CD3⁺CD28⁺, CD3⁻CD28⁺, CD4, CD8, CD20, CD20⁺CD40⁺, CD28, CD40. The test was performed by using a Beckman Coulter Epics XL laser flow cytofluorometer. Depending on the condition severity, all children were divided into two groups: 1 — cytomegalovirus infection, severe form — 60 subjects (45.1%); 2 — cytomegalovirus infection, moderate form — 73 subjects (54.9%). Results of the entire set of studied indicators for cellular and humoral arms of immune system revealed statistically significant differences for the prognosis of severe cytomegalovirus infection: CD3⁺CD28⁻, CD20, CD20⁺CD40⁺, CD4. T lymphocytes with CD3⁺CD28⁺ activation markers, through which costimulating signals necessary for the activation of T helper cells are exerted cell-intrinsic features, serving as an important factor ensuring immune response. Using the “classification trees” method, we developed a differentiated approach to forecast severe cytomegalovirus infection in newborns. Systems of inequalities were obtained, four of which classify a subgroup of newborns with severe cytomegalovirus infection. The consistent application of the obtained inequalities makes it possible to isolate from the input stream of sick patients with a prognosis of the development of severe cytomegalovirus infection. The proposed diagnostic rules can be considered as screening markers for predicting a severe cytomegalovirus infection in newborns, which makes possible the timely onset of specific therapy.

Key words: neonates, cytomegalovirus infection, T lymphocytes, impaired activation.

Введение

Цитомегаловирус является наиболее распространенной причиной врожденных инфекций. У детей, инфицированных цитомегаловирусом внутриутробно, даже при отсутствии симптомов в неонатальном периоде могут развиваться отдаленные последствия, наиболее часто — тугоухость.

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) проявляется иктеричностью кожи, увеличением печени, селезенки, геморрагическим синдромом, уменьшением числа тромбоцитов и прогрессирующей анемией, что свидетельствует о неспецифическом характере клинической симптоматики. Для новорожденных детей с инфекцией, вызванной вирусом цитомегалии, в ряде случаев характерно также развитие энцефалита, хориоретинита и атрофии дисков зрительных нервов [2, 7].

Одной из основных составляющих патогенеза ЦМВИ является дисрегуляция иммунной системы, нарушение координации процессов ее активации и супрессии [1, 6, 8, 10]. Величина и эффективность иммунного ответа определяется межклеточным взаимодействием. В усилении специфического иммунного ответа ключевую роль играет активация Т-клеток, в результате которой они начинают продуцировать цитокины IL-2, IFN α , TNF α .

Для презентации антигена Т-лимфоцитам необходим костимулирующий сигнал, который проводится через рецептор CD28, находящийся на Т-лимфоцитах. Молекулярный контакт Т-лимфоцитов с другими клетками организма необходим для поддержания и завершения иммунного ответа при ЦМВИ. Костимуляторная молекула CD40 на поверхности В-клеток, связываясь с молекулой CD40L, стимулирует дифференцировку в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. Таким образом,

реализуется основная функция В-клеток, заключающаяся в образовании антител к разнообразным антигенам [5, 9, 11, 12].

Цель исследования — изучить особенности экспрессии костимуляторных молекул CD28, CD40 при активации Т- и В-лимфоцитов и разработать прогностический алгоритм диагностики тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей.

Материалы и методы

Проведено поперечное ретроспективное когортное исследование. Объектами клинических исследований стали 133 пациента с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ), манифестировавшей на первом месяце жизни.

Исследование проведено в соответствии со стандартом МЗ РФ от 29 декабря 1998 г. «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ». Протокол исследования одобрен этическим независимым локальным комитетом ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. При включении в исследование матери всех новорожденных детей подписывали информированное согласие.

В ходе проводимого исследования было выделено две группы новорожденных в зависимости от степени тяжести цитомегаловирусной инфекции: 1 группа — тяжелая форма ЦМВИ — 60 человек (45,1%); 2 группа — среднетяжелая форма ЦМВИ — 73 человека (54,9%).

Диагноз ЦМВИ устанавливался на основании совокупности данных клинико-анамнестической картины и результатов лабораторных исследований с учетом Российских клинических рекомендаций (протоколов) по неонатологии «Диагностика, лечение и профилактика врожденной цитомегаловирусной инфекции» [4] и «Клинических рекомендаций ока-

зания медицинской помощи детям, больным цитомегаловирусной инфекцией» [3].

Иммунологическое исследование включало изучение Т- и В-лимфоцитов периферической крови с помощью проточной цитофлуориметрии: CD3, CD3⁺CD28⁻, CD3⁺CD28⁺, CD3⁻CD28⁺, CD4, CD8, CD20, CD20⁺CD40⁺, CD28, CD40.

Результаты теста учитывали на лазерном проточном цитофлуориметре Beckman Coulter Epics XL.

Нами был применен критерий Манна–Уитни для независимых выборок, который служит для выявления статистической значимости путем расчета p — значения по вышеуказанным исследуемым параметрам. В случае $p \leq 0,05$ предполагалось, что исследуемые выборки по этим параметрам не случайны, т. е. между ними, возможно, существуют связи и взаимодействия, которые были изучены в данном исследовании.

Так как исследуемые иммунологические параметры не имели нормального распределения, для представления результатов приводятся значения медианы и границы межквартильных интервалов (I–III квартиль).

Для выбора статистически значимых параметров для прогноза тяжелой формы ЦМВИ при помощи пакета SPSS 26.00 были применены метод (алгоритм) «случайный лес», где из входного потока параметров составлялась некая иерархия важности параметров (т. е. подпоток параметров), и метод (алгоритм) «деревья решений», с помощью которого строились (выявлялись) аналитические зависимости.

Метод «деревья решений» — гибкое средство прогнозирования принадлежности объекта к определенному иерархическому классу (в нашем исследовании — тяжелая форма ЦМВИ). Качество классификационной модели, построенной при помощи «деревья решений», характеризуется точностью распознавания объектов, правильно классифицированных. Для построения бинарного дерева решений предназначен алгоритм CART. Алгоритм конструирования «деревья решений» не требует выбора входных атрибутов. На вход алгоритма подавались все исследуемые атрибуты (независимые переменные, т. е. все исследуемые факторы) вне зависимости от их статистической значимости; последовательное исключение по одному привело к тому, что остались только наиболее статистически значимые. И только они были использованы для построения «деревя».

Для оценки диагностической (прогностической) информативности используемого метода применялся ROC-анализ с построением операционной характеристической кривой (Receiver Operator Curve), в ходе которого рассчитывалось

пороговое значение, в котором отличия чувствительности и специфичности минимальны, т. е. имеется максимальная сбалансированность чувствительности и специфичности.

Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) показывает объективную оценку качества диагностического метода. Информативность теста считалась отличной при значении AUC 0,9–1,0.

Результаты

В связи с тем, что в данном исследовании имело место ненормальное распределение данных, нами был использован критерий Манна–Уитни для независимых выборок при определении статистической значимости различий между группами.

Полученные результаты представлены в табл. 1 и на рис. 1, 2 в виде медианы и интерквартильного размаха (I–III квартиль). Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что различия между группами по большинству исследуемых параметров (CD4, CD20, CD28, CD40, CD3⁺CD28⁺, CD3⁺CD28⁻, CD20⁺CD40⁺) по критерию Манна–Уитни для независимых выборок не случайны и статистически значимы. Рисунки 1 и 2 графически подтверждают это.

Дифференцированный подход к прогнозу тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей был разработан с помощью метода «деревья решений». Показатели, необходимые для определения чувствительности и специфичности, представлены в табл. 2.

В результате применения метода «деревья решений» было выделено множество значимых входных переменных для прогноза тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции: CD3⁺CD28⁻, CD20, CD20⁺CD40⁺, CD4.

С помощью данного метода (рис. 3) также были получены системы неравенств, четыре из которых классифицируют 1 группу. Последовательное применение полученных неравенств позволяет выделить из входного потока больных пациентов с прогнозом развития тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции.

Применение метода «деревья решений» позволило сформулировать следующее диагностическое правило: если выполняются последовательно неравенства

$$CD3^+CD28^- > 14,085;$$

$$CD3^+CD28^- \leq 14,085 \text{ и } CD20 > 37,2;$$

$$CD3^+CD28^- \leq 14,085 \text{ и } CD20 \leq 37,2$$

$$\text{и } CD20^+CD40^+ > 17,915 \text{ и } CD4 \leq 29,41;$$

$$CD3^+CD28^- \leq 14,085 \text{ и } CD20^+CD40^+ > 17,915$$

$$\text{и } CD4 > 29,41 \text{ и } 18,3 < CD20 \leq 19,995,$$

то прогнозируем тяжелую форму цитомегаловирусной инфекции.

Таблица 1. Характеристика Т- и В-лимфоцитов у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией при различных формах заболевания

Table 1. Characterization of T and B lymphocytes in newborns with cytomegalovirus infection in various forms of the disease

Иммунологический показатель Immunological index	Группа 1 Group 1 n = 60	Группа 2 Group 2 n = 73	Значимость различий между группами Relevance differences between groups
CD3	68,60 (60,87–78,88)	66,00 (56,70–77,00)	0,416
CD4	41,25 (33,60–51,31)	47,00(41,13–55,83)	0,003
CD8	17,02 (13,20–20,97)	17,20(14,50–24,46)	0,414
CD20	20,14 (11,78–29,90)	16,02 (9,20–29,90)	0,001
CD28, %	9,18 (1,95–15,76)	3,38 (1,71–5,69)	0,0001
CD40, %	5,03 (1,00–11,51)	3,12 (0,80–5,68)	0,0001
CD3 ⁺ CD28 ⁺ , %	50,10 (41,26–60,25)	61,35 (53,85–72,31)	0,0001
CD3 ⁺ CD28 ⁻ , %	7,18 (2,46–15,43)	10,51(4,41–17,30)	0,495
CD3 ⁺ CD28 ⁻ , %	18,52 (6,90–37,26)	4,49 (2,80–7,30)	0,0001
CD20 ⁺ CD40 ⁺ , %	24,23 (16,70–30,22)	15,82 (10,17–22,30)	0,0001

Примечание. Результаты представлены в виде медианы, в скобках даны значения 1–3 квартилей.

Note. The results are presented as a median, showing relevant 1–3 quartile values in brackets.

Кроме того, этот метод позволяет сформировать таблицу сопряженности (табл. 2), с помощью которой были рассчитаны параметры информационной значимости диагностического теста по прогнозу развития тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции, представленные в табл. 4. Высокая чувствительность (100%), специфичность (90,1%) и диагностическая точность метода (94%) отражают силу связи влияния уровня содержания у новорожденных в сыворотке крови Т-лимфоцитов без рецепторов CD28,

Т-хелперов, В-лимфоцитов и В-лимфоцитов с рецепторами CD40 на развитие тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции.

В результате анализа диагностической ценности вышеуказанного метода прогноза тяжелой формы ЦМВИ с помощью ROC-анализа было показано, что информативность используемых иммунологических параметров характеризуется как «отличная», о чем свидетельствует площадь под кривой (AUC – 0,974).

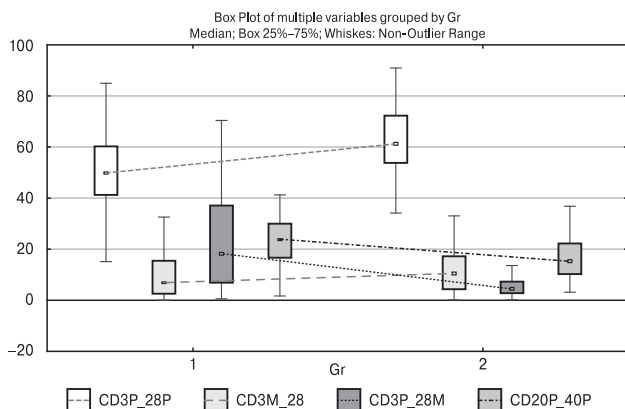
Обсуждение

Проведенный статистический анализ методом «дерева решений» позволяет судить о степени влияния на вероятность развития тяжелой формы ЦМВИ полученных статистически значимых факторов риска.

Как видно из табл. 3, из 10 исходных параметров получены статистически значимые данные о влиянии величины В-лимфоцитов, В-лимфоцитов с рецепторами костимуляции CD40, Т-хелперов и Т-лимфоцитов без рецепторов костимуляции CD28 на прогноз тяжелой формы ЦМВИ (табл. 3). Проведенный статистический анализ не установил статистически достоверных значений для CD3, CD8, CD28, CD40, CD3⁺CD28⁺, CD3⁺CD28⁻, что исключает их влияние на риск развития тяжелой формы инфекции, вызванной вирусом цитомегалии, у новорожденных детей.

В 1-й группе пациентов выявлен иммунологический дисбаланс, свидетельствующий об истощении адаптивных механизмов: он способствует длительной персистенции вируса и развитию тяжелой формы ЦМВИ.

Данную статистическую зависимость объясняют известные факты. Ключевую роль в функ-

**Рисунок 1. График переменных (CD3⁺CD28⁻, CD3⁺CD28⁺, CD3⁻CD28⁺, CD20⁺CD40⁺), сгруппированных в зависимости от формы ЦМВИ**Figure 1. Graph of variables (CD3⁺CD28⁻, CD3⁺CD28⁺, CD3⁻CD28⁺, CD20⁺CD40⁺), grouped according to the form of CMVI**Примечание.** CD3P_28P – CD3⁺CD28⁺; CD3M_28 – CD3⁻CD28⁺; CD3P_28M – CD3⁺CD28⁻; CD20P_40P – CD20⁺CD40⁺.Note. CD3P_28P – CD3⁺CD28⁺; CD3M_28 – CD3⁻CD28⁺; CD3P_28M – CD3⁺CD28⁻; CD20P_40P – CD20⁺CD40⁺.

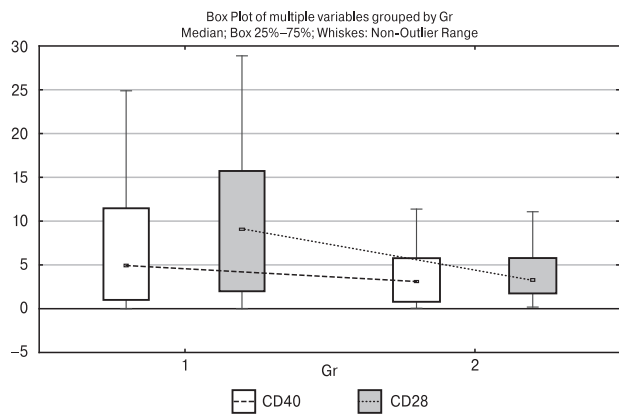


Рисунок 2. График переменных (CD40, CD28), сгруппированных в зависимости от формы ЦМВИ

Figure 2. Graph of variables (CD40, CD28), grouped according to the form of CMVI

ционировании иммунной системы играют межклеточные взаимодействия. Так, для активации Т-лимфоцитов при распознавании антигена необходим дополнительный стимулирующий фактор (костимуляционный сигнал), который реализуется через дополнительную молекулу, экспрессированную на мембране Т-клеток CD28 [5, 9, 12]. Увеличение Т-лимфоцитов без маркеров активации CD28 (CD3⁺CD28⁻) свидетельствует о дисрегуляции рецептор-опосредованной активации Т-лимфоцитов за счет блокировки CD28-костимуляторного сигнала при тяжелой форме ЦМВИ.

Повышенное содержание Т-лимфоцитов без маркеров активации CD28 CD3⁺CD28⁻ (табл. 1) у больных ЦМВИ, протекающей в тяжелой форме, приводит к нарушению внутриклеточной сигнальной трансдукции и последующей активации Т-лимфоцитов, что вызывает Т-клеточную анергию и индуцирует антиген-специфическую толерантность.

Молекулярный контакт Т-лимфоцитов с другими клетками организма необходим для начала поддержания и завершения иммунного ответа на внедрение цитомегаловируса у детей первого месяца жизни.

Величину и эффективность иммунного ответа определяют костимуляторные молекулы, основные из которых принадлежат семейству B7. В отсутствие костимуляции (дефицит CD28-молекул) Т-клетка становится функционально неспособной к ответу, что приводит к развитию иммунологической толерантности у новорожденных с тяжелой формой ЦМВИ.

Прочность межклеточного Т–В-контакта обеспечивается молекулами костимуляции CD20⁺CD40⁺.

Сопоставление данных корцепции CD20⁺CD40⁺ у пациентов с различной формой

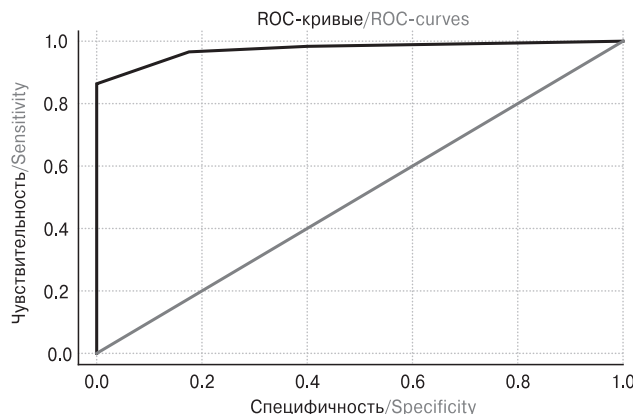


Рисунок 3. Прогноз вероятности для тяжелой формы ЦМВИ (группа 1)

Figure 3. Probability forecast for severe CMVI (group 1)

ЦМВИ демонстрирует, что продукция мембранного костимулирующего рецептора CD40⁺ у новорожденных статистически значимо выше при тяжелой, чем при средне-тяжелой форме ЦМВИ.

Таким образом, суммируя полученные данные, можно сделать вывод, что риск развития тяжелой формы ЦМВИ возникает, прежде всего, из-за нарушения экспрессии костимуляторных рецепторов на начальном этапе формирования адаптивного иммунного ответа.

Таблица 2. Таблица сопряженности

Table 2. Contingency table

Группы Groups	Классификация Classification		
	Предсказанные группы Predicted groups		
	1	2	Процент правильных предсказаний Percentage of correct predictions
1	52	8	86,7%
2	0	73	100,0%
Общая процентная доля Total percentage	39,1%	60,9%	94,0%

Таблица 3. Важность независимых переменных

Table 3. The importance of independent variables

Независимая переменная Independent variable	Нормализованная важность Normalized importance
CD3 ⁺ CD28 ⁻	100,0%
CD20	46,6%
CD20 ⁺ CD40 ⁺	12,0%
CD4	9,3%

Таблица 4. Информационная значимость диагностического теста прогноза развития тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции
 Table 4. The informational significance of the diagnostic test for predicting the development of a severe form of cytomegalovirus infection

Число больных, которых необходимо лечить (NNT) The number of patients to be treated	1,154
Абсолютный риск в основной группе (EER) Absolute risk in the main group	0,867
Разность рисков (RD) Risk difference	0,867
Чувствительность (Se) Sensitivity (Se)	100%
Специфичность (Sp) Specificity (Sp)	90,1%
Диагностическая точность теста (Ac) Diagnostic accuracy test (Ac)	94%
Шанс обнаружения фактора риска в основной группе Chance of finding a risk factor in the main group	6,500
Шанс обнаружения фактора риска в контрольной группе Chance of detecting a risk factor in the control group	0,000

Заключение

1. Выявлена в высшей степени достоверная взаимосвязь между развитием тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции и уровнем CD20, CD4, костимулирующих молекул CD3⁺CD28⁻, CD20⁺CD40⁺ в сыворотке крови у новорожденных.

2. Предложенный диагностический алгоритм можно использовать для прогноза тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных, что делает возможным своевременное начало специфической терапии.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Федулкина В.А., Крстич М. Основные межклеточные взаимодействия при активации Т-клеток в отторжении почечного трансплантата // Альманах клинической медицины. 2014. № 31. С. 76–82. [Vatazin A.V., Zul'karnaev A.B., Fedulkina V.A., Krstic M. Major intercellular interactions at the T cell activation in renal transplant rejection. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*, 2014, no. 31, pp. 76–82. (In Russ.)]
2. Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62, № 1. С. 10–18. [Karpova A.L., Narogan M.V., Karpov N.Yu. Congenital cytomegalovirus infection: diagnosis, treatment, and prevention. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Herald of Perinatology and Pediatrics*, 2017, vol. 62, no. 1, pp. 10–18. (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18
3. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным цитомегаловирусной инфекцией / Под ред. Ю.В. Лобзина. СПб.: ФГБУ НИИДИ ФМБА России, ЕАОИБ, АВИСПО, 2015. 31 с. [Clinical recommendations (treatment protocol) for the provision of medical care for children with cytomegalovirus infection / Ed. by Yu.V. Lobzin. *St. Petersburg: Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency of Russia, Euro-Asian Society for Infectious Diseases, St. Petersburg and Leningrad Region Infectious Diseases Physicians Association*, 2015. 31 p. (In Russ.)]
4. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии / Под ред. Д.О. Иванова. СПб.: Информ-Навигатор, 2016. 464 с. [Clinical recommendations (protocols) on neonatology / Ed. by D.O. Ivanov. *St. Petersburg: Inform-Navigator*, 2016. 464 p. (In Russ.)]
5. Кравченко Л.В. Роль нарушений активации Т-лимфоцитов у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией в случаях позднего обнаружения ДНК цитомегаловируса // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 2. С. 288–294. Kravchenko L.V. A role of impaired neonatal T cell activation upon late CMV detection. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 288–294. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-288-294
6. Кравченко Л.В., Левкович М.А. Механизмы иммуносупрессии при частых острых респираторно-вирусных инфекциях у детей, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 3, № 9. С. 34–38. [Kravchenko L.V., Levkovich M.A. Mechanisms of immunosuppression upon frequent acute viral respiratory infections in infants after neonatal cytomegalovirus infection. *VIČ-infekcia i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 34–38. (In Russ.)] doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-3-34-38
7. Кравченко Л.В., Левкович М.А., Пятикова М.В. Роль полиморфизма гена интерферон γ и интерферонпродукции в патогенезе инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа у детей раннего возраста // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т. 63, № 6. С. 357–361. [Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Pyatikova M.V. The role of polymorphism of the interferon gene γ and interferonoproduction in the pathogenesis of infection caused by herpes 6 type virus in children of early age. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2018, vol. 63, no. 6, pp. 357–361. (In Russ.)] doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-6-357-361
8. Сенников С.В., Куликова Е.В., Кнауэр Н.Ю., Хантакова Ю.Н. Молекулярно-клеточные механизмы, опосредуемые дендритными клетками, участвующие в индукции толерантности // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, № 4. С. 359–374. [Sennikov S.V., Kulikova E.V., Knauer N.Y., Khantakova Y.N. Molecular and cellular mechanisms mediated by

- dendritic cells involved in the induction of tolerance. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, vol. 19, no. 4, pp. 359–374. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-359-374
9. Сизякина Л.П., Харитоновна М.В. Характеристика В2-лимфоцитов у пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом суставной формы // Иммунология. 2017. Т. 38, № 4. С. 226–228. [Sizyakina L.P., Kharitonova M.V. Characteristics of B2 lymphocytes in patients with seropositive rheumatoid arthritis articular form. *Immunologiya = Immunologiya*, 2017, vol. 38, no. 4, pp. 226–228. (In Russ.)] doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-4-226-228
 10. Ярилин А.А. Иммунология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p. (In Russ.)]
 11. Berthelot J.M., Jamin C., Amrouche K. Regulatory B cells play a key role in immune system balance. *Joint Bone Spine*, 2013, vol. 80, no. 1, pp. 18–22. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.04.010
 12. Candando K.M., Lykken J.M., Tedder T.F. B10 cell regulation of health and disease. *Immunol. Rev.*, 2014, vol. 259, no. 1, pp. 259–272. doi: 10.1111/imr.12176

Автор:

Кравченко Л.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Author:

Kravchenko L.V., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Obstetrics and Pediatrics Research Institute, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Поступила в редакцию 10.07.2020
Принята к печати 27.03.2021

Received 10.07.2020
Accepted 27.03.2021