

**ФГБОУ ВО «СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

**ФГАОУ ВО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ)**

На правах рукописи

Хачирова Людмила Сергеевна

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ИММУННЫХ
НАРУШЕНИЙ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ**

диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Научный руководитель:
профессор, д.м.н. Л.Ю. Барычева

Ставрополь – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВРОЖДЕННЫЕ ОШИБКИ ИММУНИТЕТА: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА	14
1.1. Опыт создания регистров первичных иммунодефицитов и врожденных иммунорегуляторных расстройств в мире.....	14
1.2. Регистрация пациентов с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации.....	29
1.3. Значение мультиплексного анализа TREC и KREC для диагностики и мониторинга первичных иммунодефицитов и других расстройств иммунной системы.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ВРОЖДЕННЫХ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ В РЕГИСТРЕ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ.....	51
3.1 Эпидемиология первичных иммунодефицитов и врожденных расстройств иммунной регуляции у пациентов Ставропольского края.....	51
3.2 Ретроспективный анализ количества эксцизионных колец реаранжировки генов T- и В-клеточных рецепторов у умерших детей с фатальными инфекциями	70
3.3 Эффективность определения TREC и KREC в рутинной практике врача иммунолога-аллерголога.....	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	97
ВЫВОДЫ.....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	152

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой группу наследственных заболеваний, вызванных моногенными иммунными дефектами, предрасполагающими к развитию у пациентов серьезных инфекций, а также неинфекционных процессов, связанных с нарушением иммунной регуляции, лимфопролиферативных и аутоиммунных [129, 125, 140, 168, 211, 167, 174, 112].

Ведущие специалисты в области первичных иммунодефицитов считают, что эти заболевания часто остаются нераспознанными, отсроченная диагностика и лечение распространены во всем мире [179, 168, 228]. В связи с низкой настороженностью по отношению к врожденным иммунодефицитам в России, отмечаются неоправданно высокая инвалидизация и смертность больных ПИД [55, 17, 23, 35, 20], в то время, как своевременная диагностика и ранняя терапия предотвращают развитие тяжелых и необратимых изменений, позволяют существенно улучшить качество жизни и прогноз пациентов, изменить отношение к ПИД как к безнадежным и неизлечимым заболеваниям [230, 98, 225, 214, 227].

Распространенность первичных иммунодефицитов является одним из ключевых эпидемиологических показателей, поскольку позволяет прогнозировать частоту их возникновения и формировать оптимальную политику общественного здравоохранения в отношении их лечения и профилактики на региональном, национальном и международном уровнях [167, 178, 110].

Чрезвычайно важным на современном этапе является использование скрининговых маркеров, позволяющих верифицировать ПИД на этапах доклинического и раннего диагностического поиска [49, 41, 92, 5]. В течение последнего десятилетия в практику здравоохранения многих стран активно внедряется определение универсальных маркеров Т-клеточных иммунодефицитов – TREC (T-cell receptor excision circle) и В-клеточных –

KREC (kappa-deleting recombination excision circle) для скрининга ПИД [35, 131, 136, 158, 49, 78]. Доказана эффективность анализа TREC для верификации тяжелого комбинированного иммунодефицита [161, 87, 199], комбинированных ИДС без идентифицируемой молекулярной причины [155, 104, 152, 233, 154, 136], синдромов ДиДжорджи [158, 233], CHARGE [136, 155, 233], Неймегеновского повреждения [136, 155, 150], Луи-Бар [136, 155, 150], болезни Дауна [123, 136, 155, 233] и других Т-клеточных лимфопений [155].

Установлена эффективность определения KREC для диагностики врожденных агаммаглобулинемий [150, 134, 158]. Определение эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточного рецепторов в сухих пятнах крови на картах Gatchrie внедрено в программы неонатального скрининга 9 государств, в 13 странах запущены пилотные проекты [56]. В ряде исследований показана экономическая целесообразность неонатального скрининга ПИД [56, 143, 102, 204, 114, 67].

Несмотря на очевидную значимость проблемы и многочисленные данные по распространенности первичных иммунодефицитов в мире, в большинстве регионов России отсутствуют масштабные исследования по эпидемиологии ПИД. Не внедрено определение TREC и KREC в неонатальный скрининг и рутинную практику врачей-педиатров и иммунологов-аллергологов Российской Федерации.

Степень разработанности темы исследования. На основании национальных или континентальных регистров предполагаемая минимальная распространенность ПИД варьирует от 1,5 до 18,8 на 100 000 жителей, что во многом определяется уровнем развития медицины и социально-экономическими возможностями государства [109, 133, 167]. В Российской Федерации показатели существенно ниже и составляют 1,35 на 100 000 населения [55].

Этнические и географические различия могут существенно влиять на частоту и структуру ПИД, поэтому региональные эпидемиологические данные представляют значительный интерес [198, 170, 82]. Настоящее исследование является первой работой, посвященной эпидемиологии ПИД в Ставропольском крае. Подобные исследования отсутствуют также в Северо-Кавказском и Южном федеральных округах Российской Федерации.

Задержка в диагностике и лечении ПИД остается очевидной проблемой не только для развивающихся, но и для развитых стран мира [198, 170, 82]. По данным российского регистра ПИД, созданного в 2017 г. под эгидой НАЭПИД, медиана отсрочки диагноза в России составляет 27 месяцев [55]. В Ставропольском крае показатели распространенности ПИД и диагностической задержки не определены, что затрудняет формирование политики Министерства здравоохранения края в отношении этой категории больных.

Целесообразность определения эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов для неонатального скрининга первичных иммунодефицитов признана во всем мире [131, 136, 158, 78]. В отдельных регионах Российской Федерации (Московская и Свердловская области) проводились массовые исследования, свидетельствующие об эффективности определения TREC и KREC для неонатального скрининга и ретроспективного выявления ПИД как причины ранней детской смертности [49, 226, 13, 26, 7, 35, 43, 46]. Однако определение TREC и KREC в рутинной практике педиатров и иммунологов-аллергологов внедрено далеко не во всех регионах РФ.

Таким образом, раннее выявление первичных иммунодефицитов с помощью современных скрининговых методов, их регистрация, идентификация нозологических форм, знание эпидемиологических особенностей в регионе представляются чрезвычайно актуальными для своевременной терапии и улучшения качества жизни этих больных.

Цель исследования: характеристика эпидемиологической картины врожденных иммунных нарушений на основании ретроспективного исследования первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае за десятилетний период (2009-2019 гг).

Задачи исследования

1. Изучить распространенность, возрастные и гендерные особенности, структуру нозологических форм и частоту молекулярно-генетического подтверждения диагноза в регистре первичных иммунодефицитов Ставропольского края.

2. Определить сроки диагностической задержки у больных с врожденными иммунными нарушениями на примере Ставропольского края.

3. Установить частоту развития инфекций, онкологических заболеваний, а также клинических проявлений иммунной дисрегуляции у пациентов с первичными иммунодефицитами в регистре Ставропольского края.

4. Оценить объем иммунореконструктивной, генноинженерной, заместительной и профилактической антимикробной терапии у больных с врожденными иммунными нарушениями в Ставропольском крае.

5. Провести ретроспективный сравнительный анализ количества эксцизионных колец реаранжировки генов Т-клеточного рецептора (TREC) и рекомбинационных колец каппа-делеционного элемента (KREC) в сухих пятнах крови у умерших детей в зависимости от морфологии тимуса, степени доношенности, наличия врожденных пороков развития.

6. Оценить эффективность определения показателей эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов лимфоцитов для диагностики врожденных иммунных нарушений в рутинной практике врача аллерголога-иммунолога.

Научная новизна исследования

Впервые проведено эпидемиологическое исследование врожденных иммунных нарушений в Ставропольском крае. Установлена минимальная распространенность первичных иммунодефицитов, составившая 3,1:100 000 населения, что в 49 раз меньше ожидаемого. Впервые изучены возрастные и гендерные особенности в когорте живых пациентов, страдающих ПИД, выявлено преобладание детей (74,7%) и лиц мужского пола (1:2,03).

Впервые изучена структура нозологических форм ПИД в регистре СК. Показано, что наиболее распространенными являются дефекты гуморального звена (44,3%), второе место занимают комбинированные иммунные нарушения с синдромальными проявлениями (15,9%), третье – дефекты фагоцитоза (10,2%). Показано, что в когорте первичных иммунодефицитов Ставропольского края имеется 27 нозологических форм ПИД, молекулярно-генетический диагноз подтвержден у 38,6% больных.

Впервые определены сроки задержки в постановке диагноза ПИД у пациентов Ставропольского края, достигающие 2,9 года. Впервые изучен характер коморбидной патологии у пациентов в регистре СК, выявлено преобладание инфекций (73,9%). Признаки иммунной дисрегуляции составили 18,1%, рецидивирующие «холодные» отеки – 8%, онкологические заболевания – 4,5%. Впервые проведена оценка объема иммунореконструктивной, генноинженерной, заместительной и профилактической антимикробной терапии у пациентов в регистре СК, установлено количество случаев с летальным исходом – 6,8%.

Впервые проведено ретроспективное определение количества эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов в сухих пятнах крови в когорте умерших детей с фатальными инфекциями в СК. Установлено, что в 69,5% случаев определяется снижение количественных показателей TREC и/или KREC в сухих пятнах крови неонатального скрининга. У 11,6% умерших детей имеет место значительное снижение TREC и/или TREC до недетектируемых значений, что

подтверждается клиническими и патоморфологическими признаками врожденных ИДС.

Показано, что развитие акцидентальной инволюции тимуса не связано с показателями TREC и KREC у новорожденных. Выявлено, что снижение уровня TREC наблюдается у недоношенных детей со сроками гестации менее 28 недель, а также в группе пациентов с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов, желудочно-кишечного тракта, почек и мочевыделительных путей, болезнью Дауна.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В процессе выполнения диссертационного исследования был создан регистр первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае. Определение эпидемиологической картины врожденных иммунных нарушений имеет значение для формирования представления о распространенности этих редких заболеваний в Ставропольском крае, их возрастной и гендерной характеристике, структуре нозологических форм ПИД, возможностях молекулярно-генетического подтверждения диагноза.

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о гиподиагностике первичных ИДС в СК и существенной отсрочке в постановке диагноза, достигающей 2,9 года, что является теоретической базой для создания образовательных программ, способствующих формированию настороженности в отношении первичных иммунодефицитов с целью их ранней диагностики и маршрутизации пациентов в отделения иммунологического профиля федеральных учреждений.

Представленные в работе данные свидетельствуют о недостаточном объеме заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами у пациентов в регистре СК (73,9% от количества нуждающихся) и могут использоваться для планирования лечебных мероприятий Министерством здравоохранения СК в отношении этой категории больных.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что ретроспективное определение TREC и KREC в сухих пятнах неонатального скрининга позволяет идентифицировать нозологические синдромы отдельных ПИД как причины ранней детской смертности.

Выявленные в ходе исследования предварительные данные открывают дополнительные возможности для использования TREC и KREC в качестве дополнительных факторов неблагоприятного исхода у больных с тяжелыми инфекциями неонатального периода (неонатальный сепсис, менингит, пневмония), а также при назначении заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами у недоношенных детей и пациентов с врожденными пороками развития.

Представленные в работе сведения позволяют рекомендовать определение TREC и KREC методом мультиплексного анализа у детей с настораживающими признаками в качестве эффективного и недорогого метода для выявления первичных ИДС на ранних этапах диагностического поиска.

Результаты диссертационной работы свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований по изучению врожденных иммунных нарушений в СК и могут являться теоретической предпосылкой для формирования региональных и федеральных программ по внедрению скрининговой диагностики этих тяжелых заболеваний и их ранней терапии с целью увеличения выживаемости и улучшения качества жизни этих больных.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в дизайне ретроспективного когортного продольного обсервационного исследования и обзора случаев с применением клинических, инструментальных, микробиологических, биохимических, иммуноферментных, молекулярно-генетических и статистических методов.

Объект исследования – пациенты с врожденными иммунными нарушениями, зарегистрированные в реестре первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае и находившиеся на диспансерном учете у аллерголога-иммунолога в консультативной поликлинике краевой детской клинической больницы (ГБУЗ СК «КДКБ»), краевом клиническом консультативно-диагностическом центре (АНМО «СКККДЦ»), городской детской клинической больнице им. Г.К. Филиппского (ГБУЗ СК «ГДКБ»); новорожденные дети с поздним неонатальным сепсисом, рожденные в Ставропольском краевом клиническом перинатальном центре №1 (ГБУЗ СК «СККПЦ №1»), а также умершие дети с фатальными инфекциями, получавшие лечение в ГБУЗ СК «КДКБ», краевой клинической инфекционной больнице (ГБУЗ СК «КСКИБ»).

Предмет исследования: эпидемиологические показатели у пациентов с врожденными иммунными нарушениями (инцидентность, гендерно-возрастной состав, этническая принадлежность, структура нозологических форм, объем терапии, смертность); эксцизионные кольца реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов в сухих пятнах крови неонатального скрининга у умерших детей с фатальными инфекциями и у детей с настораживающими признаками первичных ИДС на этапе диагностического поиска.

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (протокол № 61 от 18.01.2017 г.). Клинико-инструментальное и лабораторное исследования детей выполнялось на базе ГБУЗ СК «КДКБ», АНМО «СКККДЦ», ГБУЗ СК «ГДКБ» (Ставрополь), ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (Москва).

Мультиплексный анализ TREC и KREC выполнялся на базе клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» (врач Гордукова М.А.) и в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ

«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (зав. отделением, к.м.н. Райкина Е.В.).

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Минимальная распространенность первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае составляет 3,1:100 000 населения. В регистре первичных иммунодефицитов СК преобладают дефекты гуморального звена (44,3%), второе место занимают комбинированные иммунные нарушения с синдромальными проявлениями (15,9%), третье – дефекты фагоцитоза (10,2%).

2. Инфекционные заболевания развиваются у 73,9% пациентов с ПИД, симптомы иммунной дисрегуляции – у 18,1%, онкологические заболевания – у 4,5%; наследственный ангиоотек диагностируется у 8%. Задержка в постановке диагноза ПИД составляет 2,9 (0; 51) года.

3. У 11,6% умерших детей с фатальными инфекциями при ретроспективном исследовании определяются молекулярно-генетические признаки врожденных ИДС, что подтверждается клиническими и патоморфологическими данными.

4. Определение TREC и KREC методом мультиплексного анализа у детей сстораживающими признаками первичных иммунодефицитов является эффективным методом и рекомендуется для выявления первичных ИДС на ранних этапах диагностического поиска.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационного исследования обоснована применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, достаточным объемом и репрезентативностью изученной выборки пациентов, использованием регламентированных клинических, лабораторных, молекулярно-генетических методов и адекватных методов статистической обработки полученных данных.

Представленные в диссертационном исследовании данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований, опубликованных в отечественной и зарубежной научной литературе.

Выводы и практические рекомендации хорошо аргументированы, сформулированы корректно и логически вытекают из результатов диссертационного исследования.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на: Северо-Кавказской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине детского возраста Северо-Кавказского федерального округа» (Ставрополь, 2018), международной научно-практической конференции «Медицина и фармакология: современный взгляд на изучение актуальных проблем» (Астрахань, 2018), 18th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) (Lisbon, 2018), межрегиональной научно-практической конференции педиатров, неонаталогов и детских реаниматологов «Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской реаниматологии» (Ставрополь, 2019), заседаниях кафедры иммунологии с курсом ДПО, кафедры детских инфекционных болезней, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» (2020 г.).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 13 работ, 5 из них опубликованы в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Практическое использование результатов исследования. Результаты работы внедрены в практику лечебной работы отделений ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского» (Ставрополь).

Результаты диссертационного исследования включены в лекционный курс образовательной программы подготовки кадров циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальностям «Аллергология-иммунология» ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет». Результаты настоящего исследования используются в учебном процессе на кафедре иммунологии с курсом ДПО, в лекционных курсах и на практических занятиях со студентами педиатрического и лечебного факультетов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 154 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных наблюдений – эпидемиологической характеристики пациентов с первичными иммунодефицитами и нарушениями иммунной регуляции, результатов мультиплексного анализа TREC и KREC у умерших детей и детей с настораживающими признаками ИДС, обсуждения полученных результатов; выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 17 рисунками. Список литературы содержит 234 источника, в том числе отечественных – 65, иностранных – 169.

Работа выполнена на кафедре иммунологии с курсом ДПО в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации – АААА-А17-117041910082-6) и кафедре клинической иммунологии и аллергологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВРОЖДЕННЫЕ ОШИБКИ ИММУНИТЕТА: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА

1.1. Опыт создания регистров первичных иммунодефицитов и врожденных иммунорегуляторных расстройств в мире

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой группу наследственных гетерогенных заболеваний, вызванных моногенными иммунными дефектами, которые предрасполагают к развитию у пациентов серьезных инфекций, а также неинфекционных процессов, связанных с нарушением иммунной регуляции, – лимфопролиферативных и аутоиммунных [129, 125, 140, 168, 211, 167, 174]. Число наследственных заболеваний и спектр клинических проявлений первичных иммунодефицитов с каждым годом увеличиваются [108]. Дети с ПИД обычно имеют плохое качество жизни, а многие из них умирают в младенчестве [179]. Ранняя диагностика и своевременное лечение существенно улучшают прогноз [177]. Пациенты с ПИД обычно нуждаются в междисциплинарной помощи в высокоспециализированных отделениях многопрофильных больниц или университетских клиник (UTH в Европе) [167].

Сегодня известно, как минимум, 354 наследственных дефекта, влияющих на количественные и/или функциональные характеристики тех или иных компонентов иммунной системы [129]. Распространенность ПИД, по общим оценкам, колеблется от 1,5 на 100000 до 8:100000 [206, 228, 113]. Несмотря на то, что большинство ПИД являются редкими заболеваниями (поражающими <1:2000 человек), их медицинское и социально-экономическое бремя очень велико [56, 143, 102, 204]. До настоящего времени специалистам из разных областей медицины не хватает знаний, касающихся ПИД. Отсроченная диагностика и лечение распространены во всем мире, что определяет высокую летальность у этой категории больных [179, 168, 228].

Одним из оптимальных способов для объективного накопления информации по орфанным заболеваниям является создание национальных регистров отдельных стран [133] и континентов. Регистр пациентов ПИД – это централизованная система сбора информации о больных с определенными нозологиями с регистрацией данных об их клиническом состоянии, лабораторном обследовании, верификации генетического диагноза, объеме терапии [16]. Реестры пациентов ПИД имеют чрезвычайно важное значение для практического здравоохранения. Они позволяют достичь оптимального размера выборки для эпидемиологических и клинических исследований [207], улучшить понимание патогенеза и клинических особенностей этих очень сложных заболеваний, обеспечить раннюю диагностику и лечение, существенно изменить прогноз [179, 228].

На основании многолетних исследований клинического сообщества, а также бесценных данных региональных, национальных и международных регистров предлагаются классификации ПИД, разрабатываются рекомендации по их диагностике и лечению [141]. Эту задачу взяла на себя группа экспертов Европейского общества иммунодефицитов (ESID), которая рекомендует клинические и лабораторные критерии диагностики ПИД [21, 133]. По мере расширения знаний о молекулярно-генетических основах отдельных нозологий рекомендации обновляются и являются важнейшим инструментом для клинических иммунологов и практикующих врачей разных специальностей [17, 129].

Существующая сегодня классификация ПИД выделяет 9 основных групп заболеваний: дефекты клеточного и гуморального иммунитета, комбинированные ПИД, ассоциированные с синдромальными проявлениями, преимущественно гуморальные дефекты, ПИД с иммунной дисрегуляцией, количественные и качественные дефекты фагоцитов, дефекты врожденного иммунитета, аутовоспалительные заболевания, дефекты системы комплемента, фенотипы ПИД, вызванные соматическими мутациями [17, 129].

Реестр Европейского общества иммунодефицитов (ESID) в настоящее время содержит информацию более, чем о 28 000 пациентов с врожденными дефектами иммунитета (IEI) [207, 21]. Обязательным условием включения пациента в реестр ESID является IEI, определяемый дефектом гена, включенного в классификацию болезней Международного союза иммунологических обществ, или проверяемый с применением клинических критериев [207]. Поскольку большее число пациентов, включая больных с общим варибельным иммунодефицитом (CVID), остаются без генетического диагноза, консенсус в отношении клинической классификации этих пациентов является обязательным [207].

Последние достижения в области молекулярно-генетических методов привели к улучшению ранней диагностики ПИД, в том числе пренатальной, индивидуализации терапевтических методов, снижению показателей заболеваемости и смертности, а также улучшению отдаленных исходов [83, 84, 108]. Следует отметить, что многие из новых генетических дефектов представлены аутосомно-рецессивными вариантами ПИД в регистрах стран Ближнего Востока, где распространены близкородственные браки [72, 81]. Формирование регистров ПИД оказало значительное влияние на наше понимание патогенеза ПИД, а также функции иммунной системы [72, 81, 178, 228].

Распространенность ПИД в мире является одним из ключевых эпидемиологических показателей, позволяющих формировать оптимальную политику общественного здравоохранения в отношении их лечения и профилактики на государственном и международном уровнях [167, 178, 110]. С помощью регистров удастся показать различия этнической и географической распространенности ПИД [228, 113], получить данные о клинических особенностях, задержке диагностики и вариантах лечения [110].

На основе национальных или континентальных регистров предполагаемая минимальная распространенность ПИД варьирует от 1,5 до 18,8 на 100 000 жителей [209, 133, 167]. Однако эпидемиологические данные

скудны и затруднены из-за недостаточной осведомленности, плохой диагностики и отсутствия координации между региональными и федеральными медицинскими центрами. Недостаточная отчетность в регистрах Европейских стран является частым явлением и приводит к недооценке распространенности этих серьезных заболеваний [167]. Нами осуществлен анализ реестров ПИД ряда Европейских, североамериканских, азиатских стран, а также стран Африки и Ближнего Востока.

Из 117 пациентов с ПИД, наблюдавшихся в Гонконге в течение 15 лет (1988-2003 гг.), пациентов мужского пола было 72, женского – 45 (соотношение 1,6:1) [177]. Верифицированы 6 категорий ПИД – преимущественно гуморальные (43%), преимущественно клеточные (19%), комбинированные клеточные и гуморальные (4%), фагоцитарные (15%), расстройства комплемента (3%) и другие (15%). Авторы отмечают меньшее количество случаев ТКИД (SCID) по сравнению с другими регистрами, что может быть связано с маленьким размером выборки, а также гиподиагностикой в связи с ранней смертью детей.

В спектре сопутствующей патологии преобладали инфекции, однако у 7 (6%) детей развились аутоиммунные заболевания, в том числе ювенильный идиопатический артрит (2), инсулинозависимый сахарный диабет (1), аутоиммунный гепатит (1), гемолитическая анемия/тромбоцитопения (1), болезнь Бехчета (1). Аллергические заболевания, требующие лечения, диагностированы у 23 (20%) больных, половина из которых имела дефицит подклассов IgG. В-клеточная лимфома развилась у трех пациентов, в том числе при синдромах Вискотта-Олдрича, Луи-Бар, общем вариабельном иммунодефиците. Средний возраст постановки диагноза у пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией составил 5,8 года, ХГБ – 1,2 года. Трансплантация костного мозга или гемопоэтических клеток выполнена в 16,2% случаев. В течение периода наблюдения умерло 13 (11,1%) пациентов, шесть детей – в результате фатальных инфекций, один – вследствие тяжелой бронхоэктатической болезни, четверо – из-за осложнений, связанных с

трансплантацией костного мозга, в том числе сепсиса и интерстициального пневмонита, один – в исходе реакции «трансплантат против хозяина», один – в результате лимфопролиферации, обусловленной EBV- инфекцией [177].

В обзоре Н. Zeng с соавторами (2013 г.) представлены результаты 12-летнего наблюдения (1999-2012 гг.) за 138 больными ПИД из Южного Китая (113 пациентов мужского пола, 25 – женского) [179]. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 10 мес. (диапазон от 2 до 159 мес.). Наиболее частыми в регистре были комбинированный иммунодефицит (32,6%) и недостаточность антител (40%). Реже встречались иммунная дисрегуляция (10,9%), дефекты фагоцитирующих клеток (11,6%), гипер-IgE-синдром (5,1%). Заболевание в среднем дебютировало после 5 месяцев жизни (в сроки от 2 дней до 119 мес.). Неблагоприятный семейный анамнез прослеживался в 14,5% случаев. В структуре заболеваний у детей регистрировались рецидивирующие инфекции (84%), в том числе верхних (84%) и нижних (68,8%) дыхательных путей, диарея (45,6%), артрит (5%), осложнение после вакцинации БЦЖ (3,6%) [179]. У 31,9% детей при объективном обследовании отмечалась сыпь, у 36,2% – абсцессы кожи, у 28,9% – кандидоз, у 30,4% – лимфаденопатия, у 33,3% – гепатомегалия, у 23,2% – спленомегалия. В 39,1% случаев верифицированы инфекции, обусловленные *Candida Albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, золотистым стафилококком, аденовирусом ЦМВ, ВПГ. Молекулярно-генетическое исследование выполнено у 39,1% пациентов, аномальный ген установлен в 17,4% случаев, идентифицированы 4 новые мутации. Летальный исход наступил у 22 (15,2%) пациентов, в том числе с тяжелым комбинированным ИДС (11), X-сцепленной агаммаглобулинемией (2), селективным дефицитом IgA (1), врожденным дефектом фагоцитирующих клеток (1), аутовоспалительным заболеванием (1). В качестве причин смерти отмечались легочное кровотечение (1), сепсис (1), респираторный дистресс-синдром (4), ДВС (2), полиорганная недостаточность (8). Еще 5 детей с ТКИД умерли вследствие прекращения лечения. При статистическом анализе у пациентов

с ТКИД по сравнению с ХЛА выявлен более ранний дебют (1,6 и 40,6 мес., $p<0,05$), высокие показатели смертности (35,5 и 5,5%, $p<0,05$).

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Корее, включило 152 пациента с ПИД в возрасте до 19 лет, которые наблюдались в период с 2001 по 2005 гг. [168]. Из числа зарегистрированных пациентов было 119 мальчиков, при этом соотношение лиц мужского и женского пола достигало 3,6:1. Доля гуморальных иммунодефицитов в регистре ПИД составила 53,3%, комбинированных иммунодефицитов – 13,2%, Т-клеточных ИДС – 4,6%, фагоцитарных – 28,9%. В структуре гуморальных ИДС диагностировались врожденная агаммаглобулинемия (13,8%), ОВИН (10,5%), Х-сцепленная агаммаглобулинемия (9,9%), селективный дефицит IgA (13,8%), дефицит подклассов IgG (2,6%), транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия (2,0%), не сцепленный с Х-хромосомой гипер-IgM-синдром (0,7%). Фагоцитарные расстройства были представлены преимущественно хронической гранулематозной болезнью. Все дефициты Т-клеточного звена иммунитета относились к синдрому ДиДжорджи. В состав комбинированных ИДС вошли SCID (2,6%), синдром Вискотта-Олдрича (3,9%), гипер-IgE-синдром (3,2%), Х-сцепленный гипер-IgM-синдром (2,6%). Первым проявлением ИДС чаще была пневмония. При дефиците антител инфекции дыхательных путей реализовались у 53,1% пациентов, гнойные средние отиты – у 11,1%. У 11,5% пациентов развилась бронхоэктатическая болезнь. При недостаточности Т-лимфоцитов первым клиническим симптомом чаще являлись судороги (71,4%), при дефектах фагоцитарного звена – гнойный лимфаденит (27,3%), перианальный абсцесс (22,7%), пневмония (15,9%). Отставание в физическом развитии и низкий рост имели место у 9,8% детей. Лимфома развилась у 4,3% детей, аутоиммунные заболевания – у 3,0%. У 66,6% детей с синдромом Вискотта-Олдрича процесс диагностирован до 1 года, наряду с классической триадой (экзема, тромбоцитопения, высокая восприимчивость к инфекции), у пациентов развивались тяжелая пневмония, инфекции кожи, гнойный лимфаденит. У 80% пациентов с гипер-IgE

синдромом формировалось пневмоцеле. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток была проведена у 3 пациентов, в том числе у двух – с синдромом Вискотта-Олдрича, у одного – с X-сцепленным SCID; 41,4% пациентов в качестве базисной терапии получали внутривенные иммуноглобулины. Профилактическая антибактериальная терапия назначалась пациентам с дефицитом Т-клеточного звена иммунитета и фагоцитарными нарушениями. Лечение препаратами IF γ и противогрибковыми средствами – пациентам с ХГБ. За период наблюдения умерло 9,8% детей, 5,2% – от пневмонии, 2,6% – от сепсиса, 2,0% – от кровотечений. Спектр ПИД был похож на спектр иммунодефицитов других азиатских стран. По сравнению с другими регистрами в Корее отмечалась более высокая частота фагоцитарных расстройств, вместо комбинированных ИДС.

Швейцарский национальный регистр первичных иммунодефицитов был создан в 2008 гг. [218]. В период с апреля 2008 по март 2014 года в Швейцарии было зарегистрировано 348 пациентов. Распространенность ПИД составила 4,2:100 000 населения. Распределение ПИД было сходно с Европейской когортой пациентов, наиболее распространенными были дефекты антител, составившие 217 (62,4%) больных, за которыми следовали дефициты фагоцитирующих клеток – 31 (9%). Преимущественно Т-клеточные иммунодефициты диагностировались в 6,6%, болезни иммунной дисрегуляции – в 2,4%, аутовоспалительные синдромы – в 3,4%, дефекты комплемента – в 4,6%, дефекты врожденного иммунитета – в 2%, неклассифицированные ИДС – в 8,3%. В структуре дефектов антителообразования на долю SCID приходилось 28,2% (45%), неклассифицированных гипоиммуноглобулинемий – 15,5% (25%). Среди фагоцитарных расстройств лидировала хроническая гранулематозная болезнь (87%). В большинстве случаев ПИД были диагностированы в детстве (55%), за исключением CVID, 87,5% из которых верифицированы в зрелом возрасте. Самая высокая диагностическая задержка зафиксирована для CVID, что

могло быть связано с относительно легкими симптомами в первые годы заболевания [218]. Относительно короткая диагностическая задержка отмечена для синдрома ДиДжорджи, при котором ИДС, как правило, сочетается с врожденными пороками развития, гипопаратиреозом и судорогами [218]. При SCID и CGD диагностическая задержка также была относительно короткой, вероятно, из-за раннего начала тяжелых рецидивирующих инфекций. По сравнению с национальными регистрами ПИД во Франции [109], Соединенном Королевстве [221] и Германии [211] диагностическая задержка CVID в Швейцарии была аналогична таковой во Франции (в среднем 6 лет), но выше, чем в Германии и Великобритании (4 и 5 лет соответственно). В швейцарском исследовании получена более короткая медиана диагностической задержки при ХГБ (0,75 года) по сравнению с 0,9 года во Франции, 1 годом в Великобритании и 1-2 годами в Германии. С 2008 по 2014 год 12 из 348 больных (3,5%) с ПИД получали лечение трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) и один (0,29%) – генной терапией; 31,9% пациентов получали заместительную терапию препаратами иммуноглобулинов, в том числе внутривенно (77,8%) и подкожно (22,2%). Восемь детей (3,2%) умерло.

Национальный регистр ПИД в Германии был создан в 2009 г., его основной целью была оценка эпидемиологии и клинических особенностей ПИД [211]. В исследование Gathmann В. с соавт., 2013 г. [211] вошло 1368 больных за период наблюдения 2004-2012 гг. Самую большую группу составили пациенты с дефицитом антител – 858 (62,7%), в спектре нозологических форм отмечались общий вариабельный ИДС (37,4%), изолированный дефицит подклассов IgG (5,5%), агаммаглобулинемия (5,3%) и гетерогенная группа других гипогаммаглобулинемий (6,4%). Частыми были хроническая гранулематозная болезнь (5,6%), синдром ДиДжорджи (3,9%) и атаксия-телеангиоэктазия (3,7%). У 54 (3,9%) пациентов констатирован недифференцированный ПИД. 44,8% пациентов были в возрасте моложе 18 лет. При оценке гендерного состава детей с ПИД

мальчиков оказалось в 2 раза больше, чем девочек. Среди пациентов в возрасте 18-29 лет мужчин было на 28% больше, в то время как в возрастной группе старше 30 лет женщин было на 15,7% больше. Диагностическая задержка отражала клиническое разнообразие ПИД, для хронической гранулематозной болезни показатели составили 1-2 года, агаммаглобулинемии – 1 год, синдрома ДиДжорджи – менее 1 года. Напротив, для CVID показатель оставался высоким, достигая 4-х лет, для атаксии-телеангиэктазии – 3-10,5 года. 47,8% пациентов получали заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами., 18,4% – профилактическую антибактериальную терапию; 7,2% больных получали бронходилататоры, 5,8% – глюкокортикоиды, 5% – иммунодепрессанты. В 6,4% (88) случаев была проведена иммунореконструкция с трансплантацией гемопоэтических клеток, преимущественно после 2000 г. К 2019 г. в национальный регистр Германии внесено уже 2453 пациента из 36 немецких PID-центров [212]. Распространенность ПИД в Германии составляет 2,72 на 100 000 жителей. Среди пациентов в возрасте от 1 до 25 лет отмечается преобладание мужчин. Средний возраст живых пациентов варьирует от 7 до 40 лет, в зависимости от нозологической формы ПИД. Пациенты с нарушением АТ являются преобладающей группой и составляют 57%. Генный дефект установлен у 36% пациентов. Семейные случаи отмечены в 21% случаев. Возраст появления симптомов варьирует от рождения до поздней зрелости (от 0 до 88 лет). Клинические симптомы включают инфекции (74%) и иммунопатологические проявления (22%). Установлено, что только при тяжелом комбинированном иммунодефиците (SCID) произошло снижение времени отсрочки диагноза за последнее десятилетие. 49% всех пациентов получали замену иммуноглобулина G (IgG) (70% - подкожно; 29% - внутривенно; 1% - неизвестно). У 300 (12,2%) пациентов осуществлена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), у 5 (0,2%) – генная терапия. В исследовании подчеркивается, что немецкий реестр PID-NET является ценным инструментом для врачей, исследователей,

фармацевтической промышленности, политиков и, в конечном счете, пациентов, для которых результаты приведут к более своевременной диагностике и лучшему лечению.

Французский национальный реестр первичных иммунодефицитов (CEREDIN) был создан в 2005 году и в настоящее время представляет собой общенациональную сеть отделений детской и взрослой медицины в университетских медицинских центрах. Являясь крупнейшим в мире национальным реестром ПИД, CEREDIN обеспечивает основу как для клинических и генетических исследований, так и для мероприятий, направленных на повышение осведомленности врачей о ПИД (особенно у взрослых). В 2010 г. в регистр входило 3083 пациента (в основном дети) с общей распространенностью 4,4 случая на 100 000 жителей. Наиболее частыми были гуморальные иммунодефициты, составившие 43%. Доля общих переменных иммунодефицитов (CVID) составила 14%, что было ниже, чем в национальных регистрах других развитых стран [149]. Распространенность первичных иммунодефицитов значительно варьировала в зависимости от географического района, что свидетельствовало о региональных различиях в лечении пациентов.

Распространенность ПИД во Франции в 2017 г. составила 8,0 на 100 000 жителей [167]. При этом Mahlaoui N. с соавторами было показано, что часть пациентов, с подтвержденным в ходе исследования диагнозом ПИД находилась под наблюдением врачей региональных клиник и не была внесена в национальный регистр CEREDIN [167]. Большинство из этих больных оказались старше 18 лет и в 85% случаев имели дефицит антител, что было предсказуемо в связи с распространенностью гипогаммаглобулинемий в структуре ПИД и относительно нетяжелой клинической картиной заболевания [167].

По состоянию на 7 сентября 2018 г. регистр пациентов ПИД во Франции включает 6602 пациента, в том числе общую переменную иммунную недостаточность (CVID) – 1509 (22,9%), гуморальные

иммунодефициты, исключая CVID, – 1755 (26,6%), тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID) – 403 (6,1%), комбинированный иммунодефицит (CID) – 1576 (23,9%), недостаточность врожденного иммунитета – 673 (10,2%), дефекты иммунной регуляции и гемофагоцитарный лимфогистицитоз – 619 (9,4%). Генетический диагноз подтвержден у 2859 пациентов, что составило 43,3% от общего числа и 84% от числа протестированных [111]. Генетическое исследование проводилось существенно чаще для пациентов с SCID, CID, недостаточностью врожденного иммунитета, аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом, гемофагоцитарным лимфогистицитозом, чем для больных с В-клеточными иммунодефицитами [111].

Регистр Европейского общества по иммунодефицитам (ESID) был сформирован в 2004 г. Целью регистра явился сбор данных о европейских пациентах с ПИД, а также их лечении с целью создания легкодоступной базы данных для использования врачами и исследователями. По состоянию на 25 июня 2014 г. в регистр было включено 19355 пациентов [113]. Дети младше 15 лет составили 2/3 этой когорты, 57% больных имели расстройства антител, в этой группе насчитывалось наибольшее количество взрослых пациентов. Данные о лечении были проанализированы только для 14000 пациентов, 6476 (46,3%) из которых получали лечение препаратами иммуноглобулинов, в том числе внутривенными (65,5%) и подкожными (34,5%). В исследовании показана разница между распространенностью ПИД между Европейскими странами. Так, во Франции частота встречаемости ПИД составила 6,058 на 100 тыс. населения, Показатели были существенно выше, чем в Швейцарии (4,157 на 100 тыс.) или в Германии (2,105 на 100 тыс.), что связано с существованием во Франции достаточно эффективной системы документирования [113].

Иранский национальный регистр первичных иммунодефицитов (IPIDR) был организован в 1999 г. и к 2002 г. уже насчитывал 440 пациентов с ПИД [178], в структуре которых регистрировались гипогаммаглобулинемии

(45,9%), фагоцитарные нарушения (29%), нарушения Т-клеточного звена иммунитета (24,3%), недостатки системы комплемента (0,68%) [178].

В течение трех последующих десятилетий в иранском регистре зарегистрировано 930 пациентов (573 мужчины и 357 женщин). Наиболее распространенным был дефицит антител (38,4%), за которым следовали врожденные дефекты фагоцитирующих клеток (28,3%), синдромальные ИДС (17,7%), комбинированные иммунодефициты (11%), дефицит системы комплемента (2,4%) и болезни иммунной дисрегуляции (2,3%) [110].

В 2014 г. сообщено о 751 новом пациенте в регистре IPIDR из 14 медицинских центров Ирана (455 мужчин и 276 женщин). Наиболее распространенной категорией ПИД по-прежнему оставались дефициты антител (32,3%). На долю комбинированных ИДС приходилось 22,3%, врожденных дефектов фагоцитоза – 17,4%, синдромальных иммунодефицитов – 17,2%, аутовоспалительных расстройств – 5,2%, нарушений иммунной регуляции – 2,6%, дефектов врожденного иммунитета – 1,6%, дефицита комплемента – 1,4% [176]. В структуре нозологических форм лидировал комбинированный иммунодефицит (21,1%), часто диагностировались также общий переменный иммунодефицит (14,9%), гипер-IgE синдром (7,7%), селективный дефицит IgA (7,5%) [176].

В 2019 г. представлены данные о 1395 пациентах (824 мужчины и 571 женщина), диагностированных в период с марта 2013 по март 2018 г. [84]. В связи с ростом осведомленности врачей и улучшением диагностических возможностей предполагаемая заболеваемость за 5-летний период составила 0,21 случая на 1000 родов [84]. Совокупная заболеваемость ПИД в Иране за последние 10 лет составила около 81 случая на 1 000 000 жителей. Среди вновь диагностированных пациентов наиболее распространенной группой ПИД были аутовоспалительные расстройства (31,4%), за ними следовали дефекты антителообразования (22,2%), синдромальные комбинированные ПИД (18,6%), дефекты врожденного иммунитета (8,7%), нарушения фагоцитоза (8,4%), несиндромальные комбинированные ИДС (5,9%),

заболевания иммунной дисрегуляции (2,6%), недифференцированные ПИД (2,3%). Медиана задержки диагноза составила 10 месяцев с колебаниями от 0 до 9,5 лет. У 66,9% пациентов диагноз был верифицирован в течение года, в течение 2-х лет – у 75,2%. Задержка диагноза более 5 лет отмечена лишь в 10,9% случаев. Самая большая диагностическая задержка наблюдалась у пациентов с дефицитом комплемента (в среднем 10,3 года).

При анализе 3065 пациентов, включенных в иранский национальный регистр, семейные случаи ПИД отмечены в 60,1% случаев, близкородственный брак – в 20,9%. Показатели кровного родства регистрировались в 94,7% семей при дефектах иммунной регуляции и только в 40,3% – при дефиците комплемента. Диагноз генетически был подтвержден у 33,0% пациентов. Показатели смертности составили 17,2%.

Доля дефектов антителообразования в Иране оказалась ниже, чем в регистрах Европейских стран. Это явление наблюдается во многих странах Восточного региона и Азии [175]. Реже встречалась и аномалия ДиДжорджи, являющаяся одной из самых распространенных в регистрах западных стран [112]. Более частыми были ИДС, связанные с мутациями генов MEFV и ATM, имеющие аутосомно-рецессивный тип наследования, вероятно, вследствие высокого уровня кровного родства у генетически обследованных пациентов [175].

В известном сетевом регистре ПИД Фонда Джеффри Моделла в 2018 г. зарегистрировано 102 097 пациентов из 86 стран на шести континентах [112]. На долю гуморальных иммунодефицитов приходится почти половина диагностированных в мире пациентов. Наиболее распространенным ПИД является дефицит IgA, за которым следуют общий переменный иммунодефицит и аномалия ДиДжорджи [112].

Фонд иммунодефицита (IDF) США учредил один из первых реестров пациентов по первичным иммунодефицитным заболеваниям (PIDD) в 1992 году. В 2008 году регистр был преобразован в электронный формат, и появилась возможность анализировать данные с использованием

стандартизированной системы. Эти усилия стимулировали расширение регистров для сбора пациентов с ПИД на всех континентах [205, 146, 135, 100, 145, 178]. Сбор клинических и лабораторных данных о пациентах с этими редкими расстройствами, вероятно, станет экономически эффективным подходом для определения наилучших стратегий лечения [228]. В крупнейшей национальной базе ИДС в США USIDNET зарегистрировано 6584 пациента [228]. В структуре заболеваний лидируют дефекты антителообразования (31,8%), хроническая гранулематозная болезнь (8%), дефекты тимуса (аномалия Ди Джорджи – 7,8%). Генетический диагноз установлен у 36,5% пациентов в основном с мутациями в X-хромосоме, включая гены ВТК, СУВВ и [228].

На основе обновленного доклада Латиноамериканского общества иммунодефицитов регистр LASID содержит 6646 пациентов с ПИД из 15 стран с повышенной частотой дефицита антител по сравнению с другими регистрами (62,9%). Показано, что дефекты в ВТК, 22q11.2 и СУВВ являются основной формой генетической патологии, выявляемой при ПИД [138].

Чрезвычайно важное значение имеют регистры ПИД в странах Ближнего Востока и Северной Африки (MENA), что связано с высоким уровнем кровного родства и увеличением распространенности ПИД с аутосомно-рецессивным характером наследования. В обзоре Al-Mousa H., Al-Saud B. [72] (2017 г.) осуществлен анализ эпидемиологических данных, полученных из национальных регистров Марокко [106], Туниса [186], Израиля [213], Кувейта [69], Ирана [176], Египта [162], Турции [216], Саудовской Аравии [173], Катара [99] и Омана [172]. В исследование было включено 4918 пациентов.

Регистры из стран MENA показали высокую распространенность ПИД по сравнению с остальным миром [135, 209, 221, 146, 211, 95]. Общая распространенность ПИД варьировала от 0,81 до 30,5 на 100 000 жителей. Более 80% пациентов были диагностированы в педиатрической популяции.

Средний возраст появления симптомов колебался в возрасте до 2-х лет, за исключением Турции, где он составил 4,08 лет [216], что связано с преобладанием гуморальных иммунодефицитов (70%) в турецком регистре в сравнении с регистрами других стран MENA. Семейные случаи регистрировались в диапазоне от 17,2% в Иране, до 61% в Саудовской Аравии [173]. Комбинированные иммунодефициты были преобладающей категорией среди пациентов с ПИД в Саудовской Аравии [173], Кувейте [69], Иране [176], Египте [162], Израиле [213], Тунисе [186] и Марокко [106]. Наиболее распространенным фенотипом SCID был вариант T-B-NK+, который выявлялся в 90% случаев SCID в Саудовской Аравии, в 87% – в Кувейте и в 50% – в Египете. Дефицит антител был доминирующим типом ПИД среди пациентов, зарегистрированных в Турции [216], где близкородственные браки менее распространены. Врожденные дефекты фагоцитирующих клеток чаще встречались в Омане [172] и Тунисе [186], в то время как аутовоспалительные расстройства – в Турции [216] и Египте [162]. Чрезвычайная клиническая, фенотипическая и генетическая гетерогенность многих пациентов с ПИД представляет значительные диагностические проблемы для врачей в регионе MENA [72].

Эффективные программы лечения пациентов с ПИД существуют в Израиле. В Саудовской Аравии при лечении пациентов с ПИД осуществляется в среднем 35-40 трансплантаций гемопоэтических клеток в год [115]. В Иране за последние 10 лет проведено более 50 HSCT для пациентов с ПИД. В Иордании ежегодно трансплантируется 8-10 пациентов [116]. За последние 8 лет в центре трансплантации костного мозга в Тунисе было проведено 28 HSCT [186]. Однако во многих странах MENA доступ к заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами и HSCT весьма ограничен или недоступен [72].

1.2. Регистрация пациентов с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации

С 1982 по 1991 г. наблюдение пациентов с ПИД в СССР осуществлялось в НИИ иммунологии МЗ РФ, первый регистр содержал сведения о 372 пациентах с 18 нозологическими формами [16]. После развала СССР вплоть до 1996 г. сведения о больных первичными иммунодефицитами в России регистрировались в НИИ иммунологии МЗ РФ, однако с 1996 г. эта работа была прекращена. С марта 2000 г. регистрация пациентов возобновлена на базе двух учреждений – отделения клинической иммунологии РДКБ и НИИ детской гематологии МЗ РФ [16]. К январю 2005 г. было зарегистрировано 458 пациентов с 32 нозологическими формами, в том числе 397 детей, 63 взрослых.

В 2008 г. представлены данные, полученные в Институте иммунологии Минздравсоцразвития РФ при обследовании 576 детей с 19 нозологическими формами первичных ИДС, в клинической картине больных преобладала неадекватная восприимчивость к инфекции [64]. Злокачественные новообразования регистрировались у 5% пациентов, аутоиммунные осложнения – у 50% [33, 65].

Сегодня вся информация о национальных регистрах ПИД представлена в мировой компьютерной сети, что позволяет интегрировать клинические, лабораторные, молекулярно-генетические сведения о первичных иммунодефицитах, создавать международные базы данных о пациентах с ПИД [208]. Российский компьютеризированный национальный регистр ПИДС был создан в 2017 г. под эгидой НАЭПИД (национальная ассоциация экспертов по первичным иммунодефицитам) и в настоящее время содержит сведения о 2385 пациентах [55]. Распространенность ПИДС по данным регистра составляет 1,35: 100 000 населения, что существенно меньше, чем в странах Европы [109, 111, 113, 167, 149, 211, 212, 218, 221]. К педиатрической когорте относится 70% зарегистрированных больных. У 27% больных верифицированы дефекты антителообразования, у 20% –

синдромальные ИДС, у 12% – аутовоспалительные заболевания, у 10% – недостаточность системы комплемента, у 8% – количественные и качественные дефекты фагоцитирующих клеток, у 7% – ПИД с иммунной дисрегуляцией, у 7% – недифференцированные ПИД, у 1% – дефекты врожденного иммунитета [55]. На момент исследования (июль 2019 г.) 6% пациентов, большая часть из которых (81,3%) – дети, умерло. У 79% умерших детей в возрасте до 5 лет верифицирован ТКИН. Медина задержки диагноза составила 27 месяцев, в том числе 5 месяцев для ТКИН, 9 месяцев – для синдрома Вискотта-Олдрича, 35 месяцев – для ХЛА, 20 месяцев – для хронического гранулематоза, 33 месяца – для синдрома Неймегеновского повреждения [55]. Заместительную терапию препаратами внутривенных иммуноглобулинов получают 44,7% пациента, профилактическую противомикробную – 37,7%, патогенетическую таргетную и антицитокиновую – 6,4%. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток проведена 257 пациентам, 113 детей на момент обработки информации (январь 2019 г.) нуждаются в ТГСК.

На сегодняшний день в литературе имеются сведения о пациентах из региональных регистров ПИД в Ростовской [48], Смоленской [50], Свердловской [42, 14], Самарской [15, 24], Челябинской [38, 37], Липецкой [57], Тульской [10], Иркутской [4] областях, Пермском крае [51], городе Москве [40], республике Татарстан [47]. В 90-е годы, одним из первых в РФ, был создан Южно-Уральский регистр ПИД [38, 37], который позволил динамически наблюдать за пациентами с иммунодефицитами [37]. В спектре нозологических форм регистрировались антительные дефекты (35,7%), нарушения фагоцитирующих клеток (28,6%), синдромальные иммунодефициты (35,7%) [22]. Авторами установлено, что в дебюте Х-сцепленной агаммаглобулинемии чаще развивались бронхолегочные инфекции, а при ОВИН – пиогенные инфекции ЛОР-органов (гнойные отиты, гаймориты, менингиты). Показано, что у 4 из 5 пациентов с ХГБ

наблюдались генерализованные формы туберкулеза. Отмечено, что течение синдрома Вискотта-Олдрича зависело от характера мутации гена WAS.

Региональный регистр первичных иммунодефицитов Свердловской области только в период с 2010 по 2016 г. увеличился со 163 до 433 пациентов [54]. На долю взрослых в 2010 г. приходилось 43 больных, в 2016 г. – уже 147. По данным, представленным в публикации 2008 г., гуморальные иммунодефициты диагностировались в 68,9% случаев, ТКИД – в 5,9%, синдромальные ИДС – в 10,4%, дефекты системы фагоцитоза – в 7,4%, нарушения иммунной регуляции – в 3,0%, системы комплемента – в 2,2% [42]. Структура регистра ПИД среди взрослого населения характеризовалась преобладанием дефектов антителообразования – 81,2 % [14, 11]. Хорошо дифференцируемые синдромы с иммунодефицитом составили 1,8%, болезни иммунной дисрегуляции – 0,9%, врожденные дефекты фагоцитов – 3,6%, дефекты комплемента – 10,7% [14, 52]. Ежегодно регистр первичных иммунодефицитов Свердловской области пополняется на 20-70 человек [54]. При этом большое количество пациентов с ПИД остаются не диагностированными, что означает безвозвратную потерю времени для назначения адекватного лечения, способствует наступлению неблагоприятных исходов и инвалидизации больных [53, 54].

До создания регистра ПИД в Ростовской области было зарегистрировано только 11 больных с первичными ИДС. В 2013 г. этот список включил уже 165 пациентов, среди которых доминировали пациенты с дефектом синтеза АТ (95%). Селективный дефицит IgA составил 43%, транзиторная гипогаммаглобулинемия – 30%, Х-сцепленная агаммаглобулинемия – 11%, общая переменная иммунная недостаточность – 16% [48]. У 50% пациентов с Х-сцепленной агаммаглобулинемией заболевание манифестировало до 1 года, у 50% – в возрасте до 2-х и 9-ти лет. Средний возраст верификации диагноза составил 9 лет, задержка постановки диагноза – 4 года. У 80% с ОВИН клинические проявления появились в возрасте 10-20 лет, у 10% – в возрасте до 10 лет, у 10% – в возрасте 30-40 лет.

Заболевание диагностировано в среднем в 35 лет, а сроки диагностической задержки составили 19 лет [48]. У 90% пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией и у 100% – с ОВИН в клинической картине преобладают инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей, гнойные инфекции кожи и подкожной клетчатки развиваются у 28 и 38% соответственно. У 38% детей с агаммаглобулинемией развился менингоэнцефалит, у 12% – остеомиелит и сепсис. В 12% случаев при ОВИН отмечался цитопенический синдром. Половина пациентов с ОВИН в Ростовской области не получает заместительную терапию препаратами внутривенных иммуноглобулинов [48].

Среди 12 пациентов Смоленской области, зарегистрированных в 2012 г. в 49,9% случаев выявлялись дефекты антителообразования, в том числе X-сцепленная агаммаглобулинемия (8,3%), селективный дефицит IgA (8,3%), младенческая агаммаглобулинемия (8,3%), ОВИН (24,9%) [50]. На долю комбинированных ИДС приходилось 33,2%, синдромальных – 8,3%, врожденных дефектов фагоцитоза – 8,3%. Первые клинические симптомы манифестировали в среднем в $0,82 \pm 0,41$ г., в то время как верификация диагноза приходилась на возраст $5,91 \pm 1,82$ г. Отсроченная диагностика в среднем на 5-6 лет способствовала развитию серьезных инфекций, инвалидизации детей и ухудшению клинического прогноза [50].

В структуре первичных иммунодефицитов в Самарской области (29 больных) преобладали дефекты гуморального звена (62,1%). Комбинированные иммунодефициты составили 13,8%, дефекты преимущественно клеточного звена иммунитета и системы фагоцитирующих клеток – по 6,9%, недифференцированные ПИД – 10,3% [24]. Клинические проявления заболевания начались в раннем детстве (в среднем в 1,6 г.). Возраст верификации диагноза составили 11,1 года, а длительность задержки установления диагноза – 9,6 года. У 67% пациентов в дебюте заболевания развивались инфекции бронхолегочной системы, у 31% – инфекции другой локализации (менингит, энцефалит, энтероколит, парапроктит), у 7% –

сепсис. В 14% случаев процесс манифестировал с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой [24, 31]. Авторы констатировали частоту клинических синдромов у пациентов регионального регистра, соответствовавших настораживающим признакам ПИД. Отставание в росте и наборе массы тела отмечено у 54% детей, рецидивирующие абсцессы кожи, подкожной клетчатки, внутренних органов – у 46%, повторные эпизоды тяжелой генерализованной инфекции – у 46%, более 2-х пневмоний в год – у 28%, повторные отиты и синуситы – у 31%, рецидивирующий кандидоз – у 31%, семейные случаи ПИД – у 10%. В 59% случаев имели место признаки лимфопролиферативного синдрома, гепатоспленомегалия.

В 2014 г. коллективом авторов представлены результаты открытого проспективного наблюдения за 94 больными ПИД в период с 1990 по 2012 г., проживающими в Пермском крае, 63 из которых страдали селективным дефицитом IgA, 31 – более тяжелыми формами ПИДС [51]. Распространенность первичных ИДС составила 0,35 на 10 000 населения. В спектре заболеваний доминировали гуморальные иммунодефициты (77%), реже регистрировались комбинированные ИДС (21%) и дефекты фагоцитирующих клеток (2%). Наиболее распространенными формами ПИД оказались SDIgA, хронический кожно-слизистый кандидоз, X-сцепленная агаммаглобулинемия. Особенностью регистра Пермского края явилось существенное преобладание лиц женского пола [51]. Молекулярно-генетические исследования выполнены только у 9,4% больных. Аллергические заболевания развились у 20% пациентов с ПИД, аутоиммунные – у 10%, опухоли – у 2%. Летальность среди пациентов с ПИД за 22 года катамнеза составила 11%, инвалидизация – 27%, а при тяжелых ПИД, исключая пациентов с SDIgA, – 35,5 и 96% соответственно. Причиной летальных исходов у 33% умерших была постмортальная диагностика, у 25% – развитие некурабельных осложнений основного заболевания, в том числе печеночной недостаточности при хроническом кожно-слизистом кандидозе, и лейкоза у девочки с синдромом Неймегеновского повреждения. У 2 детей с

Х-сцепленной агаммаглобулинемией причиной смерти стала нерегулярная заместительная терапия. Ребенок с синдромом Вискотта-Олдрича погиб от сепсиса. Трансплантированный пациент с рано диагностированной ТКИН погиб в связи с развитием РТПХ после трансплантации аллогенного костного мозга. Различия, видимо, объясняются разными условиями формирования регистров и диагностическими возможностями, неодинаковой распространенностью патологического гена в популяции, а также разницей в методологических подходах к диагностике аутоиммунных процессов.

В Москве в 2012 г. наблюдалось 147 больных с диагнозом ПИД, включавшего 14 нозологических форм [40]. Более половины составили пациенты с дефектами гуморального иммунитета, в том числе с ОВИН (41,5%), Х-сцепленной агаммаглобулинемией (14,3%), селективным дефицитом IgA (7,5%), дефицитом субклассов IgG (2,0%). Наследственный ангионевротический отек верифицирован в 12,9% случаев, хроническая гранулематозная болезнь – в 4,8%, синдромальные ИДС (атаксия-телеангиэктазия, синдром Вискотта-Олдрича, Неймегеновского повреждения) – в 8,2%, ТКИД – в 1,4%, преимущественно клеточные ИДС (синдромы ДиДжорджи, Гуда) – в 1,4% [40].

Регистрация клинических случаев ПИД в республике Татарстан началась с 1996 г. В соответствии с данными 2008 г. выявлено 56 детей, верифицировано 16 нозологических форм [47]. Распространенность ПИД составила 1:15000. Большая часть детей имела дефекты антителообразования (37%) и комбинированные ИДС (30%), реже встречались дефекты фагоцитоза (14%), другие иммунодефициты (19%). Соотношение больных мужского и женского пола составило 5:1, что связано с преобладанием Х-сцепленных ИДС в регистре ПИД республики Татарстан, таких как Х-сцепленная агаммаглобулинемия, Х-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь, Х-сцепленная ТКИН, синдром Вискотта-Олдрича, Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром [47].

1.3. Значение мультиплексного анализа TREC и KREC для диагностики и мониторинга первичных иммунодефицитов и других расстройств иммунной системы

Эра активного исследования первичных иммунодефицитов стартовала в 50-60-е годы прошлого столетия, когда педиатры и иммунологи стали сообщать о случаях опасных для жизни инфекций у детей раннего возраста, таких как кожно-слизистый кандидоз, пневмококковая пневмония или рецидивирующие стафилококковые абсцессы [73]; были описаны первые варианты ПИД [68, 141].

В 70-х годах расширившееся понимание парадигмы функции Т-и В-лимфоцитов, фагоцитирующих клеток привело к открытию патогенетических механизмов отдельных ПИД [73], включая механизмы снижения активности NADPH-оксидазы у пациентов с ХГБ или открытия гигантских гранул при синдроме Чедиака-Хигаши [73]. В течение последующих 40 лет совместные усилия генетиков и иммунологов позволили идентифицировать генетическую основу заболеваний при многих ПИД [73] и предложить радикальные методы лечения, такие как внутривенное введение иммуноглобулинов [130], трансплантация стволовых клеток [122] и генная терапия.

Совершенствование генетических методов исследования ознаменовало революцию в изучении ПИД [73]. В течение 30 лет генетика ПИД исследовалась с помощью секвенирования ДНК методом Сенгера [73, 111]. Секвенирование нового поколения NGS и WGS, появившееся в 2011 году, облегчило выявление ранее не известных генетических повреждений [111, 210, 164]. Методы NGS включили секвенирование целого экзона (WES), которое можно использовать для обнаружения мутаций в генах, кодирующих белки и РНК, и секвенирование WGS – для комплексного секвенирования всего генома, включая интроны [111, 210, 164].

Однако до недавнего времени было невозможно выявлять детей с ПИД до появления клинических симптомов и серьезных осложнений –

инфекционных, аутоиммунных, лимфопролиферативных, приводящих к фатальному исходу [13, 49, 226]. С 2008 г. в мире были инициированы пилотные проекты по неонатальному скринингу на врожденные иммунодефициты.

Целью скрининга новорожденных является раннее выявление генетически обусловленных дефектов, быстрое лечение которых существенно снижает смертность и формирование необратимых последствий для здоровья ребенка [88, 230, 182]. Одним из таких заболеваний, которое недавно было добавлено в списки NBS по всему миру, является тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) [136, 230]. ТКИД охватывает гетерогенную группу генетических нарушений, проявляющихся повышенной восприимчивостью к опасным для жизни оппортунистическим инфекциям, и характеризуется остановкой созревания Т-лимфоцитов, вариабельными изменениями в дифференцировке В-лимфоцитов и естественных киллеров [214], раннее выявление и лечение которых оптимизируют выживаемость [147, 98, 214, 183].

Было показано, что дети с диагностированной ТКИД, получившие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в первые 3,5 месяца жизни, имели высокие показатели выживаемости [147, 98, 214, 183, 227]. Это наблюдение сделало ТКИД привлекательной целью для неонатального скрининга во многих странах мира [67, 182]. Количественная оценка TREC была признана наиболее полезным и недорогим высокопроизводительным анализом для скрининга новорожденных на ТКИД [161, 182, 87, 199]. Жизнь ребенка может быть спасена при условии, что ТКИД диагностируется до развития серьезных инфекций [230, 98, 225, 214, 227].

Многопрофильное исследование, проведенное Консорциумом по лечению первичного иммунодефицита, показало, что младенцы, не прошедшие скрининговое обследование до появления симптомов, имели 58% выживаемость по сравнению с 85% выживаемостью у младенцев, протестированных при рождении [121]. Популяционный скрининг признан

единственным средством выявления ТКИД до развития инфекций, так как более 80% детей не имеют отягощенного наследственного анамнеза [75, 182]. Скрининг на ТКИД представляет особую ценность в тех регионах, где существует относительно высокая частота близкородственных браков [234, 128, 155, 197, 141, 189], и показатели могут существенно превышать уровень западных стран, составляющий 1:58 000 [155, 197, 193].

ТКИД может быть диагностирован у новорожденного путем количественного определения фрагмента Т-клеточного рецептора (TREC) на сухих пятнах крови, полученных с Гатри-карты [231]. Ранее было показано, что определение TREC является высокочувствительным и специфичным маркером для оценки Т-клеточного звена иммунитета [80].

Известно, что TREC образуется во время дифференцировки Т-лимфоцитов на этапе реаранжировки генов TCR, что необходимо для формирования антигенраспознающего репертуара Т-лимфоцитов [90, 8]. При перестройке генов Т-клеточного рецептора происходит сближение случайных генетических сегментов, удаленных друг от друга, с формированием зрелых генов на основе предсуществующих сегментов – V (вариабельного), D (формирующего разнообразие) и J (соединительного) [61, 165]. При этом рекомбиназы расщепляют ДНК и вырезают находящийся между сегментами генетический материал с формированием функционального экзона V(D)J и вычленением сигнального сегмента V-D RSS, замыкающегося в кольцо [28, 41, 45, 166], которое не удаляется из клетки, а хранится в эписомах [28, 41, 45, 166].

TREC присутствуют в 70% созревающих тимоцитов, экспрессирующих $\alpha\beta$ -TCR на конечном этапе дифференцировки [28, 41, 45, 166]. При делении Т-лимфоцитов TREC не реплицируется и переходит в одну из дочерних клеток, [72], что позволяет использовать ее в качестве маркера дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов [201]. Количество копий TREC измеряется с помощью количественной реакции ПЦР и отражает число наивных Т-лимфоцитов – недавних эмигрантов из тимуса [119].

Нормальное производство TREC начинается в начале эмбрионального развития, ориентировочно на 13 неделе беременности, и постепенно увеличивается в течение всей беременности, достигая существенного уровня при рождении [224]. У здоровых новорожденных выявляется примерно 1 TREC на 10 Т-лимфоцитов, что свидетельствует о высоком количестве наивных Т-лимфоцитов, у детей более старшего возраста и взрослых определяется около 1 TREC на 100 или 1000 Т-лимфоцитов, что обусловлено увеличением Т-клеточной популяции в результате митоза [119, 149, 155].

Позже этот метод был описан для анализа κ-делеционных кругов эксцизии (KREC), позволяющих идентифицировать пациентов с Х-сцепленной агаммаглобулинемией (XLA) [136, 158]. Ранняя верификация Х-сцепленной агаммаглобулинемии весьма желательна, поскольку повышенная частота хронических заболеваний легких у этих пациентов обусловлена задержкой диагностики и является одним из наиболее значимых факторов для неблагоприятного прогноза и ухудшения качества жизни [149, 134, 158].

Впервые определение TREC было использовано в 1988 г. для оценки возрастных изменений функции тимуса и степени иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных [80]. В 2005 г. К. Chan и J.M. Puck предложили определение TREC методом ПЦР в режиме реального времени для массового выявления тяжелого комбинированного иммунодефицита [79]. Впоследствии анализ TREC был оптимизирован, и в 2008 году в Висконсине было проведено первое пилотное исследование скрининга ТКИД, выполненное Jack Routes and James Verbsky [196]. В 2008 г. успешно трансплантирован первый ребенок с ТКИД, выявленный при скрининге новорожденных. В 2009 г. проведен скрининг в Массачусетсе, Луизиане и Нью-Йорке, в 2010 г. – Калифорнии, Техасе и Пенсильвании [96]. В 2009 г. ТКИД был добавлен в перечень заболеваний, рекомендованных для неонатального скрининга в США [136, 155]. В настоящее время в обследование новорожденных на ТКИД вовлечены все 50 штатов США [142, 132], в том числе округ Колумбия, Пуэрто-Рико и индейский народ навахо, что в общей сложности

составило 3 968 667 (100%) новорожденных в 2018 г. В Канаде обязательный скрининг новорожденных проводится в провинции Онтарио [189, 193].

Во многих государствах-членах ЕС выполняются национальные или региональные пилотные исследования по скринингу новорожденных, включая США [155], Норвегию [131], Швецию [158, 149], Испанию [181], Нидерланды [131], Францию [103], Италию [200], Японию [119]. В ходе пилотного исследования, выполненного в Великобритании, был осуществлен ретроспективный анализ 5000 анонимных пациентов и 18 детей с подтвержденным SCID [190]. Предполагаемый положительный результат варьировал от 0,04 до 1,0% среди протестированных образцов, что было сопоставимо с процентом положительных результатов в Висконсине (0,02%), Массачусетсе (0,02%), Нью-Йорке (0,16%), Калифорнии (0,01%), Пуэрто-Рико (0,03%), Луизиане (0,03%), среди народа навахо (0,08%) [190].

Пилотное исследование, выполненное в Израиле, позволило ретроспективно выявить семь израильских пациентов с ТКИД [160], что послужило основанием для добавления ТКИД в национальную программу неонатального скрининга с 1 октября 2015 г. [195]. В результате тестирования новорожденных, проведенного в США, распространенность ТКИД составила 1,72:100 000 рождений среди населения в целом [155]. Аналогичная заболеваемость (~ 1,69: 100 000) была представлена в недавно опубликованном метаанализе, включившем 13 исследований [227].

В течение первого года работы неонатального скрининга в Израиле частота ТКИД составила 4,25: 100 000 рождений (95% ДИ 1,835–8,377), что соответствует высокой распространенности в регионе, наблюдаемой ранее в исследовании Broides A. et al. [128, 86], и может быть связано с распространенностью близкородственных браков среди пациентов арабско-мусульманского происхождения. Высокий уровень аутосомно-рецессивного SCID в Израиле контрастирует с преобладающей частотой Х-сцепленного SCID (общий дефицит γ -цепи) в большинстве стран мира и явно связан с

высоким уровнем кровных браков и основополагающих генетических эффектов [107].

Более высокая частота некоторых типов SCID отмечена и в других этнических группах. Например, ТКИД, связанный с дефицитом АДА, в сомалийской популяции имеет частоту ~ 1 на 5000 [76]. Мутации гена *Artemis* у американцев навахо определяются с частотой 1 на 2000 [194]. Высокая частота мутаций *RAG1*, *RAG2*, *ADA*, *IL7R*, *CD3* и мутантные аллели *ZAP70* были отмечены в популяциях амишей и меннонитов, [163, 189].

6881 ребенок был проанализирован в Бразилии, в 3-х случаях диагностирован ТКИД, в 4-х – X-сцепленная агаммаглобулинемия [153]. В Тайване скринингу с использованием TREC был подвергнут 106391 новорожденный, выявлено 5 пациентов со SCID и пять случаев микроделеции 22q11.2. [127]. Частота SCID оценивалась как 1: 53 196 [127].

Проект DEPISTREC был разработан для изучения клинической и экономической эффективности общего скрининга SCID во Франции. Обследованию были подвергнуты около 200 000 детей. Полученные результаты свидетельствовали о том, что анализ TREC является специфичным и чувствительным методом для скрининга SCID.

В апреле 2018 г. начато пилотное исследование в Нидерландах со скринингом новорожденных в 3-х провинциях и оценкой целесообразности включения тестирования на SCID в программу NBS в Голландии [131].

При исследовании 8 718 образцов, собранных в Саудовской Аравии, выявлено 16 пациентов с низким количеством TREC. В трех образцах подтверждены аутосомно-рецессивные мутации в *AK2*, *JAK3* и *MTHFD1*, в 2-х – синдром делеции 22q11.2. В настоящем исследовании представлены доказательства высокой частоты SCID среди саудовской популяции, составившей 1/2906 живорожденных [117], а также предложен эффективный метод скрининга новорожденных, который может быть реализован как часть программы неонатального скрининга (NBS).

В исследовании Stephan Borte с соавторами (2012 г.), выполненном в Каролинском медицинском институте, изучено 2560 анонимных карт скрининга новорожденных и 49 архивных карт Гатри пациентов с установленным диагнозом ПИД [149]. Одновременное измерение количества копий TREC и KREC в образцах карточек Гатри позволило идентифицировать пациентов со SCID, X-сцепленной агаммаглобулинемией, атаксией-телеангиэктазией и синдромом Неймегеновского повреждения и сделать вывод об эффективности скрининга новорожденных на наличие синдромов врожденного иммунодефицита, характеризующихся отсутствием Т или В-клеток [149].

В 2013-2015 гг. в рамках пилотной программы в Стокгольмском округе Швеции проведено первое крупномасштабное исследование с одновременным определением TREC и KREC, охватившее 58 834 ребенка. Среди 64 новорожденных с низкими показателями у 3-х пациентов верифицирован первичный иммунодефицит, в том числе Artemis-SCID, атаксия-телеангиэктазия и неклассифицированная лимфопения/гипо-гаммаглобулинемия [158]. У 24 новорожденных низкие показатели были связаны с недоношенностью, 13 детей были рождены от матерей, получавших иммунодепрессанты во время беременности – азатиоприн (9), меркаптопурин (1), азатиоприн и такролимус (1). У 2-х детей с синдромом ДиДжорджи и у 43 с синдромом Дауна были зарегистрированы низкие уровни TREC. В 29 случаях не установлено явной причины сниженных показателей, однако уровни TREC и KREC нормализовались со временем.

Ретроспективное обследование 13 пациентов с различными вариантами SCID, выполненное в Канаде с использованием архивных Гатри-карт, свидетельствовало о том, что определение TREC позволяет идентифицировать Т-отрицательный SCID и Т-отрицательный ПИД. Для выявления других вариантов SCID обследование новорожденных должно включать дополнительный целенаправленный скрининг этнических мутаций [189].

Скрининг признан экономически выгодным во Франции [199] и других странах мира [56, 143, 102, 204, 114, 67].

Идентификация детей со SCID является основной целью программ скрининга новорожденных на основе TREC. Однако стало очевидным, что количество TREC и KREC у новорожденных может быть снижено не только при ТКИД, но и при других ПИД, несмотря на то, что степень Т-клеточной лимфопении не соответствует классическим критериям тяжелого комбинированного иммунодефицита [89, 151, 159]. С помощью TREC-анализа удастся идентифицировать примерно $\frac{1}{2}$ пациентов с атаксией-телеангиэктазией и синдромом Вискотта-Олдрича [149, 155, 136]. Кроме того, уровень TREC уменьшается и при лимфопениях другого происхождения, включая инфекции, опухоли, аутоиммунные или аутовоспалительные заболевания [155, 181, 154, 27, 13, 226].

Низкие уровни TREC были обнаружены у детей с синдромом делеции 22q (ДиДжорджи) ассоциацией CHARGE (глазная колобома, пороки сердца, атрезия хоан, аномалии уха, мочеполовой системы), а также у пациентов с трисомией 21 хромосомы [158, 119, 196, 233, 154, 182, 136], что предрасполагает к опасным для жизни инфекциям в связи с дефицитом Т-лимфоцитов.

Вероятность верификации синдрома ДиДжорджи при NBS варьирует в зависимости от срезов TREC и Т-клеток, установленных каждой программой скрининга. Например, в программе NBS штата Калифорния и других штатов, в которых значимый Т-клеточный дефицит определяется как <1500 Т-лф/мкл, при скрининге идентифицируется около 5% детей с делецией 22q, имеющих наименьшее количество Т-лимфоцитов [136].

В проспективных пилотных исследованиях с использованием TREC было выявлено много пациентов с ТКИД без идентифицируемой молекулярной причины, которые нуждались в клинической характеристике и долгосрочном наблюдении [104, 152, 155, 137].

В известном исследовании Kwan A. с соавт. (2014 г.), из 411 детей с Т-клеточной лимфопенией, не ассоциированной с ТКИД, 136 (33%) имели врожденные синдромы, связанные с нарушением Т-лимфоцитов, в том числе синдром ДиДжорджи (57%), болезнь Дауна (15%), Луи-Бар (3%), Эдвардса (3%), CHARGE (2%) и другие редкие синдромы [155]. В структуре 117 (28%) случаев вторичных Т-клеточных дефектов диагностировались пороки сердца – 30 (26%), множественные врожденные аномалии – 23 (20%), сосудистая мальформация (13%), пороки ЖКТ, включая гастрошизис и атрезии (13%), лейкоemia новорожденного (4%) и неизвестная причина (26%). Недоношенные дети составили 29 (7%). На долю детей, имеющих стойкую Т-клеточную лимфопению и иммунную дисфункцию с невыясненной молекулярно-генетической причиной (CID) приходилось 12 (3%) [155].

Функции Т- и В-лимфоцитов у этих детей со временем могли нормализоваться. Однако их динамическое обследование и наблюдение считаются чрезвычайно важным для иммунологии и клинической медицины, поскольку предоставляют возможность идентифицировать генетические дефекты развития Т-лимфоцитов, не известные ранее [136, 155]. Младенцам с низким уровнем TREC по любой причине рекомендуется дальнейшее наблюдение у клинического иммунолога до тех пор, пока количество Т-лимфоцитов не нормализуется. При этом мероприятия, предупреждающие развитие инфекций, могут включать профилактическую антибактериальную терапию, инфузии препаратов иммуноглобулинов, отвод от вакцинации живыми вакцинами, меры предосторожности при переливании крови [154, 182, 136, 185, 192]. Детям, у которых уровень Т-лимфоцитов не восстанавливается, может потребоваться ТГСК [154, 182, 136].

Низкие показатели TREC определяются у недоношенных детей, родившихся до 30 недель беременности с массой тела менее 1500 г. Количество Т-лимфоцитов обычно нормализуется с течением времени [155].

В ряде исследований установлены значимые корреляции между уровнями TREC и количеством иммунокомпетентных клеток – TREC/CD3, TREC/CD4 [229, 147, 226], что, вероятно, связано с тем, что TREC являются прямым маркером выхода Т-лимфоцитов из тимуса [184]. В исследовании Korsunskiy I. с соавторами отмечена также корреляция между KREC и количеством CD19-лимфоцитов [226].

В работе российских исследователей представлены результаты неонатального скрининга у 17 476 новорожденных детей, выполненного в рамках пилотного проекта в период с 1 ноября 2017 по 30 сентября 2018 г. [49]. Группа больных с вероятным первичным иммунодефицитом составила 0,09%, группа пациентов с первичным иммунодефицитом – 0,017%, что может служить основанием для внедрения мультиплексного анализа TREC и KREC в сухих пятнах крови на Guthrie-картах неонатального скрининга для раннего выявления ПИД в Российской Федерации [49].

Установлено, что уровень TREC может снижаться при пороках развития ЖКТ, аномалиях сердца и сосудов, а также неонатальной лейкемии [154, 182, 136, 155, 181, 77, 202, 180].

Резюмируя изложенное, следует отметить, что в каждой стране есть свои соображения относительно включения ТКИД в панели неонатального скрининга. Однако учитывая распространенность комбинированных и гуморальных ПИД, тяжелый, нередко фатальный, характер заболевания, эффективность ранней иммунореконструктивной и заместительной терапии, простоту и дешевизну лабораторного определения эксцизионных колец реаранжировки генов

Т- и В-клеточных рецепторов, ПИД являются идеальными кандидатами для включения в систему неонатального скрининга как в Российской Федерации [13, 56, 49, 226], так и в большинстве стран мира [143, 102, 204, 114, 67].

Глава 2. Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование проводилось на кафедре иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «СтГМУ» в рамках кафедральной темы НИР «Актуальные аспекты патогенеза, клиники, диагностики и лечения иммунопатологических заболеваний».

На первом этапе исследования осуществлена эпидемиологическая характеристика первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае. Для создания регистра в 35 районных и городских округах Ставропольского края была собрана информация обо всех пациентах с ПИД, установленных в течение 10 лет (2009-2019 гг.).

Сбор информации на территории СК проводился среди детей и взрослых с диагностированным ПИД, включая генетически не верифицированные на момент регистрации пациента формы. Регистрация больных с врожденными ошибками иммунитета осуществлялась на кафедре иммунологии с курсом ДПО СтГМУ, где был создан локальный регистр ПИД Ставропольского края. В 2018-2019 г. сведения о пациентах ПИД СК были интегрированы в электронный регистр РФ [55]. Диагноз ПИД устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Европейского общества иммунодефицитов (ESID) [133].

Скрининговые тесты верификации ПИД на этапе диагностического поиска включали определение эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов методом TREC и KREC в клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» (Москва), лаборатории ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва), клинический и биохимический анализы крови, определение сывороточных иммуноглобулинов, уровня общего комплемента, С3, С4 – компонентов комплемента, тест восстановления нитросинего тетразолия (NBT-тест), иммунофенотипирование с помощью проточной цитометрии в отделении лабораторной диагностики АНМО «СККДЦ» (Ставрополь).

Большинство пациентов, внесенных в регистр (65,9%), прошли обследование на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва), ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (Москва). В последующем их диспансерное наблюдение осуществлялось в аллергокабинете консультативной поликлиники ГБУЗ СК «СККБ» (Ставрополь) и в кабинете аллергологии и иммунологии консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ СК «КДКБ» (Ставрополь).

Молекулярно-генетическое исследование осуществлялось на этапе уточнения диагноза во время госпитализации пациентов в федеральные центры в лаборатории молекулярной биологии «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» методом прямого секвенирования кодирующих областей генов по Сенгеру или полногеномного секвенирования NGS (панель иммунологическая).

Материалом для создания регистра были выписки из историй болезни пациентов ГБУЗ СК «КДКБ», ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского» (Ставрополь), «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» (Москва), отделения клинической иммунологии ФГБОУ СПбГМУ Минздрава России (Санкт-Петербург), Детской больницы г. Цюриха (Children's Hospital Zurich), а также карты диспансерного наблюдения, медицинские карты ребенка (ф.0260), медицинские карты стационарного больного. Обязательным условием включения в регистр было подписание пациентом или его законным представителем информированного согласия.

Регистр первичных иммунодефицитов представляет собой электронную базу данных, содержащих унифицированную информацию о пациентах с ПИД. Для систематизации данных реестр содержит полный

встроенный перечень диагнозов и генов в соответствии с международной классификацией IUIS [129].

Константная часть регистра содержит анкетные данные, переменная – информацию о диагнозе, основных клинических проявлениях, возрасте появления первых симптомов и верификации диагноза, иммунологических нарушениях на момент установления диагноза, терапии, при наличии – информацию об установленных генетических дефектах.

При анализе данных осуществляли оценку распространенности групп врожденных иммунных нарушений в соответствии с классификацией Международного союза иммунологических сообществ – IUIS [21, 133], а также отдельных нозологических форм ПИД с учетом результатов их молекулярно-генетического подтверждения. Проводили изучение гендерного состава пациентов, возраста появления первых симптомов, а также времени, затраченного на постановку диагноза. Сроки задержки диагноза вычисляли как разницу между датой манифестации заболевания и датой верификации диагноза. По данным медицинской документации и результатам диспансерного наблюдения проводили учет инфекционных осложнений и коморбидной патологии у пациентов, а также объема получаемой терапии.

На втором этапе исследования был проведен ретроспективный анализ сухих пятен крови на картах неонатального скрининга 49 умерших детей за период с 2013 по 2017 гг.

Кровь была взята на фильтровальные карты 903 Wallac Russia CE Card (GE Healthcare Bio-Sciences Corp, USA) для осуществления неонатального скрининга новорожденных. Guthrie-карты хранились в лаборатории неонатального скрининга ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр». Для исследования были отобраны сухие пятна крови детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями, подтвержденными в клиническом и патоморфологическом диагнозе в качестве основной причины летального исхода. При клинической и патоморфологической оценках умерших детей использован архивный материал ГБУЗ СК «КДКБ», ГБУЗ СК

«КСКИБ» (Ставрополь), а также прозекутуры краевой клинической больницы (ГБУЗ СК «СККБ», Ставрополь) и кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет».

Исследование эксцизионных колец реаранжировки генов Т-клеточного рецептора и рекомбинационных колец каппа-делеционного элемента проводилось в клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» (врач Гордукова М.А.) Количество TREC и KREC определялось методом количественной ПЦР в режиме реального времени [41].

Экстракция ДНК из сухих пятен крови для проведения количественной ПЦР выполнялась с помощью набора «ДНК-сорб-В» (Амплисенс, Россия) («АмплиПрайм Рибо-преп»). Мультиплексная ПЦР-РВ в режиме реального времени осуществлялась в амплификаторах CFX96 (“Bio-Rad”, USA), Rotor-Gene 3000 (Corbett Research, Австралия) и ABI 7500 (Applied Biosystems, США) с помощью отечественной мультиплексной тест-системы T&V Test, разработанной в ИХБФМ СО РАН (Новосибирск) и Новосибирском государственном университете совместно с ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» (Москва) [41].

В ходе определения TREC и KREC 6 детей были исключены из исследования в связи с плохой амплификацией ДНК. В результате проанализированы данные 43 умерших детей (27 мальчиков и 16 девочек).

Для каждого образца анализ выполнялся в 3-х повторах, для построения калибровочных кривых использовались калибраторы с концентрацией 10^7 , 10^5 , $5 \cdot 10^3$ копий/мл. Количество копий ДНК в анализируемых образцах рассчитывалось с помощью калибровочных кривых, используя программное обеспечение (Bio-Rad CFX Manager (Bio-rad, США) или соответствующего амплификатора. Для удобства работы клинического иммунолога рассчитывали долю TREC (KREC) или наивных Т- и В- клеток, суррогатными маркерами которых они и являются, среди клеток

лейкоцитарного ряда (на 10^5 лейкоцитов) по формуле: TREC (KREC)= (кол-во TREC (KREC) в 1 мл / количество альбумина в 1 мл)* 200 [41].

Для определения эффективности метода эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов как скринингового теста для практикующего иммунолога в работе проведен анализ результатов TREC и KREC у 15 пациентов с нарастающими признаками врожденных ИДС. 7 детей были отобраны врачом-иммунологом на этапе диагностического поиска среди больных, госпитализированных в ГБУЗ СК «КДКБ» (Ставрополь), 8 детей с поздним неонатальным сепсисом обследованы врачом-неонатологом в рамках пилотного проекта на базе ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1».

Исследование TREC и KREC проводилось на базе клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» (Москва). Иммунофенотипирование клеток крови осуществляли в отделении клинической лабораторной диагностики АНМО «СКККДЦ» (врач клинической лабораторной диагностики Душина Л.В.).

Содержание лейкоцитов, лимфоцитов и субпопуляций лимфоцитов определяли методом одноплатформенной технологии гетерогенного гейтирования по панлейкоцитарному маркеру CD45⁺ и показателям светорассеивания с применением калибровочных частиц Flow-Count Fluorospheres фирмы Beckman Coulter, США.

Количество субпопуляций лимфоцитов оценивали на лазерном проточном цитометре Cytomicx FC 500 фирмы Beckman Coulter, США с помощью одно- и двухпараметрических реагентов линии IQTest: CD19-PC5, HLA-DR-PC5, CD3-FITC/CD4-PE, CD8-PC5, CD3-FITC/CD (16+56)-PE, CD45-ECD фирмы Beckman Coulter, США

Определение сывороточных IgA, IgG, IgM осуществляли с помощью реагентов фирмы Beckman Coulter, США, методом иммунотурбидиметрии на автоматическом биохимическом анализаторе AU 680 500 фирмы Beckman Coulter, США.

Для оценки кислородзависимой метаболической активности нейтрофилов крови проводили НСТ-тест в модификации А.Н. Маянского и М.Е. Вискмана (1979). Фагоцитарную активность нейтрофилов крови исследовали с помощью тест-системы (частицы латекса) (Фрейдлин И.С., 1986).

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Primer of Biostat 4,0», «Attestat 10.5.1.», Statistica 7.0 for Windows. Количественные значения представляли в виде: медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха (Me (Q1-Q)) или медианы (минимальное; максимальное значение). Статистическую значимость различий качественных признаков оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки межгрупповых различий количественных признаков применяли однофакторный дисперсионный анализ, критерии Крускала-Уоллиса, Ньюмена-Кейлса, Данна. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ВРОЖДЕННЫХ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ В РЕГИСТРЕ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

3.1. Эпидемиология первичных иммунодефицитов и врожденных расстройств иммунной регуляции у пациентов Ставропольского края

В период с 2009 г. по июль 2019 г в Ставропольском крае зарегистрировано 88 пациентов с врожденными ошибками иммунитета. На момент анализа (июль 2019 г.) живы 79 (87,4%) пациентов, 6 (6,8%) умерли, 3 (3,4%) потеряны для наблюдения, и их жизненный статус невозможно оценить.

Минимальная распространенность ПИД была рассчитана как 3,1:100000 (1:31764) населения. Соотношение пациентов женского и мужского пола: 1:2,03 (29:59).

Демография. В когорте живых пациентов с ПИД в СК на момент исследования преобладают дети – 59 (74,7%), что совпадает с данными, представленными в регистре РФ, – 1677 (70,3%) (рис. 1).

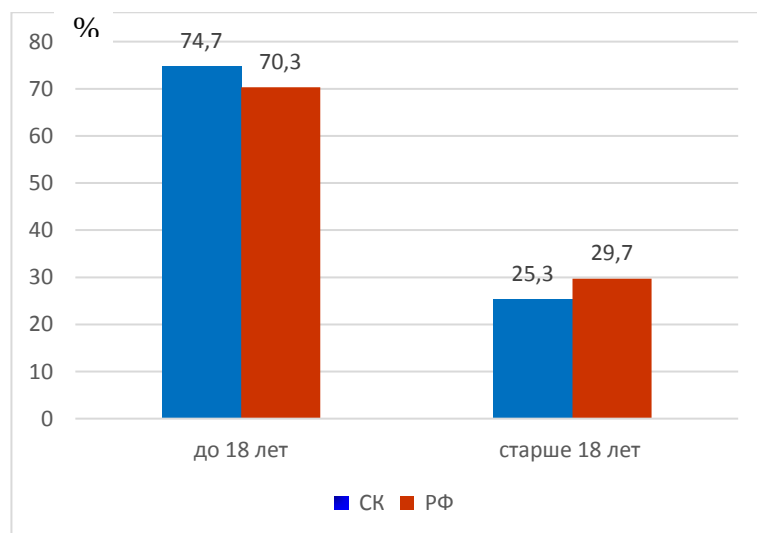


Рисунок 1 - Демографическая характеристика живых пациентов ПИД в регистре Ставропольского края (n=79) (июнь 2019 г.)

На долю детей первого года жизни приходится 1 (1,3%) пациент, от года до 5 лет – 11 (13,9%), от 5 до 10 лет – 26 (32,9%), от 10 до 18 лет – 21 (26,6%). В группу взрослых пациентов входит 20 (25,3%) человек.

Медиана возраста пациентов регистра СК составляет 10 (5,4; 17) лет. Самому младшему пациенту на момент анализа оказалось 3 месяца, самому старшему – 74 года. Восемь больных в группе взрослых (40%) – повзрослевшие пациенты, диагноз которым был поставлен еще в детстве.

Медиана возраста педиатрической когорты регистра – 7 (5; 11,2) лет, самому младшему пациенту – 3 месяца, самому старшему – 17 лет 10 мес. Медиана возраста взрослых пациентов – 26 (20,7; 42,5) лет, самому младшему пациенту – 18 лет, самому старшему – 74 года.

Регистрация больных с врожденными иммунными нарушениями в СК инициирована в 2009 года, в 2015 г. на кафедре иммунологии СтГМУ был создан локальный регистр ПИД Ставропольского края.

Большая часть пациентов (65,9%), внесенных в регистр, прошли обследование на базе на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (Москва), где верифицирован диагноз ПИД. В 2018 г. сведения о пациентах с первичными иммунодефицитами в СК были интегрированы в электронный регистр РФ.

Следует отметить существенное увеличение количества зарегистрированных пациентов в 2018-2019 г., благодаря совместным усилиям всех регионов России по работе с электронным регистром ПИД РФ, созданным в 2017 г. по инициативе Национальной Ассоциации экспертов в области ПИД (НАЭПИД) (рис. 2).

Так, прирост в 2017 г. составил 16 пациентов, в 2018 г. – 20, в 2019 г. – 14 больных.

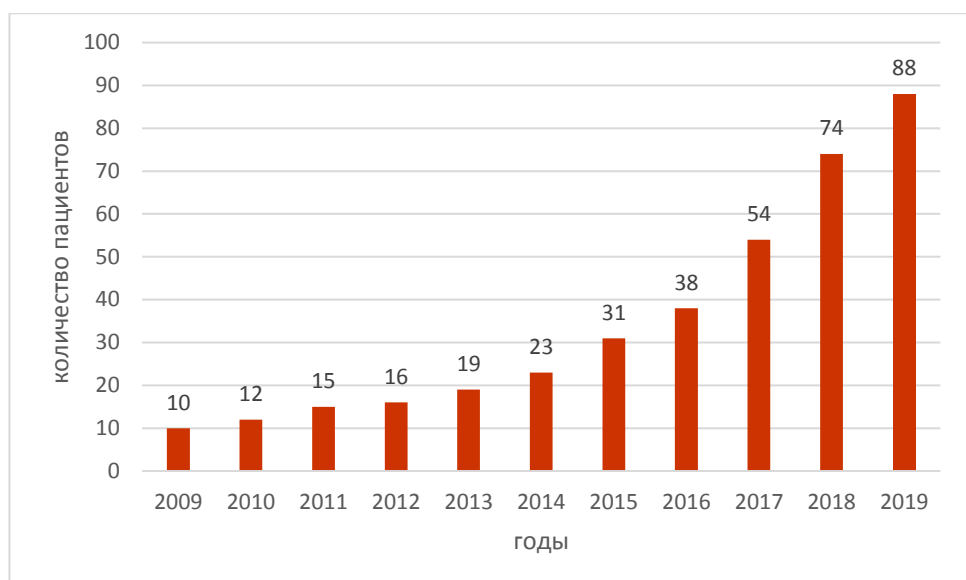


Рисунок 2 – Регистрация пациентов с ПИД в СК с 2009 по 2019 гг.

Основные группы ПИД в регистре СК представлены 27-ю нозологическими формами (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение первичных иммунодефицитов в когортах детей и взрослых в регистре СК (июль 2019 г.)

группа по МСИО	категория ПИД	Всего (n=88)	Живые пациенты с известным жизненным статусом (n=79)	
			< 18 лет (n=59)	≥18 лет (n=20)
I	Дефекты клеточного и гуморального звеньев иммунитета (SCID/CID)	6	4	
	T-B+SCID	2	1	
	T-B-SCID	3	2	
	Комбинированный ИДС неуточненный (CID)	1	1	
II	Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромальными проявлениями	14	10	
	Синдром Вискотта-Олдрича (Wiskott-Aldrich)	3	3	
	Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия)	7	4	
	Синдром Неймегеновского повреждения (Nijmegen)	1	-	
	Гипер IgE-синдром (HIES)	1	1	
	Ангидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом (EPIDA-ID)	1	1	
	Синдром ДиДжорджи	1	1	

III	Преимущественно гуморальные дефекты	39	26	12
	X-сцепленная агаммаглобулинемия (XLA)	1	1	
	Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН)	4	-	4
	Гипер IgM-синдром неуточненный	3	2	
	Дефицит изолированного подкласса IgG	1	1	
	Недифференцированная гипоиммуноглобулинемия	2	-	2
	Селективный дефицит IgA (SDIgA)	28	22	6
IV	ПИД с иммунной дисрегуляцией	4	3	
	1. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз с гипопигментацией (FHL):			
	Синдром Грисцелли 2-го типа (Griscelli)	1	1	
	Синдром Германского-Пудлака 4 типа (Hermansky-Pudlak)	1	1	
	2. Аутоиммунные состояния с или без лимфопролиферации:			
	APCED (APS-1)	1	-	
V	3. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром неуточненный	1	1	
	Количественные и качественные дефекты фагоцитов	9	8	
	Врожденные нейтропении:			
	Дефицит эластазы (SCN1)	1	1	
	Циклическая нейтропения (болезнь Костмана)	1	-	
	Дефекты адгезии лейкоцитов:			
VI	Синдром Швахмана-Даймонда (Schwachman-Diamond)	1	1	
	Дефекты респираторного взрыва:			
	X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь	5	5	
	Аутосомно-рецессивная хроническая гранулематозная болезнь	1	1	
	Дефекты врожденного иммунитета	-		
VII	Аутовоспалительные заболевания	7	6	1
	Дефекты инфламмасом:			
	Семейная средиземноморская лихорадка	3	3	
	Синдром CINCA (хронический инфантильный неврологический кожно-суставной синдром) (NLRP3 GoF)	1	1	
	Синдром Мак-Уэллса (Muckle-Wells)	1	-	1
	Синдром Маршалла (PFAFA)	2	2	
VIII	Дефекты системы комплемента	7		7
	Дефекты регуляции системы комплемента			
	Дефицит ингибитора C1	7		7
IX	Фенокопии, вызванные соматическими мутациями	-		
	Криопиринопатия (NLRP3)			
	Неуточненный ПИД	2	2	-

Наиболее частыми являются дефекты гуморального звена иммунитета, составившие 44,3% (39), на втором месте по распространенности оказались комбинированные иммунные нарушения с синдромальными проявлениями – 15,9% (14), на третьем – нарушения фагоцитоза 10,2% (9), на четвертом – аутовоспалительные заболевания и дефекты системы комплемента, представленные в равных долях – 8% (7), на пятом – комбинированные ИДС (SCID/CID) и нарушения иммунной регуляции, составившие 6,8 (7) и 4,5% (4) соответственно. На долю неуточненных ПИД приходится 2,3% (2) (рис. 3). В регистре СК не зарегистрированы дефекты врожденного иммунитета и фенотипы, обусловленные соматическими мутациями.

В структуре СК по сравнению с регистром РФ чаще встречаются дефекты антителообразования (44,3 и 28%, $p < 0,001$) [55], различий по другим категориям установлено не было (рис. 3, 4).



Рисунок 3 – Частота ПИД в регистре СК

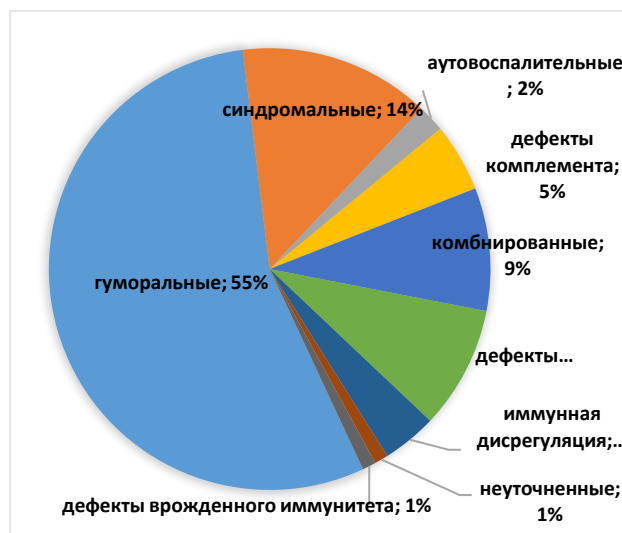


Рисунок 4 – Частота ПИД в регистре РФ Рисунок 5 – Частота ПИД в регистре ESID (2014) [133]

В сравнении с регистром ESID в СК распространенность групп ПИД по группам МСИО (Международный Союз иммунологических обществ) определялась с близкой частотой: дефекты антителообразования – в 55 и 44,3%, комбинированные ИДС – в 9 и 6,8%, нарушения фагоцитоза – в 9 и 10,2%, синдромальные ИДС – в 14 и 15,9%, нарушения иммунной регуляции – в 4 и 4,5%, аутовоспалительные синдромы – в 14 и 8%, дефекты системы комплемента – в 5 и 8%, неуточненные – в 1 и 2,3% соответственно (рис. 3, 5). В отличие от регистров РФ и ESID не установлены дефекты врожденного иммунитета.

Наиболее частой нозологической формой в регистре СК является селективный дефицит иммуноглобулина А – 28 (31,8%).

Среди тяжелых форм ИДС преобладают синдром Луи-Бар – 7 (8%), хроническая гранулематозная болезнь – 6 (6,8%), наследственный ангионевротический отек – 7 (8%). Менее распространены ОВИН – 4 (4,5%), синдром Вискотта-Олдрича – 3 (3,4%), семейная средиземноморская лихорадка – 3 (3,4%), гипер-IgM-синдром неуточненный – 3 (3,4%). Х-сцепленная агаммаглобулинемия (1,1%), синдромы ДиДжорджи (1,1%) и

Ниймиген (1,1%), часто встречающиеся в большинстве регистров, представлены единичными случаями (рис. 6).

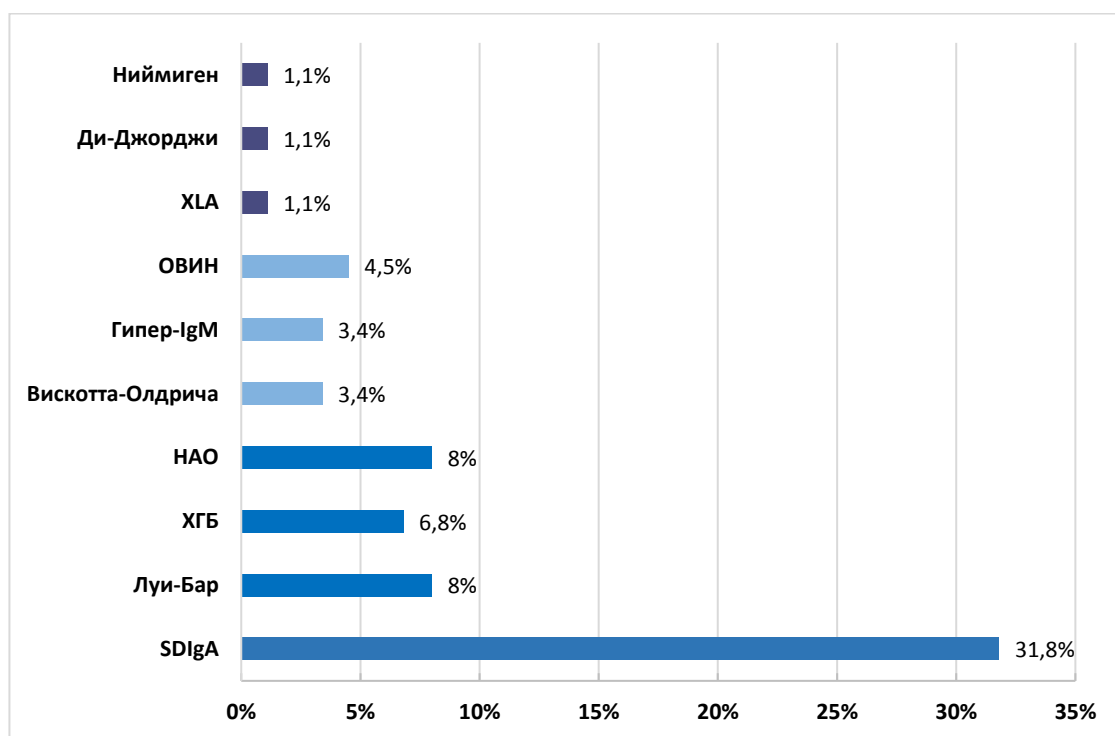


Рисунок 6 – Нозологические формы ПИД в регистре СК

В структуре ПИД с иммунной дисрегуляцией диагностированы два редких случая гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза с гипопигментацией (синдром Грисцелли 2 типа и синдром Германски-Пудлака). Среди комбинированных ИДС установлены Т-В+SCID – дефект IL2RG, дефицит JAK 3, Т-В-SCID – дефицит аденозиндезаминазы, ДНК-лигазы 4. У двух пациентов с комбинированными ИДС генетическую причину не удалось установить.

Возрастная структура ПИД в регистре СК определялась у живых пациентов, доступных анализу, на момент систематизации данных (июль 2019 г.). Среди пациентов с комбинированными ИДС и комбинированными ИДС с синдромальными проявлениями преобладают пациенты до 10 лет, в том числе четверо детей – после успешной ТГСК (табл. 2).

В группах с иммунной дисрегуляцией и дефектами фагоцитоза большую часть также составляют дети до 10 лет. Успешная иммунореконструкция в анамнезе осуществлена у 2-х детей, «перешагнувших» возраст 10 лет.

Таблица 2 – Распределение пациентов с ПИД по возрасту (n=79)

Группа по МСИО	Категория ПИД	до 1 года	1-5 лет	5-10 лет	10-18 лет	18-30	30-50	Более 50
	Все первичные иммунодефициты	1	11	26	21	12	4	4
I	Дефекты клеточного и гуморального звеньев иммунитета (SCID/CID)		1	3				
II	Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромальными проявлениями	1	2	5	2			
III	Преимущественно гуморальные дефекты		1	14	11	8	4	
IV	ПИД с иммунной дисрегуляцией		2		1			
V	Количественные и качественные дефекты фагоцитов		3	3	2			
VI	Дефекты врожденного иммунитета							
VII	Аутовоспалительные заболевания		2	1	3	1		
VIII	Дефекты системы комплемента					3		4
	Недифференцированные ПИД			1	1			

В группе аутовоспалительных заболеваний наблюдаются 6 детей и один взрослый пациент в возрасте 19,5 года с синдромом Мак-Веллса, диагностированным в 16 лет.

У 20 взрослых пациентов верифицированы дефекты гуморального звена и системы комплемента. Среди 8 взрослых с установленным диагнозом еще в детстве 6 – с дефектами гуморального звена, в том числе с ОВИН (2), неуточненной гипоиmuноглобулинемией (1), селективным дефицитом IgA (3), по одному – с наследственным ангионевротическим синдромом и синдромом Мак-Веллса.

Практически во всех группах ПИД регистрируется больше пациентов восточно-славянской этнической группы, и только в группе комбинированных ИДС преобладают дети этнической группы Кавказского региона (табл. 3).

Таблица 3 – Распределение первичных иммунодефицитов по этнической принадлежности (n=88)

Группа по МСИО	Категория ПИД	восточно-славянская этническая группа	этнические группы Кавказского региона		все пациенты
	Все первичные иммунодефициты	71	17		88
I	Дефекты клеточного и гуморального звеньев иммунитета (SCID/CID)	2	4		6
II	Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромальными проявлениями	11	3		14
III	Преимущественно гуморальные дефекты	33	6		39
IV	ПИД с иммунной дисрегуляцией	3	1		4
V	Количественные и качественные дефекты фагоцитов	7	2		9
VI	Дефекты врожденного иммунитета	-			
VII	Аутовоспалительные заболевания	5	2		7
VIII	Дефекты системы комплемента	7	-		7
	Неуточненные ПИД	2			

Ранняя детская смертность мальчиков прослеживается в семейном анамнезе 4-х детей, в том числе с синдромом Вискотта-Олдрича (1), хронической гранулематозной болезнью (2), синдромом Грисцелли 2 (1).

Количество семей, в которых наблюдается более одного пациента с ПИД, составило 7, по одной семье – в группах ПИД с иммунной дисрегуляцией (синдром Грисцелли 2), нарушениями фагоцитоза (ХГБ), аутовоспалительными заболеваниями (семейная средиземноморская лихорадка) и 4 семьи – в группе с дефектами в системе комплемента.

Близкородственный брак (мать и отец – двоюродные сестра и брат) удалось уточнить в двух случаях.

Задержка постановки диагноза. Медиана возраста появления симптомов у пациентов с ПИД в регистре СК составила 2 (0,28; 8,5) года с минимальными показателями – 0 лет, максимальными – 32 года, в том числе в педиатрической когорте – 1,0 (0,16; 2,64) год, во взрослой когорте – 15 (12; 25) лет (рис. 7).

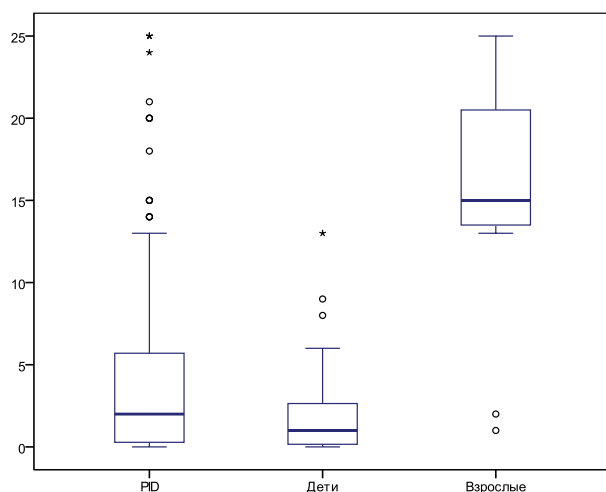


Рисунок 7. Возраст появления первых симптомов заболевания

Примечание. На диаграмме для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах ($Q0,25-Q0,75$), размах (минимум; максимум) переменной.

Отсрочка в постановке диагноза ПИД в СК достигала 2,9 (1,56; 4,24) года с минимальными показателями 0 лет, максимальными – 51 год (рис. 8).

У детей процесс диагностировался достоверно быстрее. Медиана задержки диагноза в педиатрической когорте составила 2,6 (1,1; 4) года (минимальные показатели – 0 лет, максимальные – 12,3 года), что было достоверно ниже ($p < 0,001$), чем у взрослых – 3,5 (2,5; 17,5) года (минимальные показатели – 1 год, максимальные – 51 год).

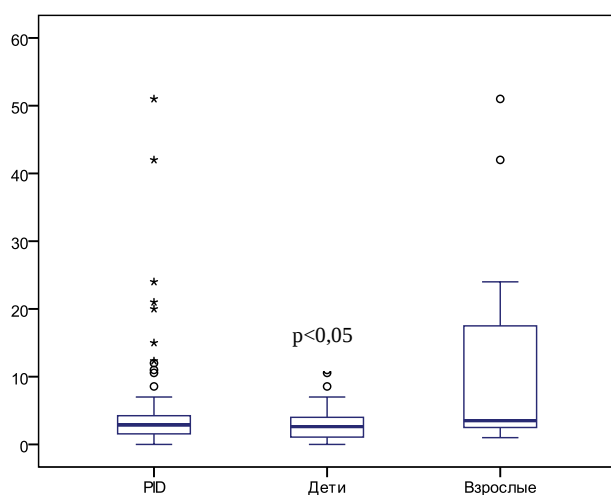


Рисунок 8 – Задержка постановки диагноза ПИД

Примечание. На диаграмме для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах ($Q0,25-Q0,75$), размах (минимум; максимум) переменной.

p – статистическая значимость различий между группами (критерий Манна-Уитни)

Существенная задержка диагноза наблюдалась у пациентов всех групп. Ввиду недостаточного объема выборок медиана диагностической задержки была определена только для отдельных групп ПИД и составила 2,8 (2 мес.; 12 лет) года для синдромальных ПИД, 3 (0: 15 лет) года – для гуморальных ИДС, 1,7 (5 мес.; 11 лет) года – для дефектов фагоцитоза (рис. 9).

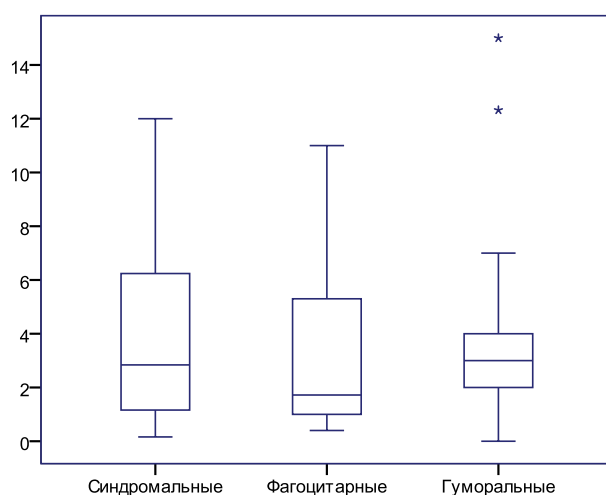


Рисунок 9 – Задержка постановки диагноза для отдельных категорий ПИД

Примечание. На диаграмме для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах ($Q0,25$ - $Q0,75$), размах (минимум; максимум) переменной.

Сроки задержки диагноза колебались от 2-х до 10 месяцев у пациентов с ТКИД, от 5 мес. до 2,8 года у больных с дефектами иммунной регуляции, от 2-х мес. до 3,5 года при аутовоспалительных заболеваниях.

При анализе наиболее важных форм ПИД запаздывание в постановке диагноза сложно оценить ввиду малого объема выборок. Однако в целом установлены тенденции, близкие к российскому регистру. Отсрочка диагноза была минимальной у детей с ТКИН – от 1,7 до 10 мес. (табл. 4). При синдроме Вискотта-Олдрича колебалась от 4 до 127 мес., у детей с ХГБ – от 5 мес. до 11 лет. При болезни Брутона составила 36 мес., синдроме Неймегеновского повреждения – 59 мес. При ОВИН достигала 15 лет, при наследственном ангионевротическом отеке – 50 лет. Для сравнения – медиана постановки диагноза в российском регистре при ТКИН составляет 5

мес., синдроме Вискотта-Олдрича – 9 мес., ХГБ – 20 мес., синдроме Неймегеновского повреждения – 33 мес., болезни Брутона – 35 мес.

Таблица 4 – Задержка диагноза у пациентов с отдельными нозологическими формами ПИД

Нозологические формы ПИД	П1	П2	П3	П4	П5	П6	П7
ТКИН	1,7 мес.	2 мес.	4 мес.	10 мес.			
Синдром Вискотта-Олдрича	4 мес.	10 мес.	127 мес.				
Синдром Луи-Бар	103 мес.	34 мес.	32 мес.	14 мес.	75 мес.	144 мес.	19 мес.
ХГБ	5 мес.	10 мес.	12 мес.	21 мес.	36 мес.	132 мес.	
Гипоиммуноглобулинемии	36 мес.	180 мес.	36 мес.	36 мес.	24 мес.	48 мес.	24 мес.
Гипер-IgM	56 мес.	148 мес.	20 мес.				
НАО	50 лет	20 лет	2 года	3 года	21 год	4 года	24 года

Преобладающими клиническими синдромами у пациентов с ПИД в регистре СК были инфекции (73,9%), реже в дебюте заболевания отмечались признаки иммунной дисрегуляции (18,1%) в виде лихорадки, трехростковой цитопении, гепатоспленомегалии, полисерозита. У 8% пациентов в клинической картине выявлялись рецидивирующие «холодные» ангиоотеки (8%).

Наиболее распространенными инфекционными осложнениями у пациентов с ПИД были пневмонии (43,2%), в том числе цитомегаловирусные при ТКИН (2), стафилококковые с формированием пневмоцеле и бронхоплеврального свища при гипер-IgE-синдроме (1), затяжные деструктивные, обусловленные ноккардиями, при ХГБ (2), пневмококковые с быстрым формированием цилиндрических бронхоэктазов при ОВИН (4) и гипер-IgM-синдроме (1) (табл. 5).

К частым инфекционным осложнениям следует также отнести гнойный средний отит (20,5%), синусит (22,7%), гнойный лимфаденит (11,4%), афтозный стоматит (6,8%), гастроэнтерит (8%). Гемоколит развился у 4,5% детей, в том числе при синдромах Вискотта-Олдрича (2,3%), Германски-Пудлака (1,1%), хроническом гранулематозе (1,1%).

Таблица 5 – Инфекционные проявления ПИД у пациентов в регистре Ставропольского края

Инфекционно-воспалительные заболевания	Все ПИД (88)	SCID /CID (6)	Синдромальные ПИД (14)	Иммунная дисрегул. (4)	Гуморальные ПИД (38)	Дефекты фагоцитоза (9)	Аутовоспалительные ПИД (7)	Дефекты комплем. (7)	Неуточненные ПИД (2)
Пневмония	38 (43,2%)	4	8	2	10 (6)	6	1	-	1
Абсцесс легких	2 (2,3%)	-	1	-	-	3	-	-	-
Бронхоэктазия	5 (5,7%)	-	-	-	5	-	-	-	-
Отит	18 (20,5%)	2	6	1	7 (1)	1	-	-	-
Мастоидит	2 (2,3%)	1	1	-	-	-	-	-	-
Синусит	20 (22,7%)	1	5	2	9 (3)	-	-	-	-
Тонзиллит	9 (10,2%)	-	-	-	1 (6)	-	2	-	-
Гнойный лимфаденит	10 (11,4%)	-	-	-	2	8	-	-	-
Инфекции кожи	19 (21,6%)	2	4	2	3 (1)	7	-	-	-
Перианальный абсцесс	6 (6,8%)	-	1	-	-	5	-	-	-
Абсцесс печени	3 (3,4%)	-	-	-	-	3	-	-	-
Остеомиелит	2 (2,3%)	-	-	-	2	-	-	-	-
Гастроэнтерит	7 (8%)	2	2		2	1			
Гемоколит	4 (4,5%)	-	2	1		1			
БЦЖ-ит	5 (5,7%)	2	-	-	-	3	-	-	-
Сепсис	4 (4,5%)	-	-	1	2	1	-	-	-
Менингоэнцефалит	4 (4,5%)	2	1				1		
Генерализованная вирусная инфекция	2 (2,3%)	2	-	-	-	-	-	-	-
Кандидоз	5 (5,7%)	2	1	1	1	-	1	-	-
Криптоспоридиоз	2 (2,3%)	1			1				
Лихорадка н/э	12 (13,6%)	-	-	3	-	1	7	-	1
Афтозный стоматит	6 (6,8%)	-	-	1	-	3	2	-	-
ОРВИ (бронхит)	35 (39,8%)	2	5	2	5 (21)	-	-	2	-
Гепатоспленомегалия	26 (29,5%)	2	4	4	3	8	4	-	1

Инфекции кожи диагностировались у 21,6% детей, в структуре которых были перианальный абсцесс и параректальный свищ (6,8%), абсцессы передней брюшной стенки (2,3%). Сепсис развился у 4,5% детей, остеомиелит – у 2,3%, септический артрит – у 2,3%, генерализованная вирусная инфекция (ЦМВИ, АВИ) – у 2,3%. Диссеминированная БЦЖ-инфекция Кальметта-Герена верифицирована у 5,7% детей, преимущественно при SCID (2,3%), ХГБ (3,2%). Кандидоз регистрировался в 5,7% случаев, криптоспоридиоз – в 2,3%.

Повторные респираторно-вирусные инфекции отмечались у 39,8% детей, преобладали у пациентов с селективным дефицитом IgA.

Наиболее частыми из неспецифических клинических синдромов были гепатоспленомегалия (29,5%) и неуточненная лихорадка (13,6%), которая наблюдалась практически у всех больных с аутовоспалительными заболеваниями и ПИД с иммунной дисрегуляцией до установления диагноза.

В структуре коморбидной патологии у пациентов с ПИД в регистре СК развивались лимфопролиферативные, аутоиммунные, гематологические, онкологические заболевания (табл. 6).

Гранулемы, подтвержденные биопсией, наблюдались у 8% больных, в том числе гранулемы в легких (3), коже (2), печени (3), костном мозге и губчатых костях (1). Интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких верифицирована в 2-х случаях – при атаксии-телеангиэктазии и гипер-IgM-синдроме.

Порок сердца в виде тетрады Фалло диагностирован у ребенка с синдромом ДиДжорджи, в то время как множественные пороки в виде атрезии ануса, ректовестибулярного свища, микроцефалии – у девочки с синдромом Неймегеновского повреждения.

Эндокринопатии отмечены в 5,7% случаев в виде гипопаратиреоза при синдроме ДиДжорджи (1), полиэндокринопатии – при синдроме APECED, аутоиммунного тиреоидита – при CID (1) и селективном дефиците IgA (2).

Таблица 6 – Коморбидная патология у пациентов с ПИД в регистре Ставропольского края

Синдромы	Все ПИД (88)	SCID\ CID (6)	Синдро- мальные ПИД (14)	Иммунная дисрегул. (4)	Гумораль- ные ПИД (38)	Дефекты фагоцитоза (9)	Аутовоспа- лительные ПИД (7)	Дефекты комплем. (7)	Неуточ- ненные ПИД (2)
Гранулемы, подтвержденные биопсией	7 (8%)	1	2			4			
Интерстициальная лимфоц. болезнь легких	2 (2,2%)		1		1				
Тетрада Фалло	1 (1,1%)		1						
Пороки ЖКТ	1 (1,1%)		1						
Дисплазия ногтей	3 (3,4%)	1	1	1					
Аллопеция	3 (3,4%)	1		1		1			
Экзема	9 (10,2%)		4		5				
Телеангиэктазии кожи	7 (8%)		7						
Альбинизм	2 (2,3%)			2					
Эндокринопатия	5 (5,7%)	1	1	1	2				
Мозжечковая атаксия	7 (8%)		7						
Другие поражения ЦНС	3 (3,4%)	1	1				1		
Тромбоцитопения	15 (17%)	2	6	3	3	1			1
Нейтропения	15 (17%)	2	3	3	3	4			1
Анемия	36 (40,9%)	5	8	4	10	7	1		1
Полисерозит	3 (3,4%)						3		
Артрит	6 (6,8%)						5		1
Крапивница	4 (4,5%)				1		2		1
Бронхиальная астма	2 (2,3%)				2				
Ангиоотеки	7 (8%)							7	
Лимфома	2 (2,3%)		2						
Глиобластома ЦНС	2 (2,3%)		1		1				

Неинфекционные дерматиты развивались у 23 (26,1%) детей. В спектре поражений кожи отмечены телеангиэктазии у пациентов с синдромом Луи-Бар (7), экзематозный процесс – при синдромах Вискотта-Олдрича (3), гипер-IgE (1), ОВИН (3), дефиците IgA (2). Аутоиммунный дерматит верифицирован у детей с дефицитом АДА (1) и синдромом Неймегеновского повреждения (1), сыпь по типу РТПХ – у ребенка, страдающего ТКИД. Уртикарная сыпь наблюдалась у 2-х детей в структуре аутовоспалительного заболевания и при неуточненном ИДС (1). Тяжелая хроническая крапивница, резистентная к терапии и требующая длительного лечения препаратом омализумаб, отмечена у мальчика с селективным дефицитом IgA.

Дисплазия ногтей выявлялась у 3-х детей, в том числе в комбинации с аллопецией при неуточненном КИД и APESCED-синдроме. Частичный альбинизм с седым прокрашиванием волос, бровей ресниц наблюдался при ПИД с семейным лимфогистиоцитозом и гипопигментацией (синдромы Грисцелли 2 и Германски-Пудлака).

Цитопении были одними из самых частых проявлений и регистрировались у 21 (23,9%) ребенка. В 12 (13,6%) случаях имела место тяжелая трехростковая цитопения – при ТКИН (2), синдромальных ИДС (3), дефектах иммунной регуляции (3), нарушениях фагоцитоза (4). Преимущественно тромбоцитопении в сочетании с анемией наблюдались у детей с синдромом Вискотта-Олдрича (3), железодефицитные анемии верифицированы у 27,3% детей.

Ревматологические маски ПИД в виде полисерозита регистрировались у 3-х детей с семейной средиземноморской лихорадкой, суставной синдром – у 6 детей, в том числе с высокой степенью активности – при синдроме CINCA (хронический инфантильный неврологический кожно-суставной синдром) и синдроме Muckle-Wells.

Бронхиальная астма диагностирована у 2-х детей с селективным дефицитом IgA. «Холодные» отеки конечностей, мягких тканей лица,

гортани в сочетании с абдоминальными болями регистрировались у 7 детей с наследственным ангионевротическим отеком.

Злокачественные новообразования составили 4,5% и отмечались при атаксии-телеангиэктазии (2 случая), синдроме Неймегеновского повреждения (1), гипер-IgM-синдроме. У детей с атаксией-телеангиэктазией верифицированы Т-клеточная лимфобластная лимфома с поражением средостения и лимфобластная лимфома с поражением всех групп лимфатических узлов.

У девочки с синдромом Неймегеновского повреждения диагностирована пинеобластома, распространяющаяся субтенториально и на затылочную долю, послужившая причиной летального исхода, у мальчика с гипер-IgM-синдромом – глиоматоз левой височной и затылочной областей.

Генетическое исследование выполнено у 40 (45,5%) пациентов, молекулярно-генетический диагноз установлен в 38,6% случаев, что составило 85% от числа протестированных. Идентифицирована 1 новая мутация.

Принимая во внимание общую численность населения Ставропольского края, количество зарегистрированных пациентов с ПИД в 49 раз меньше ожидаемого. Количество верифицированных случаев оказалось в 9 раз меньше ожидаемого для комбинированных ИДС, в 2 раза – для синдромальных КИД, в 113 раз – для гуморальных ИДС, в 40 раз – для аутовоспалительных заболеваний и в 8 раз – для дефектов системы комплемента (табл. 7).

Количество зарегистрированных случаев только на 27% ниже расчетного для дефектов системы фагоцитоза и несколько превышает количество ожидаемых случаев для дефектов иммунной регуляции.

Трансплантация гемопоэтических клеток осуществлена у 11,4% детей, в том числе повторно – у 3-х пациентов (дефицит АДА, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, ХГБ).

Таблица 7 – Предполагаемая распространенность и количество зарегистрированных пациентов в регистре Ставропольского края

Категория ПИД	Распростра- ненность в мире	Число ожидаемых случаев в СК	Число в регистре	Число тестирован- ных	Диагноз молекулярно- генетический
Все первичные иммунодефициты	$\geq 1/650$	4300	88	40 (45,5%)	34 (38,6%)
Дефекты клеточного и гуморального звеньев иммунитета (SCID/CID)	1/50 000 [139,155]	56	6	6	4
Комбинированные ПИД, ассоциированные с синдромальными проявлениями	1/100 000 [139,155]	28	14	14	11
Преимущественно гуморальные дефекты	$> 1/650$ [139, 191]	4300	38	-	-
ПИД с иммунной дисрегуляцией	1/1 000 000 [139]	3	4	4	3
Количественные и качественные дефекты фагоцитов	1/250 000 [139]	11	9	9	9
Дефекты врожденного иммунитета	1/1 000 000 [139]	3	-	-	-
Аутовоспалительные заболевания	1/10 000 [139]	280	7	5	5
Дефекты системы комплемента	1/50 000 [139]	56	7	2	2

В заместительной терапии препаратами внутривенных иммуноглобулинов из 79 живых пациентов нуждаются 23 (29,1%) человека. Регулярно получают лечение 16 (73,9%) больных. У 5 взрослых больных заместительная терапия проводится не регулярно. Двое детей не лечатся в связи с отказом родителей.

Непрерывная профилактическая противомикробная терапия проводится у 17,7% пациентов. Заместительную терапию ГКСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) получает 6 (7,6%) больных, препараты С1-ингибитора – 4 (5%), таргетную антицитокиновую терапию – 7 (8,9%), колхицин – 3 (3,8%).

В период наблюдения с 2009 г. умерли 6 (6,8%) пациентов.

Таким образом, минимальная распространенность первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае составляет 3,1:100 000 населения. В регистре СК преобладают лица мужского пола (2,03:1). Средний возраст

больных достигает 10 лет. Наиболее распространенными являются дефекты гуморального звена (44,3%), второе место занимают комбинированные иммунные нарушения с синдромальными проявлениями (15,9%), третье – дефекты фагоцитоза (10,2%). В регистре представлено 27 уточненных нозологических форм ПИД. Молекулярно-генетический диагноз подтвержден у 38,6% больных.

Возраст появления симптомов варьирует от 0 до 25 лет. Преобладающими клиническими проявлениями являются инфекции (73,9%), реже встречаются признаки иммунной дисрегуляции (18,1%), рецидивирующие «холодные» отеки (8%).

Диагностическая задержка составляет 2,9 года. Трансплантация гемопоэтических клеток осуществлена у 11,4% пациентов. Заместительную терапию препаратами внутривенных иммуноглобулинов получают 21,5% человек, непрерывную профилактическую противомикробную терапию – 17,7%, таргетную антицитокиновую терапию – 8,9%.

3.2. Ретроспективный анализ количества эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов у умерших детей с фатальными инфекциями

Проведено ретроспективное исследование архивных тест-бланков сухих пятен крови 49 умерших детей. Для исследования были отобраны сухие пятна крови детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями, подтвержденными в клиническом и патоморфологическом диагнозе в качестве основной причины летального исхода. При клинической и патоморфологической оценке умерших детей использован архивный материал ГБУЗ СК «КДКБ», ГБУЗ СК «КСКИБ» (Ставрополь), а также прозектуры краевой клинической больницы (ГБУЗ СК «СККБ», Ставрополь) и кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет».

В ходе определения TREC и KREC на картах Guthrie 6 детей были исключены из исследования в связи с плохой амплификацией ДНК. В результате проанализированы данные 43 умерших детей.

У 9 (20,9%) детей при жизни и на секции верифицированы тяжелые пневмонии, у 17 (39,5%) – сепсис, у 2 (4,7%) – гнойный менингоэнцефалит, у 13 (30,2%) – генерализованная форма вирусной инфекции, у 2 (4,7%) – язвенно-некротический энтероколит. Недоношенные дети составили 65,1% (28), в том числе рожденные ранее 28 недель – 9 (32,1%), в 28-32 недели – 9 (32,1%), в 32-34 недели – 5 (17,9%) и в 34-37 недель – 5 (17,9%).

Врожденные пороки развития верифицированы у 19 (44,2%) детей, в том числе пороки сердца и магистральных сосудов – у 10 (23,3%), пороки развития желудочно-кишечного тракта (атрезии пищевода и кишечника) – у 3 (7,0%), аномалии мочевыделительной и половой систем – у 1 (2,3%), пороки развития бронхов и легких – у 3 (7%), ЦНС – 3 (7%), а также синдромы Ди-Джорджи – 1 (2,3%), Эдвардса – 1 (2,3%), Грисцелли 2 – 1 (2,3%), болезнь Дауна – 1 (2,3%).

При гендерной характеристике в группе умерших детей мальчиков оказалось 27 (62,8%), девочек – 16 (37,2%). Летальный исход у 15 (34,9%) детей наступил на 1-м месяце жизни, у 16 (37,2%) – в возрасте 1-3 мес., у 5 (11,6%) – в 3-6 мес., у 5 (11,6%) – в 6-12 мес., у 2 (4,7%) – в 1-3 года.

Среднее число копий TREC для всех образцов составило 147 (59,1; 345), KREC – 264 (85,1; 624). В 26 (60,5%) случаях из 43 были выявлены сниженные показатели TREC и KREC в неонатальном периоде, что, вероятно, связано с большим количеством глубоконедоношенных детей (менее 28 недель гестации), а также детей, рожденных от ранних преждевременных родов (28-32 недели). У 8 (16,6%) детей были снижены оба показателя, у 16 (37,2%) отмечались низкие показатели TREC, у 2 (4,6%) – низкие значения KREC.

При морфологическом исследовании тимуса и лимфатических узлов определялись признаки угнетения иммуногенеза в виде акцидентальной инволюции (АИ) тимуса III-V стадий (34), несвоевременного жирового метаморфоза (1), гипоплазии тимуса (4). Реже обнаруживались признаки активации иммуногенеза с развитием АИ тимуса I-II стадий (4). Определение эксцизионных колец генов реарандировки Т- и В-клеточных рецепторов в сухих пятнах крови определялось у детей 5-ти групп: АИ I-II (4 пятна), АИ III (7 пятен), АИ IV (10 пятен), АИ V (17 пятен), врожденная гипоплазия тимуса и периферических органов ИС (5 пятен).

Формирование АИ I-II стадий выявлено у двух доношенных детей и двух детей, рожденных на 28 и 35 неделях беременности. Гибель наступила в возрасте 1-6 недель. Причиной смерти двух детей стала генерализованная врожденная инфекция вирусной этиологии с признаками интерстициальной пневмонии, межуточного кардита, серозного менингэнцефалита, гепатита.

В одном случае у ребенка с ВПС (дефект межпредсердной перегородки, гипертрофия миокарда желудочков) диагностирован поздний неонатальный сепсис: двусторонняя пневмония, кардит, гепатит,

менингоэнцефалит, венитрикулит, в одном – тяжелая пневмония, осложненная РДС на фоне гемолитической болезни новорожденного.

При патоморфологическом исследовании лимфоидных органов у умерших детей с АИ I-II в корковой зоне тимуса прослеживались пролиферация лимфоцитов и макрофагов, гнездная потеря лимфоцитов. В периферических лимфатических узлах выявлены изменения, свидетельствующие о развитии реакций адаптивного иммунного ответа в виде пролиферации лимфоцитов, отека стромы, дисциркуляторных изменений. В селезенке определялось увеличение числа светлых центров лимфоидных фолликулов, рост количества макрофагов, пролиферирующих лимфобластов.

Показатели TREC и KREC в неонатальном периоде были снижены в одном случае (П1) у недоношенного ребенка с ВПС и поздним неонатальным сепсисом, рожденного на 28 неделе гестации (табл. 8).

Таблица 8 – Показатели TREC и KREC у пациентов с акцидентальной инволюцией тимуса I-II стадий

Пациенты	Сроки гестации	Возраст на момент смерти	TREC (на $10^5/L$)	KREC (на $10^5/L$)
П1	28	42 дня	$4,68 \cdot 10^1 \downarrow$	$1,84 \cdot 10^1 \downarrow$
П2	35	14 дней	$1,43 \cdot 10^3$	$1,49 \cdot 10^3$
П3	38	15 дней	$2,30 \cdot 10^2$	$4,20 \cdot 10^2$
П4	39	7 дней	$8,69 \cdot 10^2$	$9,68 \cdot 10^2$

Признаки акцидентальной инволюции тимуса III стадии верифицированы у 7 детей, двое из которых рождены до 28 недели гестации, трое – на 28-32 неделе, двое – в 34-37 недель. Гибель трех детей наступила на первом месяце жизни, четырех пациентов – в 1-3 мес. (табл. 9).

У 2-х детей верифицирован ранний неонатальный сепсис. Один из пациентов (П7) рожден на 28 неделе гестации от женщины, страдающей наркоманией, инфицированной ВИЧ и вирусом HCV. Причиной смерти стал септический процесс: двусторонняя интерстициальная пневмония, серозный

менингоэнцефалит, кардит, нефрит, гепатит, энтероколит с атрофией слизистой оболочки кишечника. На секции зарегистрирована эктопия лимфоидной ткани в стенку сонной артерии с сужением ее просвета. Девочка погибла в возрасте 32 дней от прогрессирующей полиорганной недостаточности.

У одного ребенка с экстремально низкой массой тела (1400 г), рожденного на 30-й неделе гестации (П9), на фоне ВПС (стеноз аортального клапана, деформация митрального клапана с фиброзом, укорочение и утолщение сосочковых мышц) развился ранний неонатальный сепсис, обусловленный энтерококками и эпидермальным стафилококком. Регистрировались гистологические признаки двусторонней пневмонии, гнойного менингоэнцефалита, венрикулита, гепатита, спленита. Ребенок погиб в возрасте 2-х мес. от полиорганной недостаточности.

Причиной летального исхода у мальчика, рожденного в 35 недель (П10), стала двусторонняя крупноочаговая пневмония, развившаяся на фоне комбинированного ВПС (утолщение эндокарда левого желудочка, дефект МПП, стеноз легочной артерии, стеноз аортального клапана) и врожденного дивертикулеза бронхов. При бактериологическом исследовании отделяемого из дыхательных путей выделялись *E. coli* и *S. aureus*.

У глубоконедоношенного мальчика (21 неделя гестации) (П5) на фоне БЛД 3 ст. присоединилась двусторонняя абсцедирующая пневмония.

У недоношенного ребенка (26 недель гестации) (П6) диагностирован язвенно-некротический энтероколит, осложненный серозно-фибринозным перитонитом, двусторонней деструктивной пневмонией с пневмоперитонеумом и развитием ДВС-синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний.

У мальчика, рожденного на 30 неделе беременности (П8), диагностированы серозный менингоэнцефалит, серозная бронхопневмония, плеврит. Ребенок имел врожденную окклюзионную гидроцефалию на фоне синдрома Денди-Уокера в сочетании с пороком развития сосудов мягкой

мозговой оболочки. Причиной смерти явились кровотечение из патологически развитых сосудов при операции вентрикулошунтирования, постгеморрагическая анемия и прогрессирующая сердечная недостаточность.

В одном случае у недоношенного ребенка (34 нед.) (П11) верифицирована генерализованная внутриутробная инфекция: двусторонняя полисегментарная деструктивная пневмония, миокардит, серозный перикардит, гепатит, нефрит, хронический сиалоаденит, серозный менингоэнцефалит, осложнившиеся РДС, ДВС, отеком легких, перивентрикулярными некрозами с исходами в кистообразование.

Патоморфологическая картина в вилочковой железе при АИ III стадии характеризовалась инверсией коркового и мозгового слоев, формированием телец Гассалья с большим количеством лимфоцитов в стадии рексиса. В лимфатических узлах и селезенке снижалось количество лимфоидных фолликулов.

Показатели TREC и KREC были существенно снижены у глубоконедоношенного ребенка (21 неделя гестации) с БЛД и абсцедирующей пневмонией (П5) (табл. 9). Показатели TREC были низкими у 2-х глубоконедоношенных детей, рожденных на 26 и 28 неделях гестации на фоне раннего неонатального сепсиса (П6) и некротизирующего энтероколита (П3 7). Мать одного из детей инфицирована ВИЧ. Умеренно сниженные показатели TREC зарегистрированы у ребенка с комбинированным ВПС (П10).

Таблица 9 – Показатели TREC и KREC у пациентов с акцидентальной инволюцией тимуса III стадии

Пациенты	Сроки гестации	Возраст на момент смерти	TREC (на $10^5/L$)	KREC (на $10^5/L$)
П5	21 блд	29 дней	$5,91 \cdot 10^1 \downarrow \downarrow$	$2,51 \cdot 10^1 \downarrow \downarrow \downarrow$
П6	26	50 дней	$6,69 \cdot 10^1 \downarrow \downarrow$	$8,59 \cdot 10^3$
П7	28	32 дня	$5,97 \cdot 10^1 \downarrow \downarrow$	$3,97 \cdot 10^2$
П8	30	56 дней	$5,46 \cdot 10^2$	$1,07 \cdot 10^2$
П9	30	50 дней	$3,99 \cdot 10^2 \downarrow$	$1,71 \cdot 10^2$
П10	35	21 день	$1,00 \cdot 10^2$	$6,40 \cdot 10^2$
П11	34	11 дней	$6,10 \cdot 10^2$	$9,38 \cdot 10^2$

У 10 умерших детей при патоморфологическом исследовании верифицирована АИ тимуса IV стадии. Семь детей оказались недоношенными, 1 ребенок рожден до 28 недели гестации, четверо – с 28 по 34 неделю, двое – с 34 по 37 неделю. Гибель двух детей наступила на первом месяце жизни, четверых – в 1-3 мес., двух – в 3-6 мес., двух – в 6-12 мес. (табл. 10).

У 2-х детей развился ранний неонатальный, у 5-ти – поздний неонатальный сепсис с вовлечением центральной нервной системы, легких, ЖКТ, почек. На секции регистрировались двусторонняя полисегментарная деструктивная пневмония, гнойный плеврит, менингоэнцефалит, вентикулит, гепатит, кардит, нефрит. В двух случаях отмечено развитие гнойного спленита.

У двух детей (П13, П14) бактериальный сепсис развернулся на фоне врожденных аномалий ЖКТ и легких. При бактериологическом посеве крови выделялись *Klebsiella pneumoniae* (3), *E. Colli* (2), *Enterococcus faecalis* (1).

У недоношенного мальчика (35 недель) (П17) на фоне ВПС (недостаточность трикуспидального и легочного клапанов, стеноз аортального и митрального клапанов, открытый боталлов проток, гипертрофия стенки правого желудочка, эндокардиальный фиброэластоз), неполного удвоения левой почки развилась тяжелая двусторонняя полисегментарная пневмония с прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью.

У доношенного ребенка с врожденным токсоплазмозом (П21), окклюзионной гидроцефалией, множественными кистами, очаговыми некрозами в перивентрикулярных зонах головного мозга диагностирован бронхиолит РС-вирусной этиологии, послуживший причиной сердечно-легочной и полиорганной недостаточности.

У девочки, умершей в возрасте 8 мес. 27 дней (П20), верифицирован врожденный гепатит (ЦМВ+ВГВ) с пролиферацией желчных ходов с исходом в мелкоузловой цирроз с варикозным расширением вен нижней

трети пищевода, асцитом. Причиной смерти стали развитие ДВС-синдрома, отек и набухание головного мозга, дистрофические изменения паренхиматозных органов и головного мозга.

В тимусе умерших детей с признаками АИ IV прослеживались выраженный коллапс долек, отсутствие разделения на мозговое и корковое вещества. Дольки были представлены преимущественно коллабированными эпителиальными клетками с небольшим количеством лимфоцитов. Между дольками определялись широкие прослойки соединительной ткани.

Сниженные показатели TREC отмечены у 3-х детей, TREC+KREC – у 2-х детей. Показатели TREC были существенно снижены у глубоконедоношенных пациентов (П12, П13) с ранним неонатальным сепсисом, рожденных на 27 и 28 неделях гестации и имеющих экстремально низкую массу тела (900 и 1500 г. соответственно) (табл. 10).

Таблица 10 – Показатели TREC и KREC у пациентов с акцидентальной инволюцией тимуса IV степени

Пациенты	Сроки гестации	Возраст на момент Смерти	TREC (на $10^5/L$)	KREC (на $10^5/L$)
П12	27	7 дней	$1,19 \cdot 10^1 \downarrow \downarrow$	$1,26 \cdot 10^3$
П13	28	38 дней	$6,25 \cdot 10^1 \downarrow \downarrow$	$2,76 \cdot 10^2$
П14	31	169 дней	$3,46 \cdot 10^2$	$2,42 \cdot 10^3$
П15	31	65 дней	$1,04 \cdot 10^2 \downarrow$	$4,43 \cdot 10^1 \downarrow$
П16	33	43 дня	$1,75 \cdot 10^2 \downarrow$	$3,85 \cdot 10^2$
П17	35	22 дня	$2,36 \cdot 10^2$	$6,34 \cdot 10^2$
П18	36	56 дней	$3,22 \cdot 10^1 \downarrow \downarrow$	$3,77 \cdot 10^1 \downarrow$
П19	38	126 дней	$6,09 \cdot 10^2$	$8,51 \cdot 10^1$
П20	38	265 дней	$5,87 \cdot 10^2$	$1,38 \cdot 10^3$
П21	39	267 дней	$1,13 \cdot 10^3$	$2,87 \cdot 10^2$

Низкие показатели TREC и KREC отмечены у двух детей с поздним неонатальным сепсисом и множественными аномалиями развития (П15, П18) в виде атрезии пищевода, недоразвития 12-перстной кишки, неполного удвоения селезенки, кистозных изменений яичников, а также пороков бронхолегочной системы (врожденные кисты с последующим нагноением, незрелость легочной ткани). Умеренные изменения TREC зарегистрированы

у недоношенного ребенка (33 нед.) с поздним неонатальным сепсисом, ВПС (П16).

АИ V стадии зарегистрирована у 17 детей, трое из которых рождены до 28 недели гестации, двое – в 28-32 недель, четверо – в 32-34 недели, трое – в 34-37 недель, остальные были доношенными (табл. 11).

Поздний неонатальный сепсис верифицирован у 7 детей, 6 из которых были недоношенными, двое – с экстремально низкой массой тела (960 и 980 г). При патоморфологическом исследовании выявлялись менингоэнцефалит (3), двусторонняя полисегментарная (4), абсцедирующая (1), серозно-дескваматозная (1) пневмония, миокардит (5), перикардит (1), нефрит (5), эрозивно-язвенный энтероколит (3), порталый гепатит (2), гепатит (2), сплениит (1). У двух детей верифицированы пороки развития, в одном случае диагностирован муковисцидоз.

У 3-х детей в качестве основной причины смерти констатирована генерализованная внутриутробная инфекция с развитием межуточной пневмонии, миокардита, гепатита, нефрита, сиалоаденита. У двух пациентов ВУИ сочеталась с формированием эмбриофетопатий (ДМПП, микрогнатия, микроглоссия, врожденная наружная и внутренняя гидроцефалия вследствие глиальных рубцов и сужения устья спинномозгового канала, дивертикулез бронхов, фиброэластоз).

У доношенной девочки, страдавшей язвенно-некротическим энтероколитом с перфорацией и повторной резекцией кишки, синдромом хронической мальабсорбции, развернулась генерализованная форма аденовирусной инфекции, осложнившаяся ДВС, отеком и набуханием головного мозга.

Тяжелая двусторонняя полисегментарная пневмония верифицирована у 4 детей с признаками АИ V стадии, в том числе у 2-х недоношенных детей с экстремально низкой массой тела (850 и 970 г), рожденных на 25 и 31 неделях беременности. В 2-х случаях имели место комбинированные ВПС, в

том числе транспозиция крупных сосудов, гипоплазия аорты, дилатация легочной артерии, ДМПП, ДМЖП, гипертрофия миокарда.

У одного ребенка развился эрозивно/язвенный энтероколит, осложнившийся разлитым перитонитом, ДВС-синдромом, отеком мозга.

У ребенка с сочетанными пороками развития: триадой Фалло (мембранный дефект МЖЖП в области аневризмы, стеноз легочной артерии, ООО) и врожденной окклюзионной гидроцефалией после операции вентрикулоперитонеального шунтирования диагностированы гнойный менингоэнцефалит, венитрикулит.

Таблица 11 – Показатели TREC и KREC у пациентов с акцидентальной инволюцией тимуса V степени

Пациенты	Сроки гестации	Возраст на момент смерти	TREC (на $10^5/L$)	KREC (на $10^5/L$)
П22	32 недели	52 дня	$5,76 \cdot 10^1 \downarrow \downarrow$	$9,66 \cdot 10^1$
П23	35 недель	11 дней	$2,29 \cdot 10^2$	$1,07 \cdot 10^3$
П24	36 недель	21 день	$6,68 \cdot 10^2$	$2,64 \cdot 10^2$
П25	40 недель	14 дней	$1,96 \cdot 10^2 \downarrow$	$6,23 \cdot 10^2$
П26	27 недель	30 дней	$6,67 \cdot 10^2$	$3,57 \cdot 10^1 \downarrow$
П27	26 недель	93 дня	$4,68 \cdot 10^1 \downarrow \downarrow$	$2,36 \cdot 10^2 \downarrow$
П28	32 недели	79 дней	$3,48 \cdot 10^1 \downarrow \downarrow$	$1,54 \cdot 10^2$
П29	32 недели	52 дня	$4,75 \cdot 10^2$	$2,14 \cdot 10^2$
П30	39 недель	50 дней	$1,85 \cdot 10^2 \downarrow$	$1,26 \cdot 10^2$
П31	36 недель	28 дней	$3,22 \cdot 10^1$	$3,77 \cdot 10^1 \downarrow$
П32	33 недель	194 дня	$2,60 \cdot 10^2$	$4,08 \cdot 10^2$
П33	38 недель	167 дней	$1,25 \cdot 10^2 \downarrow$	$1,49 \cdot 10^2$
П34	25 недель	26 дней	$1,47 \cdot 10^2 \downarrow$	$4,55 \cdot 10^1 \downarrow$
П35	39 недель	122 дня	$1,46 \cdot 10^2 \downarrow$	$5,15 \cdot 10^2$
П36	31 неделя	64 дня	$1,83 \cdot 10^2 \downarrow$	$3,20 \cdot 10^1 \downarrow$
П37	39 недель	236 дней	$1,51 \cdot 10^3$	$9,89 \cdot 10^2$
П38	29 недель	21 день	$1,08 \cdot 10^2 \downarrow$	$2,61 \cdot 10^2$

При патоморфологическом исследовании тимуса регистрировались атрофия паренхимы, склероз и липоматоз стромы. Дольки тимуса мелкие, соединительнотканые перегородки расширены, отмечали разрастание жировой ткани, низкое количество лимфоцитов. Тельца Гассалья обнаруживались в малом количестве, отдельные – с признаками

обызвествления. В периферических лимфатических узлах и селезенке отмечалась делимфотизация структурно-функциональных зон, при гистологическом исследовании наблюдались единичные лимфоидные фолликулы.

Показатели TREC были снижены у 7 детей, KREC – у 1-го, TREC+KREC – у 4-х (табл. 11).

Существенное снижение TREC (П22, П28) и TREC+KREC (П27) зарегистрировано у 3-х детей с поздним неонатальным сепсисом, рожденных в 32 и 27 недель беременности, с массой тела 960, 2200 и 980 г. У двух детей сепсис развился на фоне ВПР, в том числе врожденной патологии ЖКТ (аномальное расположение сосудов стенки кишечника и поджелудочной железы), и множественных пороков развития – ДМПП, микрофтальма, сужения устья мочеточников, двустороннего гидронефроза, неправильного ветвления, дивертикулеза бронхов.

Умеренное снижение TREC отмечено у доношенного ребенка с бактериальным сепсисом на фоне ВПС (П25), у двух детей с генерализованной вирусной инфекцией – АВИ (П33) и ЦМВИ (П30), у пациента с НЭК, рожденного на 29 неделе гестации (П38), и мальчика с тяжелой пневмонией на фоне ВПС (транспозиция крупных сосудов, гипоплазия аорты, ДМПП) и ЭНМТ (П35).

Умеренное уменьшение TREC и KREC зарегистрировано у глубоконедоношенного мальчика (25 нед.) с ЭМНМТ (850 г) (П34), а также у ребенка с синдромом Дауна и ЭНМТ (970 г) (П38). У пациента с синдромом Дауна диагностированы тетрада Фалло, недоразвитие хрящей бронхов.

В 5-ти случаях секционных наблюдений установлен патоморфологический диагноз врожденного ИДС. У 1 ребенка верифицирован жировой метаморфоз вилочковой железы, у 3-х детей – признаки гипоплазии тимуса и незрелости периферических органов ИС, в том числе неклассифицируемый ИДС (1), синдромы ДиДжорджи (1),

Эдвардса (1). Ретроспективно осуществлен анализ TREC и KREC ребенка с семейным лимфогистиоцитозом (синдром Грицелли 2) (табл. 12).

У мальчика (П39) с несвоевременным жировым метаморфозом в долях и строме вилочковой железы прослеживались участки жировой ткани, фиброз. На периферии долек тимуса визуализировались ретикулярные клетки. В ткани селезенки отмечались мелкие лимфоидные фолликулы без светлых центров. В регионарных лимфатических узлах отсутствовали корковая зона и лимфоидные фолликулы. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой кишечника, была замещена ретикулярными клетками.

В возрасте 7 мес. у ребенка развернулась фатальная форма генерализованной энтеровирусной инфекции: серозный менингоэнцефалит, венитрикулит, острый десквамативный энтероколит, серозно-десквамативный трахеит, бронхопневмония, миокардит, порталный гепатит, нефрит, что привело к развитию полиорганной недостаточности и послужило непосредственной причиной смерти пациента. При определении эксцизионных колец генов реаранжировки T- и B-клеточных рецепторов в архивной карте Guthrie (П39) уровень TREC умеренно снижен ($7,91 \cdot 10^1 / 10^5 L$), уровень KREC – 0. Учитывая клинико-лабораторные данные, нельзя исключить врожденную гипогаммаглобулинемию.

У мальчика, умершего в возрасте 3-х лет от прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности, посмертно верифицирован синдром ДиДжорджи (П42). При патоморфологическом исследовании отмечались ВПР в виде тетрады Фалло (ДЖМП, стеноз легочной артерии, состояние после радикальной коррекции), пороки развития конечностей – отсутствие проксимальных суставов больших пальцев кистей, лицевой дисморфизм (микроцефалия, триганоцефалия черепа, гипертелоризм глазных яблок, микрогнатия, аномалия ушной раковины справа). Летальный исход наступил в результате вирусной инфекции, вероятно, респираторно-синцитиальной, что сопровождалось развитием бронхиолита и декомпенсацией дыхательной

и сердечной недостаточности. В динамике диспансерного наблюдения ранее регистрировались осложненные респираторные инфекции, гипокальциемические судороги.

На секции установлена врожденная гипоплазия тимуса (масса 3 г). При патоморфологическом исследовании тимус редуцирован до эпителиальных структур. Тельца Гассалья отсутствуют. Отмечается гипоплазия лимфоузлов и миндалин. Гистологически имеет место делимфотизация периферических лимфоидных образований, визуализируется преимущественно строма лиматических узлов, представленная сетью синусов. В селезенке прослеживаются резкое снижение лимфоцитов в периартериальных зонах и лимфоидных фолликулах. Показатели TREC резко снижены ($0,8 \cdot 10^1 / 10^5 L$), KREC – нормальны ($7,29 \cdot 10^2 / 10^5 L$) (П4).

Мальчик с подтвержденной в кариотипе трисомией по 18 хромосоме (синдром Эдвардса) (П43), родился доношенным с множественными пороками развития: двойное отхождение легочного ствола и аорты от правого желудочка, два дефекта в межжелудочковой перегородке, функционирующее овальное окно и боталлов проток, двусторонний крипторхизм, гипоспадия, агенезия мозолистого тела, аномалии лицевого скелета (долихоцефалический череп, микрофтальм, микрогнатия), синдактилия стоп, гипоплазия тимуса (масса 5 г). При гистологическом исследовании тимуса отмечалась инфильтрация долек клетками экстрамедуллярного кроветворения, не прослеживалось разделение на корковое и мозговое вещества, отсутствовали тельца Гассалья, отмечалось снижение количества лимфоидных клеток, отсутствовали признаки акцидентальной трансформации. Ребенок погиб на 28 сутки в связи с присоединением респираторной инфекции и прогрессированием дыхательной и сердечной недостаточности. Показатели TREC резко снижены ($1,1 \cdot 10^1 / 10^5 L$), KREC – нормальны ($2,68 \cdot 10^2 / 10^5 L$) (П5).

В единичном случае на секции установлена резкая гипоплазия тимуса (масса 0,7 г). При микроскопическом исследовании вилочковой железы

наблюдались гипоплазия стромы, единичное количество лимфоидных клеток, отсутствие тимических телец. В регионарных лимфатических узлах выявлено опустошение паракортикального и мозгового слоев, в подслизистом слое кишечника – гиперплазия лимфоидных фолликулов.

Девочка родилась доношенной с весом 4250 г (П40), с рождения отмечались упорный кандидоз слизистых ротовой полости, энтероколит, распространенные опрелости. При динамическом исследовании крови регистрировался стойкая лимфопения ($0,2 \cdot 10^9/\text{л}$). В возрасте 2-х мес. развернулась генерализованная постнатальная CMV-болезнь: менингоэнцефалит, двусторонний хориоретинит, двусторонняя полисегментарная пневмония. Ребенок погиб в возрасте 79 дней от полиорганной недостаточности. Показатели TREC – 0, KREC – 0 (П40). Клинический и патоморфологический синдромокомплексы в сочетании с отсутствием TREC и KREC не позволяют исключить тяжелый комбинированный иммунодефицит.

Мальчик (П41) с семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (у родного брата генетически подтвержденный синдром Грисцелли 2) родился на 36 неделе беременности с весом 2600 г. В динамике наблюдения – частичный альбинизм, лимфопролиферативный синдром, эпизоды лихорадки. В 1 г. 3 мес. развился злокачественный лимфопролиферативный процесс (пролимфоцитарная лимфосаркома) с поражением лимфатических узлов всех групп, явившийся причиной летального исхода.

На секции отмечалось увеличение всех групп лимфоузлов, спаянных в конгломераты. При гистологическом исследовании в некоторых из них определялись гипертрофированные лимфоидные фолликулы с выраженным кариорексисом и фагоцитозом, в других – разрастание незрелых клеток лимфоидного ряда, образование двуйдерных и многоядерных клеток. В костном мозге – признаки гемофагоцитоза, незрелые лимфоидные клетки. В тимусе отсутствовали тельца Гассалья, в селезенке – лимфоидные фолликулы.

Показатели TREC снижены ($1,08 \cdot 10^2 / 10^5 \text{L}$), KREC – нормальны ($7,29 \cdot 10^2 / 10^5 \text{L}$) (ПЗ).

Таблица 12 – Показатели TREC и KREC у пациентов с патоморфологическими признаками врожденных ИДС

Пациенты	Сроки гестации	Возраст на момент смерти	TREC (на $10^5/\text{L}$)	KREC (на $10^5/\text{L}$)
ПЗ9	39 недель	215 дней	$7,91 \cdot 10^1$	0,00
П40	40 недель	148 дней	0,00	0,00
П41	37 недель	1 г. 3 мес. 24 дня	$1,08 \cdot 10^2$	$1,70 \cdot 10^2$
П42	40 недель	2 г 9.мес. 15 дней	$0,8 \cdot 10^1$	$7,29 \cdot 10^2$
П43	37 недель	28 дней	$1,1 \cdot 10^1$	$2,68 \cdot 10^2$

В соответствии с задачами исследования в работе проведено сравнение показателей эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов в сухих пятнах крови умерших пациентов с патоморфологическими признаками угнетения иммуногенеза в виде акцидентальной инволюции тимуса. Показатели TREC при АИ III составили 59,7 [54,6; 59,7], KREC – 397 [107; 387], при АИ IV – 205,5 [62,5; 587] и 336 [85,1; 1260], при АИ V – 183 [82,8; 212,5] и 214 [71,1; 262,5] (рис. 10, 11).

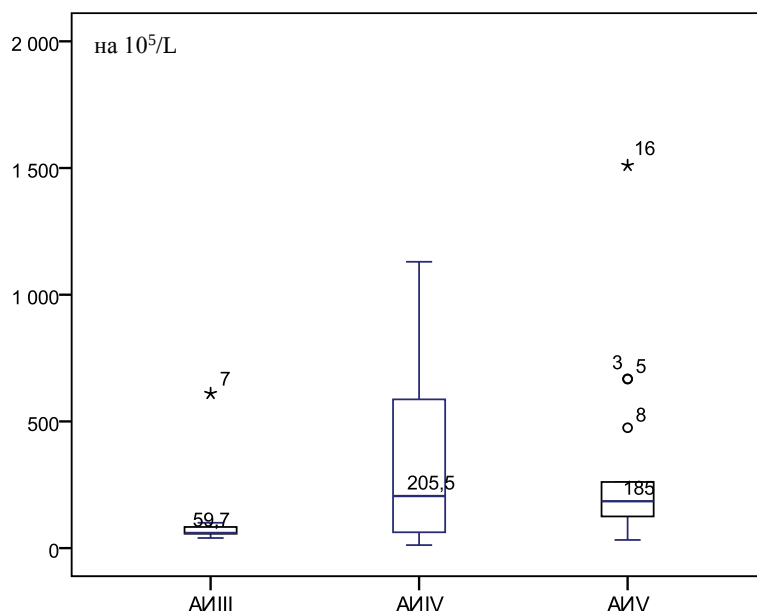


Рисунок 10 – Показатели TREC в зависимости от стадии акцидентальной инволюции тимуса. *Примечание. На диаграмме для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах ($Q0,25-Q0,75$), размах (минимум; максимум) переменной.*

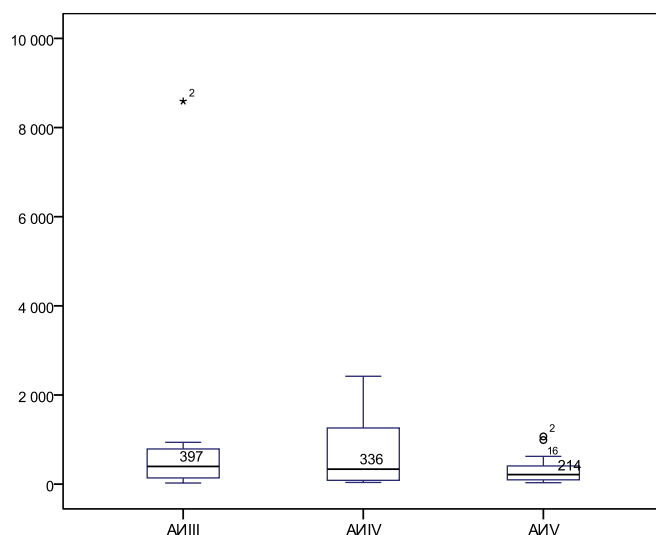


Рисунок 11 – Показатели KREC в зависимости от стадии акцидентальной инволюции тимуса. *Примечание. На диаграмме для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах (Q0,25-Q0,75), размах (минимум; максимум) переменной.*

Не выявлено статистически значимых различий TREC и KREC в зависимости от стадии акцидентальной инволюции вилочковой железы (рис. 10, 11). При оценке показателей в зависимости от сроков гестации не учитывались дети с патоморфологическими признаками ИДС. Установлено снижение уровня TREC у недоношенных детей – 127,5 [58,4; 372,5] по сравнению с доношенными – 408,5 [185; 869], $p < 0,01$ (рис. 12).

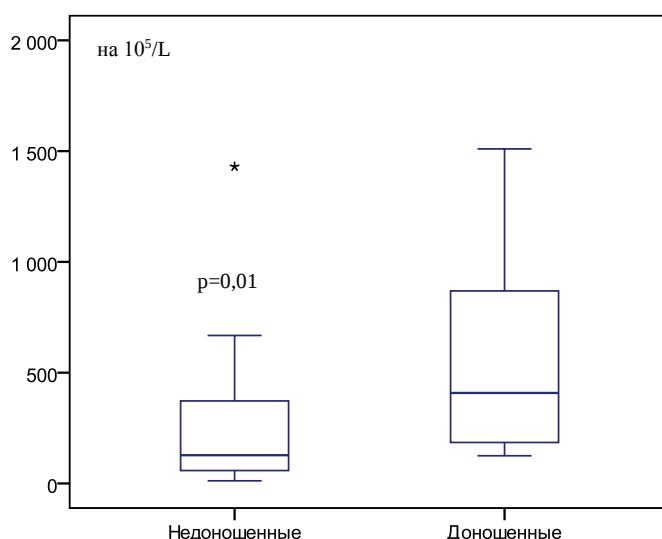


Рисунок 12 – Показатели TREC у доношенных и недоношенных детей

Примечание. На диаграмме для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах (Q0,25-Q0,75), размах (минимум; максимум) переменной.

p – статистическая значимость различий между группами (критерий Манна-Уитни)

Проведена оценка показателей TREC в зависимости от сроков гестации. Статистически значимое снижение по сравнению с доношенными детьми определялось только в группе глубоконедоношенных детей со сроками гестации менее 28 недель (табл.13, рис. 13).

Таблица 13 – Показатели TREC и KREC в зависимости от сроков гестации

Сроки гестации	Mean TREC	Mean KREC
21-27 нед 6 дней (n=9)	59,7 [46,8; 61,1] *	236 [30,4; 256]
28-31 нед. 6 дней (n=9)	183 [80,8; 264,5]	154 [70,4; 162,5]
32-36 нед. 6 дней (n=10)	232,5 [100; 610]	521 [264; 938]
Доношенные дети (n=10)	408,5 [125; 1510]	467,5 [149; 968]

Примечание: * – статистическая значимость различий по сравнению с группой доношенных детей (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна)

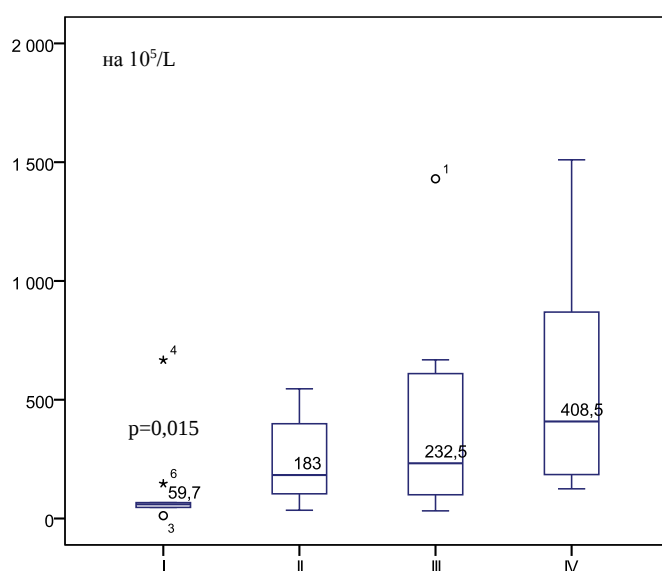


Рисунок 13 – Показатели TREC в зависимости от сроков гестации

Примечание: p – статистическая значимость различий по сравнению с группой IV (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна); I - менее 28 недель гестации, II – 28-32 недели, III – 32-37 недель, IV- более 37 недель

Показатели KREC у недоношенных детей составили 248,5 [44,9; 637], у доношенных – 467,5 [185; 869], статистически значимых различий между группами (табл. 13, рис. 14) и в зависимости от степени гестации установлено не было (рис. 15).

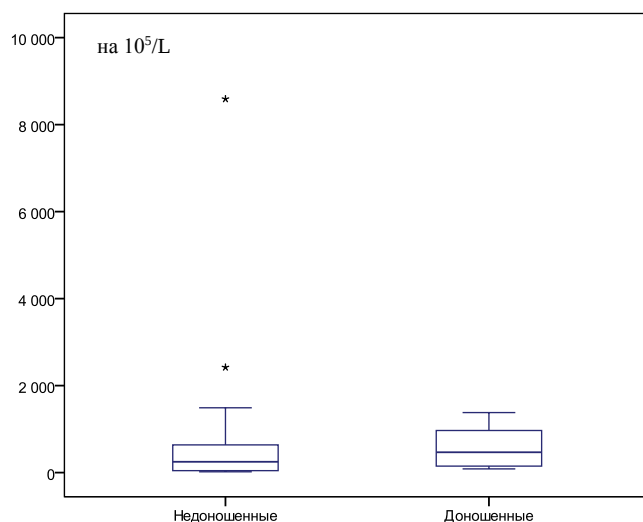


Рисунок 14 – Показатели KREC у доношенных и недоношенных детей

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами (критерий Манна-Уитни)

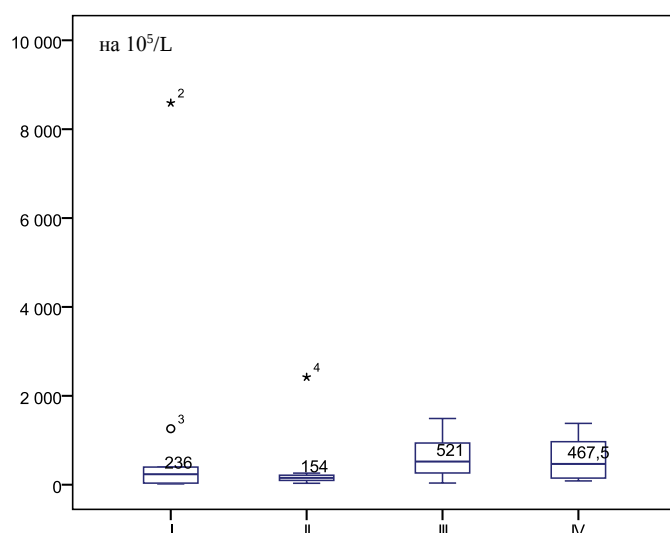


Рисунок 15 – Показатели KREC в зависимости от сроков гестации

Примечание: I - менее 28 недель гестации, II – 28-32 недели, III – 32-37 недель, IV- более 37 недель

При определении показателей TREC и KREC у детей с пороками развития не учитывались данные умерших детей, имеющих пороки развития в структуре предполагаемых ПИД (синдромы ДиДжорджи, Эдвардса).

Выявлено статистически значимое снижение показателей TREC у умерших детей, имеющих ВПР – 179 [60,8; 248], по сравнению с детьми без пороков развития – 542 [114,5; 248] (рис. 16).

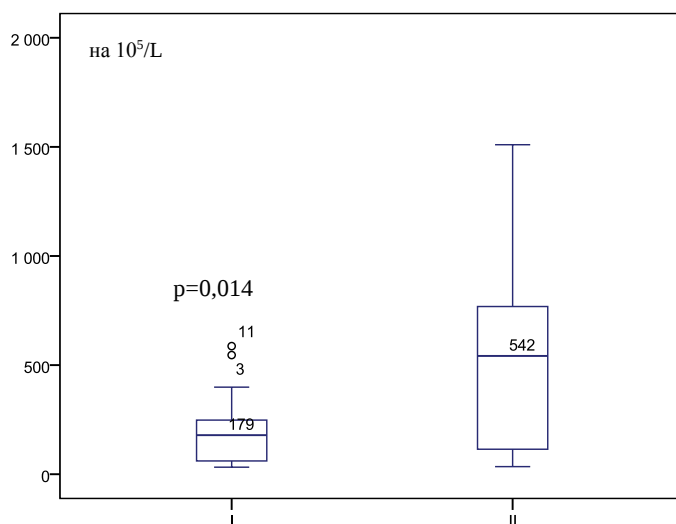


Рисунок 16 - Показатели TREC у детей в зависимости от врожденных пороков развития
Примечание: p – статистическая значимость различий между группами (критерий Манна-Уитни); I – умершие дети с ВПР, II – умершие дети без ВПР

Не установлено статистически значимых различий показателей KREC у детей, имеющих патоморфологические признаки ВПР, – 330,5 [67,2; 637] и при их отсутствии – 275,5 [154; 938] (рис. 17).

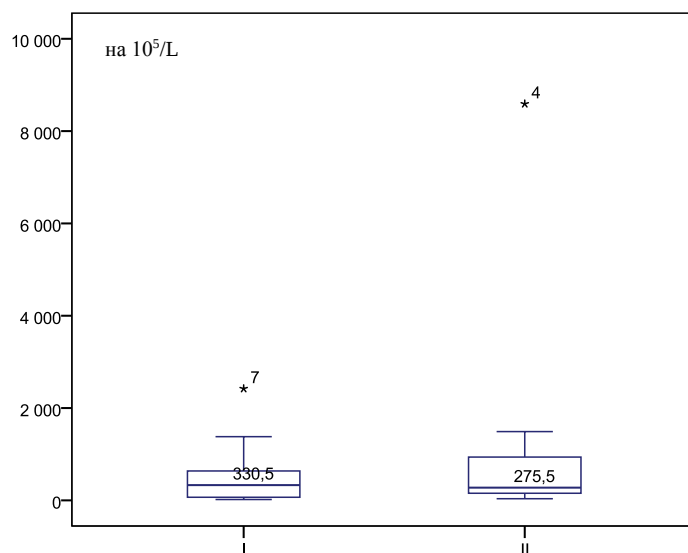


Рисунок 17 - Показатели KREC у детей в зависимости от врожденных пороков развития
Примечание: p – статистическая значимость различий между группами (критерий Манна-Уитни); I – умершие дети с ВПР, II – умершие дети без ВПР

Таким образом, у 60,5% умерших детей с фатальными инфекциями определяются сниженные показатели эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и/или В-клеточных рецепторов, зарегистрированные у 4 из 7 детей с

АИ III ст., у 5 из 10 детей – с АИ IV ст., у 7 из 17 – с АИ V ст, а также у всех детей с морфологическими признаками врожденных ИДС. Низкие показатели TREC отмечаются в 37,2% случаев, KREC – в 4,6%, TREC+KREC – в 16,6%.

Не установлено взаимосвязи показателей TREC и KREC в неонатальном периоде и степени акцидентальной инволюции тимуса, развившейся при постнатальной инфекции. Выявлено снижение показателей TREC у всех пациентов с патоморфологическими признаками врожденных ИДС.

Получены различия показателей TREC у доношенных и недоношенных новорожденных. Статистически значимое снижение уровней TREC установлено у глубоконедоношенных детей со сроком гестации менее 28 недель.

Выявлено уменьшение показателей TREC у детей с пороками развития, в структуре которых определялись пороки сердца и магистральных сосудов (23,3%), аномалии развития ЖКТ в виде атрезий пищевода и кишечника (7,0%), почек и мочевыделительных путей (2,3%), бронхолегочной системы (бронхогенные кисты, недоразвитие хрящей бронхов) (7%), ЦНС (7%), болезнь Дауна (2,3%).

3.3. Эффективность определения TREC и KREC в рутинной практике врача аллерголога-иммунолога

В соответствии с задачами исследования в работе проведен анализ результатов TREC и KREC у 15 пациентов с настораживающими признаками врожденных ИДС. 7 детей были отобраны врачом-иммунологом на этапе диагностического поиска среди больных, госпитализированных в ГБУЗ СК «КДКБ» г. Ставрополя (табл. 14), 8 детей – врачом неонатологом на базе ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1» (табл. 15).

Пациент 1. Мальчик от первой беременности, срочных родов. Нормальные масса тела и рост при рождении (табл. 14). С первых дней жизни – упорный кандидоз слизистых ротовой полости, плохая прибавка в весе, сыпь на коже. В возрасте 10 дней появились лихорадка, судороги, сопорозное сознание. Госпитализирован в реанимационное отделение ГБУЗ СК «КДКБ». Диагноз: «Генерализованная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ): менингоэнцефалит, двусторонняя полисегментарная пневмония, хориоретинит, гепатит. Судорожный синдром. Гипотрофия 2 степени».

В биологических средах прослеживалась высокая ЦМВ-нагрузка: до 420000 копий/мл в ликворе, до 455000 копий/мл в крови, до 352000 копий/мл в бронхолегочном аспирате. В общем анализе крови – стойкая лимфопения (6-12%). Заподозрен тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID), выполнен мультиплексный анализ количества TREC и KREC. Выявлено полное отсутствие TREC, тогда как уровень KREC укладывался в диапазон референсных значений, принятых за возрастную норму (табл. 14). При иммунофенотипировании – резкое снижение числа $CD3^{+}$ -, $CD3^{+}CD4^{+}$ - и $CD3^{+}CD8^{+}$ -лимфоцитов; гипоимуноглобулинемия.

Ребенок госпитализирован в специализированное отделение иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, где выполнено генетическое исследование. Уточненный диагноз: «Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (Т-В+НК-), Х-сцепленный вариант (IL2RG. C.116-1G>C, GRCh38.p3 в гемизиготном состоянии)». Несмотря на повторные курсы противовирусной терапии, включающей антицитомегаловирусные препараты 2-й и 3-й линий (ганцикловир, фоскарнет, цидофовир), а также специфическую клеточную терапию донорскими (от отца) лимфоцитами «памяти» ($CD45RA$ деплетируемые донорские лимфоциты) и введение внутривенных иммуноглобулинов, стабилизировать инфекционный процесс не удалось. У ребенка прогрессировала резистентная к терапии ЦМВИ: двусторонний хориоретинит с исходом в слепоту, подострый менингоэнцефалит с корково-

подкорковой атрофией и полинейропатией с исходом в вегетативное состояние и эписиндром, двусторонняя полисегментарная пневмония с дыхательной недостаточностью 3 степени. Гибель наступила в возрасте 8 месяцев при декомпенсации сердечно-легочной деятельности.

Пациент 2. Болен с 2 лет; до 4 лет перенес пиодермию, панариций, фурункулез, неоднократно паронихии. В 4-летнем возрасте развилась генерализованная бактериальная инфекция (*Pseudomonas aeruginosa*), септикопиемический вариант: пиодермия, абсцессы и некрозы в области верхних и нижних конечностей, геморрагический васкулит, нейропатия с нижним парапарезом, ДВС-синдром. При биохимическом исследовании крови установлено снижение гамма-фракции белков до 3%. Инфекционный процесс купировался на фоне антибактериальной терапии (меропонем, ванкомицин, офлоксацин) и введения внутривенных иммуноглобулинов. Заподозрен первичный иммунодефицит. При скрининговом обследовании выявлено резкое снижение уровня KREC и нормальное количество TREC (табл. 14). Число CD19⁺-лимфоцитов в крови было очень низким; установлено выраженное снижение концентраций IgM и IgG и полное отсутствие IgA в сыворотке крови. Диагностическая гипотеза: наследственная агаммаглобулинемия. Выполнено прямое секвенирование по Сенгеру. В гене тирозинкиназы Брутона (BTK) установлена однонуклеотидная замена с.240+1G>C, GRCh38.p5 в гемизиготном состоянии, приводящая к разрушению донорного сайта сплайсинга. Данная замена описана в научной литературе (HGMD: CS024774) как патогенная при агаммаглобулинемии. Предположительный диагноз «X-сцепленная агаммаглобулинемия» подтвержден. Ребенок получает заместительную терапию препаратами внутривенных иммуноглобулинов, чувствует себя удовлетворительно.

Пациент 3. Болен с первых месяцев жизни, когда впервые выявлено увеличение печени и селезенки. С рождения отмечено седое прокрашивание бровей, ресниц и волос, участки депигментации кожи, плохая прибавка в

весе. С возраста 1 года и 2 месяцев – стойкая фебрильная лихорадка до 42,5°C, генерализованный лимфопролиферативный синдром, респираторные инфекции, диарея, отсутствие эффекта от антибактериальной терапии.

При биопсии лимфатических узлов выявлена реактивная гиперплазия лимфоидной ткани. По данным компьютерной томографии органов грудной полости – очаговые изменения в дорсальных отделах обоих легких; головного мозга – смешанная гидроцефалия с признаками субатрофических изменений паренхимы лобно-теменно-затылочных отделов гемисфер. В общем анализе крови – анемия (гемоглобин – 80 г/л), снижение числа лейкоцитов до $2,0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов до $80 \times 10^9/\text{л}$. Ребенок рожден от близкородственного брака (мать и отец – троюродные сестра и брат). Старший брат погиб в возрасте 1 года и 6 месяцев при сходных симптомах.

Выявлено умеренное снижение количества TRECS, тогда как уровень KREC был в пределах нормальных значений. Заподозрен ПИД с дефектом иммунной регуляции и нарушением пигментного обмена. При генетическом исследовании установлена мутация гена RAB27A с.149delG; p.Arg50LysfsTer35, верифицирован синдром Грисцелли 2 типа. Учитывая неблагоприятный исход при данном заболевании, мальчику осуществлена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от HLA-идентичного родственного донора (отца). Прогноз относительно благоприятный.

Пациент 4. Девочка от 1 беременности, срочных родов. В роддоме вакцинирована (БЦЖ, гепатит В) без побочных реакций. С первых месяцев жизни отмечены задержка в прибавке массы тела, частые респираторные инфекции с длительной гипертермией, затяжной насморк с гнойным отделяемым из носа, периодически жидкий водянистый стул до 5-6 раз в сутки, эпизоды лейкопении до $1,2 \times 10^9$ клеток/л, лимфопении и тромбоцитопении. В 2 года 6 месяцев ребенок весил 9 кг; при объективном осмотре обращали на себя внимание отставание в росте, микроцефалия, пятна депигментации на коже туловища, гепатоспленомегалия (печень +5 см, селезенка +1,5 см из-под края реберной дуги), диспептический синдром. При

скрининговом мультиплексном анализе установлено полное отсутствие TREC и KREC. Выявлено снижение числа циркулирующих CD3⁺-лимфоцитов и концентрации IgM в сыворотке крови, а также резкое снижение уровней IgG и IgA. Выполнено полногеномное секвенирование, уточнен генетический вариант комбинированного иммунодефицита (SCID) – дефект гена LIG4 (замена нуклеотида с.845A>G в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене аминокислоты p.H282R. и замена нуклеотида с.1199T>G в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене аминокислоты p.I1400R.). Девочке назначена профилактическая антибактериальная и противогрибковая терапия, ежемесячное введение внутривенных иммуноглобулинов. В настоящее время ребенок наблюдается в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, планируется проведение ТГСК.

Пациент 5. Ребенок болен с 1 года и 4 месяцев, когда на фоне полного благополучия появились приступы кашля, одышки, диагностирована Т-клеточная лимфобластная лимфома с поражением средостения, III стадия. Получал программную химиотерапию по протоколу BFM-LMB. В этот же период прогрессировали шаткость походки, нарушение координации движений, телеангиэктазия склер. В течение года перенес крупноочаговую левостороннюю пневмонию, дважды гнойный средний отит с гноетечением, гнойный гайморит. В динамике наблюдения прослеживалась лимфопения (12-20%), увеличение альфа-фетопротеина – 99,35 нг/мл (норма – 0-12 нг/мл). Консультирован иммунологом, заподозрен ПИД с синдромальными нарушениями. Выполнен мультиплексный анализ эксцизионных колец: TREC отсутствовали, количество KREC было в пределах нормы (табл. 14). Методом прямого секвенирования по Сенгеру подтверждена мутация в гене ATM с.3928C>Tr.Gen1310Ter в гомозиготном состоянии. Диагноз «Первичный иммунодефицит с атаксией - телеангиэктазией» подтвержден. Мальчик получает профилактическую антимикробную терапию, регулярные инфузии внутривенных иммуноглобулинов.

Таблица 14 – Общая характеристика и показатели иммунологического обследования пациентов с настораживающими признаками ПИД

		Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5	Пациент 6	Пациент 7
Пол		Мужской	Мужской	мужской	Женский	мужской	женский	женский
Сроки гестации		39 недель	40 недель	39 недель	39 недель	39 недель	40 недель	39 недель
Вес при рождении		3400 г	4400 г	3050 г	3040 г	3200 г	3200 г	3070 г
Случаи в семье		Отсутствуют	Отсутствуют	родной брат	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют
Настораж. признаки ПИД		более 2	более 2	более 2	более 2	более 2	более 2	более 2
Диагностическая гипотеза		ТКИД	Гипогамма-глобулинемия	ПИД с нарушением пигментного обмена	КИД	Синдром Луи-Бар	Гипер-IgE синдром	APCED
TREC (копий/10 ⁵ лейкоцитов)	Результат	0	630	1100	0	0	1020	260
	Возрастная норма*	более 600	470-4100	1200-11000	1200-11000	14000-320000	1300-14000	470-4100
KREC (копий/10 ⁵ лейкоцитов)	Результат	2610	54	3600	0	12100	1702	130
	Возрастная норма*	100-10000	780-7700	1300-14000	1300-14000	1000-100000	2000-22000	780-7700
Лимфоциты (×10 ⁹ /л)		0,75	3,8	3,93	0,47	0,9	4,90	1,81
CD3 ⁺ (×10 ⁹ /л)		0,03	3,38	2,18	0,20	0,45	3,29	1,31
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (×10 ⁹ /л)		0,02	1,68	1,65	0,11	0,23	2,06	0,62
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (×10 ⁹ /л)		0,01	1,33	1,12	0,05	0,17	0,83	0,59
CD19 ⁺ (×10 ⁹ /л)		0,54	0,006	0,35	0,08	0,21	1,08	0,19
CD3 ⁺ D16 ⁺ CD56 ⁺ (×10 ⁹ /л)		0,006	0,36	0,59	0,36	0,02	0,54	0,63
CD3 ⁺ HLADR ⁺ (×10 ⁹ /л)		0,004	0,11	0,62	0,07	0,41	0,29	0,22
IgA (г/л)		0,23	0,00	0,45	0,01	0,72	0,25	1,10
IgM (г/л)		0,36	0,09	1,54	0,25	2,13	0,25	0,53
IgG (г/л)		2,3	1,2	9,19	0,4	9,37	10,7	6,09
Аномальный ген		IL2RG	BTk	RAB27A	LIG4	ATM	не известен	не известен
Мутация		C.116-1G>C GRCh38.p3	c.240+1G>C GRCh38.p5	c.149delG; p.Arg50LysfsTer35	c.845A>G,p.H282R. c.1199T>G,p.I1400R	c.3928C>Trp. Gen1310Ter	–	–
Базисная терапия / Исход		ганцикловир, фоскарнет, цидофовир, в/в Ig / гибель	в/в Ig	ТГСК	ко-тримоксазол, азитромицин, флуконазол, месалазин, в/в Ig	азитромицин, в/в Ig	цефиксим, в/в Ig	азитромицин, флуконазол, в/в Ig

Примечания: *в качестве возрастной нормы указаны референсные значения, принятые по месту выполнения конкретного исследования в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России или ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ».

Пациент 6. Ребенок болен с 2-недельного возраста, когда появились распространенная гнойничковая и экземоподобная сыпь, абсцедирующие фурункулы щечной, заушной и ягодичной области с умеренными признаками локального воспаления. На фоне антибактериальной терапии в условиях хирургического отделения ГБУЗ СК КДКБ развилась тяжелая пневропневмония (*Staphylococcus aureus*), осложненная образованием пневмоцеле и бронхоплеврального свища. В последующем – хронический парапроктит с формированием свища заднего прохода, резистентный к лечению. В динамике лабораторного обследования обращали на себя внимание стойкая эозинофилия (12-37%), трехкратное увеличение уровня общего IgE в сыворотке крови. Девочка осмотрена иммунологом. Заподозрен первичный иммунодефицит: гипер-IgE-синдром. При скрининговом исследовании эксцизионных колец установлено, что уровни TREC и KREC немного выходят за нижнюю границу нормы (табл. 14). Ребенок госпитализирован в отделение клинической иммунологии и ревматологии РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Предварительный диагноз – КИД; генетический диагноз (иммунологическая панель NGS) уточняется.

Пациент 7. Девочка больна с первых недель жизни. На 10-е сутки перенесла кишечную инфекцию в тяжелой форме, на фоне которой появились нарушение сознания в течение 3 дней до комы 1 степени, длительная госпитализация по месту жительства в течение 1 месяца. С 4-6 месяцев – частые респираторные инфекции (тонзиллофарингит, ринофарингит, ларинготрахеит, бронхит, гнойный гайморит, пневмонии), отставание темпов роста, набора массы тела, периодически гипертермия до 39,5°C, эпизоды повторной рвоты, диареи. Потребность в антибактериальной терапии – до 5-6 курсов в год. В возрасте 5 лет появились очаги гнездного облысения на голове, поредели брови, в последующем развилась тотальная алопеция. С 1 года прогрессировал онихомикоз, с 1,5 года – проявления кандидозного дерматита, затяжного вульвовагинита.

Уровни TREC и KREC были соответственно в 2 и 6 раз меньше нижней границы нормы (табл. 14). Диагностическая гипотеза: APESCED-синдром (аутоиммунная полиэндокринопатия-кандидоз-эктодермальная дисплазия). Девочка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»; при выполнении полногеномного секвенирования генетический диагноз уточнить не удалось. Наблюдается с диагнозом «первичный комбинированный иммунодефицит, недифференцированный вариант»; получает профилактическую антибактериальную и противогрибковую терапию, инфузии внутривенных иммуноглобулинов.

Мультиплексный анализ количества TREC и KREC был также проведен пациентам с тяжелой врожденной пневмонией (4) и неонатальным сепсисом (4), госпитализированным в реанимационное отделение Ставропольского краевого клинического перинатального центра №1» (табл. 15). У 3-х из 8 пациентов определялись низкие показатели эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов. В отличие от группы детей с настораживающими признаками ПИД, не детектируемые значения TREC и KREC получены не были.

Таблица 15 – Показатели иммунного статуса у пациентов с врожденной пневмонией и неонатальным сепсисом

	П 1	П2	П3	П4	П5	П6	П7	П8
Пол	муж.	муж.	муж.	жен.	муж.	жен.	жен.	муж.
Сроки гестации	27 нед	26 нед.	38 нед.	34 нед.	30 нед.	33 нед.	32 нед.	31 нед.
Вес при рождении	1200 г	950 г	3450 г	1650 г	1480 г	1950 г	1490 г	2100 г
Случаи фатальных инфекций в семье	-	-	-	-	-	-	-	-
Настораживающие признаки ПИД	неонат. сепсис,	неонат. сепсис	пневмония, ДНЗ	неонат. сепсис	неонат. сепсис	пневмония, ДНЗ	пневмония, ДНЗ	пневмония, ДНЗ
TREC (на $10^5/L$)	$1,03 \cdot 10^3$	$5,22 \cdot 10^2$	$7,41 \cdot 10^2$	$1,22 \cdot 10^3$	$9,52 \cdot 10^2$	$6,49 \cdot 10^2$	$1,02 \cdot 10^3$	$9,17 \cdot 10^2$
Возрастная норма TREC	*более $6 \cdot 10^2$ / на $10^5/L$							
KREC (на $10^5/L$)	$9,86 \cdot 10^1$	$1,47 \cdot 10^3$	$5,76 \cdot 10^2$	$5,18 \cdot 10^2$	$2,89 \cdot 10^2$	$5,15 \cdot 10^3$	$2,54 \cdot 10^3$	$1,92 \cdot 10^4$
Возрастная норма KREC	* $5,0 \cdot 10^2$ - $5,0 \cdot 10^4$ / на $10^5/L$							
Лимфоциты $\cdot 10^9/л$	0,32	1,42	4,1	4,9	2,32	1,95	2,02	6,7
Исход	летальный	летальный.	благопр.	благопр.	благопр.	благопр.	благопр.	благопр.

Примечания: *в качестве возрастной нормы указаны референсные значения, принятые по месту выполнения конкретного исследования в ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ.

У 2-х детей отмечалась крайняя степень недоношенности, двое детей родились от ранних преждевременных родов, трое – от преждевременных родов, один ребенок был доношенным. Показатели TREC и KREC у пациентов с врожденной пневмонией не отличались от нормальных. В качестве этиологического агента у 2-х детей верифицирована *Klebsiella pneumoniae*, в 2-х случаях этиологию установить не удалось. На фоне антибактериальной и патогенетической терапии отмечен благоприятный исход.

Неонатальный сепсис диагностирован у 4-х детей с мультисистемными поражениями в виде пневмонии, менингоэнцефалита, кардита, нефрита, энтероколита. У 2-х детей были снижены показатели KREC, у одного – показатели TREC. Летальный исход наступил в 2-х случаях в возрасте 76 (П1) и 178 дней (П2) (табл. 15). Оба ребенка имели крайнюю степень недоношенности. В одном случае имелись врожденные пороки развития (гипоплазия левого легкого, аномалия развития бронхов, коарктация аорты, стеноз легочной артерии), в одном – развилась тяжелая бронхолегочная дисплазия с прогрессирующей дыхательной и сердечно-легочной недостаточностью.

Таким образом, скрининговое определение TREC и KREC методом мультиплексного анализа у детей сстораживающими признаками первичных ИДС обладает высокой чувствительностью и может использоваться практикующим аллергологом-иммунологом на ранних этапах диагностического поиска.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Первичные иммунодефициты – генетически обусловленные жизнеугрожающие заболевания, обусловленные врожденными нарушениями в системе иммунитета. Врожденные ИДС как группа заболеваний были идентифицированы менее полувека назад и до сих пор остаются новой отраслью в клинической медицине [62].

Ведущие специалисты в области диагностики и лечения ПИД считают, что во многих случаях эти заболевания остаются недиагностированными [179, 168, 228]. По данным эпидемиологических исследований, сведения о распространенности ПИД в различных странах значительно варьируют – от 1,5 до 18,8 на 100 000 жителей, что во многом определяется уровнем развития здравоохранения и социально-экономическими возможностями страны [109, 133, 167]. При большинстве нозологических форм ПИД не существует этнических различий, однако преобладание некоторых из них возможно в отдельных странах вследствие распространенности близкородственных браков [128, 155, 197, 193, 189].

Своевременная диагностика и ранняя терапия ПИД предотвращают развитие тяжелых и необратимых изменений, позволяют существенно улучшить качество жизни и прогноз пациентов, изменить отношения к ПИД как к безнадежным и неизлечимым заболеваниям [230, 98, 225, 214, 227].

Несмотря на многочисленные эпидемиологические исследования, характеристика ПИД в различных странах и регионах мира остается актуальной проблемой клинической медицины. Данные о распространенности первичных иммунодефицитов в России и странах ближнего зарубежья ранее были мало представлены в мировой литературе [62]. Одним из основных инструментов для систематизации данных о первичных иммунодефицитах в мире считается создание регистров, являющихся платформой для эпидемиологического анализа, идентификации новых генов, ассоциированных с ПИД, разработки новых диагностических и терапевтических стратегий [167, 178, 110].

В масштабах РФ эпидемиологическое наблюдение за пациентами с ПИД стало возможным благодаря созданию Российского национального регистра ПИДС в 2017 г. под эгидой НАЭПИД (национальная ассоциация экспертов по первичным иммунодефицитам) [55].

Региональная систематизация случаев ПИД, идентификация нозологических форм, оценка их распространенности, сроков диагностической задержки и объема получаемой терапии является стратегически важной задачей, определяющей, в конечном итоге, качество лечебных и профилактических мероприятий у этой сложной категории больных. Для создания регистра ПИД Ставропольского края была собрана информация в 35 административных округах СК обо всех пациентах с ПИД, диагностированных в течение 10 лет (2009-2019 гг).

Регистрация больных с врожденными иммунными нарушениями осуществлялась на кафедре иммунологии СтГМУ, где был создан локальный регистр ПИД Ставропольского края. Диагноз верифицирован в соответствии с критериями ESID [133]. В 2018-2019 гг. сведения о пациентах ПИД СК интегрированы в электронный регистр РФ.

В период с 2009 г. по июль 2019 г в Ставропольском крае зарегистрировано 88 пациентов с врожденными ошибками системы иммунитета. На конец июля 2019 г 79 (87,4%) пациентов живы, 6 (6,8%) умерли, 3 (3,4%) потеряны для наблюдения. Существенное увеличение количества зарегистрированных пациентов прослеживалось в 2018-2019 г., что было связано с согласованными усилиями всех регионов России по работе с электронным регистром ПИД РФ, созданным в 2017 г по инициативе Национальной Ассоциации экспертов в области ПИД (НАЭПИД).

Минимальная распространенность ПИД в СК была рассчитана как 3,1:100 000 (1:31764) населения, что превышает показатели в среднем по РФ (1,35:100 000), а также во многих областях РФ [55].

Известно, что репортируемая распространенность ПИД в мире варьирует от 1,5 до 18,8 на 100 000 населения и во многом определяется

социально-экономическими и этническими особенностями, а также методологией сбора данных и точностью клинико-лабораторной диагностики ПИД [167, 209, 133, 167]. Так, опубликованная частота ПИД в Швейцарии составила 4,2:100 000 населения [218], во Франции – 8,0 на 100 000 жителей [167], Великобритании – 5,90/100 000 [220], Германии – 2,72 на 100 000 [212], в том числе 7,5 на 100 000 детей [69], в округе Олмстед, штат Миннесота США составляет 4,6 на 100 000 [126], В Иране – 3,92 на 100 000 [108], среди детей в Кувейте – 11,98 на 100 000 детей [69].

Общая распространенность ПИД в странах MENA колеблется от 0,81 до 30,5 на 100 000 жителей [135, 209, 221, 146, 211, 95].

Число пациентов с ПИД в Южной Африке, по предварительным оценкам, может составить от 2850 до 45728, хотя фактическое число зарегистрированных в регистре SA – только 301 человек [101]. Регистр Латиноамериканского общества иммунодефицитов (LASID) объединяет 15 стран Южной Америки, в котором проживает 599 миллионов жителей, в 2014 год в реестре зарегистрировано 5203 живых пациента [85], в 2018 год – 7 977 пациентов [169].

По нашему мнению, в Ставропольском крае, как и во многих регионах РФ и мира, показатели распространенности ПИД существенно занижены. В качестве причин следует учитывать неполный объем данных о пациентах с первичными ИДС, полученный от районных педиатров из административных округов СК. Кроме того, переход повзрослевшего пациента из детской группы во взрослую нередко приводит к потере регистрационной документации и сведений о больном [167, 212, 55].

Однако основной причиной следует считать недостаточную осведомленность врачей различных специальностей СК в отношении ПИД, а также низкие диагностические возможности лабораторной службы, особенно в районах, удаленных от Краевого центра [167, 212].

Соотношение пациентов женского и мужского пола в регистре СК составляет 1:2,03, что согласуется с данными регистра РФ (1:1,5) [55], а

также большинства регистров мира [168, 211, 110, 120] и, вероятно, связано с Х-сцепленным характером наследования отдельных нозологических форм. Однако в других исследованиях, таких как национальные исследования ПИД в США, доля пациентов женского пола существенно выше [120].

В когорте живых пациентов с ПИД в СК на момент исследования преобладают педиатрические пациенты – 59 (74,7%), на долю детей первого года жизни приходится 1,3%, от года до 5 лет – 13,9%, от 5 до 10 лет – 32,9%, от 10 до 18 лет – 26,6%. В группу взрослых пациентов входит 25,3% человек ($p < 0,05$). Медиана возраста пациентов регистра СК составляет 10 (5,4; 17) лет. Самому младшему пациенту на момент анализа оказалось 3 месяца, самому старшему – 74 года. Восемь больных в группе взрослых (40%) – повзрослевшие пациенты, диагноз которым был поставлен еще в детстве.

Медиана возраста педиатрической когорты регистра – 7 (5; 11,2) лет, самому младшему пациенту 3 месяца, самому старшему – 17 лет 10 мес. Медиана возраста взрослых пациентов – 26 (20,7; 42,5) лет, самому младшему пациенту 18 лет, самому старшему – 74 года. Полученные нами данные практически совпадают с данными российского регистра, на долю детей в котором приходится 70,3% [55], в то время как в регистрах развитых стран мира нередко преобладают взрослые. Так, в регистре ПИД Великобритании дети до 16 лет составляют только 17% [220], Германии (PID-NET) – 45% [212]. В Швейцарском национальном регистре число детей до 18 лет – 31% [218], в американском регистре USIDNET – 25% [228],

По статистическим данным ESID (European Society for Immunodeficiencies), на долю педиатрической когорты среди пациентов, зарегистрированных в Европе, приходится 44,3% [21], тогда как в большинстве регистров стран Ближнего Востока (MENA) дети составляют 80% [72]. Преобладание педиатрической популяции первичных ИДС в регистре СК, как и в большинстве регионов РФ, вероятно, связано с отсутствием настороженности в отношении первичных иммунодефицитов среди терапевтов, значительной долей гуморальных ИДС в структуре ПИД у

взрослых и их более мягким течением, а также наличием только одного центра в России, занимающегося лечением взрослых пациентов, страдающих ПИД [19, 55].

Основные группы ПИД в регистре СК представлены 27-ю нозологическими формами. Наиболее частыми являются дефекты гуморального звена, составившие 44,3%, на втором месте по распространенности оказались комбинированные иммунные нарушения с синдромальными проявлениями – 15,9%, на третьем – нарушения фагоцитоза 10,2%, на четвертом – аутовоспалительные заболевания и дефекты системы комплемента, представленные в равных долях – 8%, на пятом – комбинированные ИДС (SCID/CID) и нарушения иммунной регуляции, составившие 6,8 и 4,5% соответственно. На долю неуточненных ПИД приходится 2,3%.

В структуре ПИД СК по сравнению с регистром РФ отмечено больше дефектов антителообразования (44,3% и 28%, $p < 0,001$) [55], различий по другим категориям ПИД установлено не было [55]. В сравнении с регистром ESID в СК распространенность групп ПИД по группам МСИО (Международный Союз иммунологических обществ) определялась с близкой частотой: дефекты антителообразования – в 55% в регистре ESID и в 44,3% в регистре СК, комбинированные ИДС – в 9 и 6,8%, нарушения фагоцитоза – в 9 и 10,2%, синдромальные ИДС – в 14 и 15,9%, нарушения иммунной регуляции – в 4 и 4,5%, аутовоспалительные синдромы – в 14 и 8%, дефекты системы комплемента – в 5 и 8%, неуточненные – в 1 и 2,3% соответственно [21, 133, 208]. Следует отметить, что в регистре СК отсутствуют пациенты с дефектами врожденного иммунитета (группа VI) и фенотипами, обусловленными соматическими мутациями (группа IX). Эти группы совсем недавно внесены в классификацию ПИД, поэтому их диагностика только налаживается.

Преобладание гуморальных и синдромальных ПИД отмечено в большинстве регистров мира [220, 212, 218, 228, 84, 112, 138]. Исключение

составляют страны Ближнего Востока (MENA), где выше доля комбинированных ИДС, что связано с высокой распространенностью близкородственных браков [72].

Наиболее частой нозологической формой в регистре СК является селективный дефицит иммуноглобулина А, на долю которого приходится 31,8%. Среди тяжелых форм ИДС преобладают атаксия-телеангиэктазия (8%), ХГБ (6,8%), наследственный ангионевротический отек (8%). Реже встречаются синдром Вискотта-Олдрича (3,4%), семейная средиземноморская лихорадка (3,4%), неуточненный гипер-IgM-синдром (3,4%). Следует отметить, что некоторые нозологические формы, считающиеся распространенными в большинстве регистров ПИД, – болезнь Брутона, синдромы ДиДжорджи и Неймегеновского повреждения [191, 228, 113, 221] – представлены в нашем регионе единичными случаями, что может быть связано с низкой настороженностью врачей в отношении этих нозологических форм, длительной компенсацией при болезни Брутона или отсутствием очевидных инфекционных эпизодов при синдроме ДиДжорджи. В то же время в крае диагностированы два редких случая гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза с гипопигментацией (синдром Грисцелли 2 типа и синдром Германски-Пудлака). Среди комбинированных ИДС установлены Т-В+ТКИН – дефект IL2RG, дефицит JAK 3, Т-В-ТКИН – дефицит аденозиндезаминазы, ДНК-лигазы 4.

Возрастная структура ПИД определена у живых пациентов в регистре СК на момент анализа данных (конец июля 2019 г.). В группе комбинированных и синдромальных ИДС преобладают пациенты до 10 лет, в том числе четверо детей – после успешной ТГСК. Среди пациентов с иммунной дисрегуляцией и дефектами фагоцитирующих клеток дети в возрасте до 10 лет также составляют большую часть. Успешная иммунореконструкция в анамнезе отмечена у 2-х детей в возрасте старше 10 лет. В группе аутовоспалительных заболеваний зарегистрирован

единственный взрослый пациент (19,5 года), страдающий синдромом Мак-Веллс с относительно поздним дебютом в 13 лет.

У взрослых пациентов верифицированы преимущественно дефекты гуморального звена и системы комплемента. Среди 5 взрослых с установленным диагнозом в детстве трое – с дефектами гуморального звена, в том числе с ОВИН (2) и неуточненной гипоиммуноглобулинемией (1), по одному – с наследственным ангионевротическим синдромом и синдромом Мак-Веллса.

Практически во всех группах ПИД регистрируется больше пациентов восточно-славянской этнической группы, и только в группе комбинированных ИДС преобладают дети этнической группы Кавказского региона. Ранняя детская смертность мальчиков прослеживается в семейном анамнезе 4-х детей, в том числе с синдромом Вискотта-Олдрича (1), хронической гранулематозной болезнью (2), синдромом Грисцелли 2 (1).

Количество семей, в которых наблюдается более одного пациента с ПИД, составило 7: по одной семье в группах ПИД с иммунной дисрегуляцией (синдром Грисцелли 2), нарушениями фагоцитоза (ХГБ), аутовоспалительными заболеваниями (семейная средиземноморская лихорадка) и 4 семьи в группе с дефектами в системе комплемента.

Медиана возраста появления симптомов у пациентов с ПИД в регистре СК составила 2 (0,28; 8,5) года с минимальными показателями – 0 лет, максимальными – 32 года, в том числе в педиатрической когорте – 1,0 (0,16; 2,64) год, во взрослой когорте – 15 (12; 25) лет.

У пациентов всех групп ПИД имела место существенная задержка диагноза. Ввиду недостаточного объема выборок медиана диагностической задержки была определена только для отдельных групп ПИД и составила 2,8 (2 мес.; 12 лет) года для синдромальных ПИД, 3 (0: 15 лет) года для гуморальных ИДС, 1,7 (5 мес.; 11 лет) года для дефектов фагоцитоза.

Сроки диагностической задержки колебались от 2-х до 10 месяцев у пациентов с ТКИД, от 5 мес. до 2,8 года – у больных с дефектами иммунной

регуляции, от 2-х мес. до 3,5 года при аутовоспалительных заболеваниях, от 2-х до 50-ти лет – при дефектах в системе комплемента.

Средняя задержка постановки диагноза в общей группе первичных ИДС в регистре СК достигала 2,9 (1,56; 4,24) года с минимальными показателями 0 лет, максимальными – 51 год. При этом у детей процесс диагностировался быстрее. Медиана задержки диагноза в педиатрической когорте составила 2,6 (1,1; 4) года (минимальные показатели 0 лет, максимальные – 12,3 года), что было достоверно ниже ($p < 0,001$), чем у взрослых – 3,5 (2,5; 17,5) года (минимальные показатели 1 год, максимальные – 51 год). При сравнении с небольшими исследованиями, проведенными в мире, медиана отсрочки диагноза у детей, госпитализированных в детский госпиталь Mofid в Иране, составила 20 мес. [198], в Корее – 19 мес. [168], показатели в Мексике уменьшились с $4,65 \pm 6,95$ в 2013 г. [170] до 2,17 года в 2017 г. [93]. Учитывая, что отсрочка постановки диагноза ПИД в СК достаточна велика, необходимо проведение мероприятий, направленных на ее уменьшение. Стратегии достижения этой цели уже существуют в мире [171].

При анализе наиболее важных форм ПИД в целом установлены тенденции, близкие к представленным в регистре РФ. Отсрочка диагноза была минимальной у детей с ТКИН – от 1,7 до 10 мес. При синдроме Вискотта-Олдрича показатели колебались от 4 до 127 мес., у детей с ХГБ – от 5 мес. до 11 лет, при болезни Брутона составили 36 мес., синдроме Неймегеновского повреждения – 59 мес., при ОВИН достигали 15 лет, при наследственном ангионевротическом отеке – 50 лет.

Инфекции в качестве ведущих клинических синдромов реализовались у 65 (73,9%) пациентов с ПИД. Наиболее распространенными инфекционными осложнениями были пневмонии (43,2%), гнойный средний отит (20,5%), синусит (22,7%), гнойный лимфаденит (11,4%), афтозный стоматит (6,8%), гастроэнтерит (8%). Гемоколит рецидивировал у 4,5% детей, в том числе при синдромах Вискотта-Олдрича (2,3%), Германски-Пудлака (1,1%),

хроническом гранулематозе (1,1%). Формирование бронхоэктазов отмечено у 4-х пациентов с ОВИН и одного пациента с гипер-IgM-синдромом.

Сепсис развился у 4,5% детей, остеомиелит – у 2,3%, септический артрит – у 2,3%. Инфекции кожи диагностировались у 21,6% детей, в том числе периаанальный абсцесс и параректальный свищ (6,8%), абсцессы передней брюшной стенки (2,3%), характерные для пациентов с ХГБ.

Генерализованная ЦМВ-болезнь отмечалась у двух детей с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью и привела к летальному исходу. Диссеминированная БЦЖ-инфекция Кальметта-Герена верифицирована у 5,7% детей, преимущественно при ТКИН (2,3%) ХГБ (3,2%). Кандидоз регистрировался в 5,7% случаев, криптоспориديоз – в 2,3%, в том числе при ТКИН и синдроме гипер-IgM.

Повторные респираторно-вирусные инфекции регистрировались у 39,8% детей и лидировали в структуре заболеваний у пациентов с селективным дефицитом IgA.

Наиболее частыми из неспецифических клинических синдромов были гепатоспленомегалия (29,5%) и лихорадка неясной этиологии (13,6%), которая наблюдалась у всех 7 пациентов с аутовоспалительными заболеваниями, а также у больных ПИД с иммунной дисрегуляцией.

В структуре коморбидной патологии у пациентов с ПИД в регистре СК регистрировались также лимфопролиферативные, аутоиммунные, гематологические, онкологические заболевания. Гранулемы выявлялись у 8% больных, в том числе гранулемы в легких (3), коже (2), печени (3) костном мозге и губчатых костях (1). Интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких верифицирована в 2-х случаях, при атаксии-телеангиэктазии и гипер-IgM-синдроме.

Пороки развития имели место у двух детей, в том числе тетрада Фалло при синдроме ДиДжорджи и атрезия ануса, микроцефалия – при синдроме Неймегеновского повреждения. Эндокринопатии отмечены в 5,7% случаев в виде гипопаратиреоза при синдроме ДиДжорджи (1), полиэндокринопатии

при синдроме APESCED, аутоиммунного тиреоидита при КИД (1) и селективном дефиците IgA (2).

Неинфекционные дерматиты наблюдались у 26,1% детей. В спектре поражений кожи отмечены телеангиэктазии у пациентов с синдромом Луи-Бар (7), экзематозный процесс при синдромах Вискотта-Олдрича (3), гипер-IgE (1), ОВИН (3), дефиците IgA (2). Аутоиммунный дерматит верифицирован у детей с дефицитом АДА (1) и синдромом Ниймиген (1), сыпь по типу РТПХ – у ребенка, страдающего ТКИД. Уртикарная сыпь наблюдалась у 2-х детей в структуре аутовоспалительного заболевания и при неуточненном ИДС. Тяжелая хроническая крапивница, резистентная к терапии, отмечена у мальчика с селективным дефицитом IgA.

Дисплазия ногтей выявлялась у 3-х детей, в том числе в комбинации с аллопецией при неуточненном КИД и APESCED-синдроме. Частичный альбинизм с седым прокрашиванием волос, бровей, ресниц наблюдался при ПИД с семейным лимфогистиоцитозом и гипопигментацией (синдромы Грисцелли 2 и Германски-Пудлака).

Цитопении были одними из самых частых проявлений и отмечались у 23,9% детей. В 12 (13,6%) случаях развилась тяжелая трехростковая цитопения – при ТКИН (2), синдромальных ИДС (3), дефектах иммунной регуляции (3), нарушениях фагоцитоза. Преимущественно тромбоцитопении в сочетании с анемией наблюдались у детей с синдромом Вискотта-Олдрича (3). Железодефицитные анемии отмечены у 27,3% детей.

Ревматологические маски ПИД в виде полисерозита регистрировались у 3-х детей с семейной средиземноморской лихорадкой, суставной синдром – у 6 детей, в том числе с высокой степенью активности при синдроме CINCA (хронический инфантильный неврологический кожно-суставной синдром) и синдроме Muckle-Wells.

Бронхиальная астма диагностирована у 2-х пациентов с селективным дефицитом IgA. «Холодные» отеки конечностей, мягких тканей лица,

гортани в сочетании с абдоминальными болями регистрировались у 7 (8%) пациентов с наследственным ангионевротическим отеком.

Злокачественные новообразования составили 4,5% и отмечались при атаксии-телеангиэктазии (2 случая), синдроме Неймегеновского повреждения (1), гипер-IgM-синдроме. У детей с атаксией-телеангиэктазией верифицированы Т-клеточная лимфобластная лимфома с поражением средостения и лимфобластная лимфома с поражением всех групп лимфатических узлов. У девочки с синдромом Неймегеновского повреждения диагностирована пинеобластома, распространяющаяся субтенториально и на затылочную долю, послужившая причиной летального исхода, у мальчика с гипер-IgM-синдромом – глиоматоз левой височной и затылочной областей.

Таким образом, у 73,9% пациентов регистра СК ведущими клиническими проявлениями были инфекции, у 18,1% – признаки иммунной дисрегуляции в виде лихорадки, гепатоспленомегалии, цитопении, суставного синдрома, у 8% – рецидивирующие «холодные» ангиоотеки. Злокачественные новообразования развились у 4,5 % больных. Следовательно, ПИД может быть заподозрен у пациента с любыми нарушениями иммунитета [59].

Ранжирование клинических синдромов с преобладанием инфекций отмечено в регистре Германии (2019 г.) [212], Южноафриканском регистре (ASID) [101], а также регистрах других стран и регионов [177, 179, 168, 108]. Однако из-за различий в классификациях разных лет прямое сравнение показателей распространенности сложно осуществить.

Принимая во внимание общую численность населения Ставропольского края, количество зарегистрированных пациентов с ПИД в 49 раз меньше ожидаемого. Количество верифицированных случаев оказалось в 9 раз меньше ожидаемого для комбинированных ИДС, в 2 раза – для синдромальных КИД, в 113 раз – для гуморальных ИДС, в 40 раз – для аутовоспалительных заболеваний и в 8 раз – для дефектов системы

комплемента. Количество зарегистрированных пациентов только на 27% ниже расчетного для дефектов системы фагоцитоза и несколько превышает количество ожидаемых случаев для дефектов иммунной регуляции.

Генетическое исследование проведено у 45,5% пациентов, молекулярно-генетический диагноз установлен в 38,6% случаев, что составило 85% от числа протестированных. Идентифицирована 1 новая мутация. По данным регистра РФ, генетическое подтверждение диагноза имеют 36% детей с ПИД [169].

Регистры Европейских стран и стран Ближнего Востока сообщают о близких показателях, составивших во Франции 43,3% пациентов, [111], в Германии – 36,4% [212], Иране – 33,1% [108], США – 36,5% [228], Кувейте – у 53% [70]. Генетическое исследование, как и в большинстве стран, не проводилось у пациентов с общим переменным иммунодефицитом и селективным дефицитом IgA, что обусловлено дороговизной анализа и очевидностью диагноза в результате динамической оценки сывороточных иммуноглобулинов [212].

Трансплантация костного мозга и гемопоэтических клеток осуществлена у 10 (11,4%) пациентов, в том числе повторно у 3-х пациентов – с дефицитом АДА (1), аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом (1) и ХГБ (1). При этом трое пациентов на настоящий момент нуждаются в проведении ТГСК. По данным регистра РФ иммунореконструктивная терапия проведена у 10,8% пациентов [55], регистра Германии (PID-NET) – у 12,2% [212], Франции (CEREDIN) – у 10,8% [109], Швейцарии – у 3,5% [218], Гонконге – в 16,2% [177].

В заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов нуждаются 23 (29,1%) человека, получают 17 (21,5%) из 79 живых пациентов регистра СК, что составляет 70,8% от числа нуждающихся. Двое детей не лечатся в связи с отказом родителей. Непрерывная профилактическая противомикробная терапия проводится у 14 (17,7%) пациентов. Заместительную терапию ГКСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий

фактор) получают 6 (7,6%) больных, С1-ингибитор – 4 (5%), таргетную антицитокиновую терапию – 7 (8,9%), колхицин – 3 (3,8%).

В соответствии с данными регистра РФ терапию внутривенными иммуноглобулинами получают 44,7% пациентов, профилактическую противомикробную терапию – 37,7%, таргетную антицитокиновую – 7,6%, регулярно или эпизодически ГКСФ – 4,9% [55]. В период наблюдения с 2009 г. умерли 6 (6,8%) пациентов, что сопоставимо с регистрами РФ – 6% [55], Германии – 2% [212], Швейцарии – 3,5% [218], но несколько меньше, чем в Южном Китае, – 15,2% [179], Корее – 9,8% [168].

Таким образом, минимальная распространенность первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае составляет 3,1:100 000 населения. В регистре СК преобладают лица мужского пола (2,03:1). В когорте живых пациентов преобладают дети (74,7%). Средний возраст больных достигает 10 лет. В регистре представлено 27 уточненных нозологических форм ПИД. Наиболее распространенными являются дефекты гуморального звена (44,3%), второе место занимают комбинированные иммунные нарушения с синдромальными проявлениями (15,9%), третье – дефекты фагоцитоза (10,2%). Молекулярно-генетический диагноз подтвержден у 38,6% больных.

Возраст появления симптомов варьирует от 0 до 25 лет. Преобладающими клиническими проявлениями являются инфекции (73,9%), реже встречаются признаки иммунной дисрегуляции (18,1%), рецидивирующие «холодные» отеки (8%). Диагностическая задержка составляет 2,9 года. Трансплантация гемопоэтических клеток осуществлена у 11,4% детей. Заместительную терапию препаратами внутривенных иммуноглобулинов получают 21,5% человек, непрерывную профилактическую противомикробную терапию – 17,7%, таргетную антицитокиновую терапию – 8,9%.

Популяционный скрининг является единственным средством ранней диагностики ТКИН до начала серьезных инфекций, поскольку 80% пациентов не имеют положительного семейного анамнеза [98]. Кроме того,

он позволяет выявить дополнительные расстройства с низким количеством Т-лимфоцитов, которые нуждаются в диспансерном наблюдении и лечении [196, 118, 157, 154].

На 2 этапе работы проведено ретроспективное исследование архивных тест-бланков сухих пятен крови 43 умерших детей, взятых для неонатального скрининга. В качестве критериев отбора учитывали тяжелые инфекционные заболевания, подтвержденные в клиническом и патоморфологическом диагнозе и явившиеся основной причиной летального исхода.

В 20,9% случаев при жизни и на секции верифицированы тяжелые пневмонии, в 39,5% – сепсис, в 4,7% – гнойный менингоэнцефалит, в 30,2% – генерализованная форма вирусной инфекции, в 4,7% – язвенно-некротический энтероколит. Летальный исход у 34,9% детей наступил на 1-м месяце жизни, у 37,2% – в возрасте 1-3 мес., у 11,6% – в 3-6 мес., у 11,6% – в 6-12 мес., у 4,7% – в 1-3 года. Недоношенные дети составили 65,1%, в том числе 21,4% – с крайней степенью недоношенности и сроком гестации менее 28 недель, 32,1% – от ранних преждевременных родов (28-32 недели), 17,9% – от преждевременных родов (32-34 недели), 28,6% – от поздних преждевременных родов (34-37 недель). Врожденные пороки развития верифицированы у 19 (44,2%) детей, в том числе пороки сердца и магистральных сосудов (23,3%), пороки развития желудочно-кишечного тракта (атрезии пищевода и кишечника) (7,0%), аномалии мочевыделительной и половой систем (2,3%), пороки развития бронхов и легких (7%), ЦНС – 3 (7%), а также синдромы ДиДжорджи (2,3%), Эдвардса (2,3%), Грисцелли 2 (2,3%), болезнь Дауна (2,3%).

У 60,5% умерших детей с фатальными инфекциями определялись сниженные показатели эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов, зарегистрированные у 4 из 7 детей с АИ III ст., у 5 из 10 детей – с АИ IV ст., у 7 из 17 – с АИ V ст, а также у всех детей с морфологическими признаками врожденных ИДС. Низкие показатели TREC отмечаются в 37,2% случаев, KREC – в 4,6%, TREC+KREC – в 16,6%.

Среднее число копий TREC для всех образцов составило – 147 [59,1; 345] KREC – 264 [85,1; 624]. У 26 (60,5%) детей из 43 были выявлены сниженные показатели TREC и KREC, что, вероятно, связано с большим количеством глубоко недоношенных детей (менее 28 недель гестации), а также детей, рожденных от ранних преждевременных родов (28-32 недели).

При патоморфологическом исследовании вилочковой железы и лимфатических узлов прослеживались явления приобретенного угнетения иммуногенеза в виде акцидентальной инволюции тимуса III-V стадий (34 пациента), а также врожденной гипоплазии тимуса (4) и несвоевременного жирового метаморфоза (1). Реже обнаруживались признаки активации иммуногенеза с развитием АИ тимуса I-II стадий (4).

Определение эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов в сухих пятнах крови осуществлялось у детей 5-ти групп: АИ I-II (4 пятна), АИ III (7 пятен), АИ IV (10 пятен), АИ V (17 пятен), морфологические признаки ПИД (5 пятен).

В группе с АИ I-II показатели TREC и KREC были снижены в единичном случае – у ребенка с ВПС (дефект межпредсердной перегородки, гипертрофия миокарда желудочков) и поздним неонатальным сепсисом (двусторонняя пневмония, кардит, гепатит, менингоэнцефалит, вентикулит).

В группе АИ III уменьшение уровней эксцизионных колец реаранжировки генов отмечено у 4-х детей. Показатели TREC и KREC были существенно снижены у глубоконедоношенного ребенка (21 неделя гестации) с БЛД и абсцедирующей пневмонией. Показатели TREC были низкими у 2-х глубоко недоношенных детей, рожденных на 26 и 28 неделях гестации на фоне некротизирующего энтероколита и раннего неонатального сепсиса. Мать одного из детей инфицирована ВИЧ. Умеренно сниженные показатели TREC зарегистрированы у пациента с комбинированным ВПС (утолщение эндокарда левого желудочка, дефект МПП, стеноз легочной артерии, стеноз аортального клапана) и врожденным дивертикулезом бронхов.

У детей с АИ IV стадии низкие показатели TREC отмечены у 4-х детей, TREC+KREC – у 2-х детей. Выраженное снижение показателей TREC установлено у глубоконедоношенных пациентов с ранним неонатальным сепсисом, рожденных на 27 и 28 неделях гестации и имеющих экстремально низкую массу тела (900 г и 1500 г). Низкие показатели TREC и KREC отмечены у двух детей с поздним неонатальным сепсисом и множественными аномалиями развития в виде атрезии пищевода, недоразвития 12-перстной кишки, неполного удвоения селезенки, кистозных изменений яичников, а также пороков бронхолегочной системы (врожденные кисты с последующим нагноением, незрелость легочной ткани). Умеренные изменения TREC зарегистрированы у недоношенного ребенка (33 нед.) с поздним неонатальным сепсисом на фоне ВПС.

При акцидентальной инволюции тимуса V стадии показатели TREC были снижены у 7 детей, KREC – у 1-го, TREC+KREC – у 4-х. Существенное снижение TREC и TREC+KREC зарегистрировано у 3-х детей с поздним неонатальным сепсисом, рожденных в 32 и 27 недель беременности, с массой тела 960, 2200 и 980 г соответственно. У двух детей сепсис развился на фоне ВПР, в том числе ЖКТ (аномальное расположение сосудов стенки кишечника и поджелудочной железы), и множественных пороков развития – ДМПП, микрофтальм, сужение устья мочеточников, двусторонний гидронефроз, неправильное ветвление, дивертикулез бронхов. Умеренное снижение TREC отмечено у доношенного ребенка с бактериальным сепсисом на фоне ВПС, у двух детей с генерализованной вирусной инфекцией – АВИ и ЦМВИ, у пациента с НЭК, рожденного на 29 неделе гестации, и мальчика с тяжелой пневмонией на фоне ВПС (транспозиция крупных сосудов, гипоплазия аорты, ДМПП), имеющего экстремально низкую массу тела. Умеренное уменьшение TREC и KREC зарегистрировано у глубоконедоношенного пациента (25 нед.) с полисегментарной пневмонией и ЭМНМТ (850 г), а также у маловесного ребенка (970 г) с синдромом Дауна, тетрадой Фалло, недоразвитием хрящей бронхов.

В 5-ти случаях секционных наблюдений установлен патоморфологический диагноз врожденного ИДС. У 1 ребенка верифицирован жировой метаморфоз вилочковой железы, у 3-х детей – признаки гипоплазии тимуса и незрелости периферических органов ИС, в том числе неклассифицируемый ИДС (1), синдромы ДиДжорджи (1), Эдвардса (1). Ретроспективно осуществлен анализ TREC и KREC ребенка с семейным лимфогистиоцитозом (синдром Грицелли 2).

В возрасте 7 мес. у мальчика с несвоевременным жировым метаморфозом в дольках и строме вилочковой железы развилась фатальная форма генерализованной энтеровирусной инфекции: серозный менингоэнцефалит, венитрикулит, энтероколит, бронхопневмония, миокардит, гепатит, нефрит, что привело к развитию полиорганной недостаточности и явилось непосредственной причиной смерти пациента. При определении эксцизионных колец в архивной карте Guthrie уровень TREC умеренно снижен ($7,91 \cdot 10^1 / 10^5 L$), уровень KREC – 0. Учитывая низкие показатели γ -фракции при биохимическом исследовании крови при жизни в совокупности с патоморфологическими признаками и показателями KREC, нельзя исключить врожденную гипои́ммуноглобулинемию.

У мальчика с ВПР в виде тетрады Фалло, пороком развития конечностей – отсутствие проксимальных суставов больших пальцев кистей, лицевым дисморфизмом (микроцефалия, триганоцефалия черепа, гипертелоризм глазных яблок, микрогнатия, аномалия ушной раковины справа), умершего в возрасте 3-х лет, посмертно верифицирован синдром ДиДжорджи. Летальный исход наступил в результате присоединения респираторно-синцитиальной инфекции, что сопровождалось развитием бронхиолита и декомпенсацией по дыхательной и сердечной недостаточности. В анамнезе прослеживались гипокальциемические судороги, повторные респираторные инфекции. На секции установлена врожденная гипоплазия тимуса (масса 3 г). Показатели TREC на карте

неонатального скрининга резко снижены ($0,8 \cdot 10^1 / 10^5 L$), KREC – нормальны ($7,29 \cdot 10^2 / 10^5 L$) (П4).

Мальчик с подтвержденной в кариотипе трисомией по 18 хромосоме (синдром Эдвардса), родился доношенным с множественными пороками развития: двойное отхождение легочного ствола и аорты от правого желудочка, два дефекта в межжелудочковой перегородке, функционирующее овальное окно и боталлов проток, двусторонний крипторхизм, гипоспадия, агенезия мозолистого тела, аномалии лицевого скелета (долихоцефалический череп, микрофтальм, микрогнатия), синдактилия стоп. При гистологическом исследовании определялась гипоплазия тимуса (масса 5 г), отсутствие в нем признаков акцидентальной трансформации. Ребенок погиб на 28 сутки в связи с присоединением респираторной инфекции и прогрессированием дыхательной и сердечной недостаточности. Показатели TREC резко снижены ($1,1 \cdot 10^1 / 10^5 L$), KREC – нормальны ($2,68 \cdot 10^2 / 10^5 L$) (П5).

В одном случае на секции установлена врожденная аплазия тимуса (масса 0,7 г). Девочка родилась доношенной с весом 4250 г, с рождения отмечались упорный кандидоз слизистых ротовой полости, энтероколит, распространенные опрелости. При динамическом исследовании крови регистрировались стойкая лимфопения ($0,2 \cdot 10^9 / л$). В возрасте 2-х мес. развернулась генерализованная постнатальная CMV-болезнь: менингоэнцефалит, двусторонний хориоретинит, двусторонняя полисегментарная пневмония. Ребенок погиб в возрасте 79 дней от полиорганной недостаточности. Показатели TREC – 0, KREC – 0 (П2). Клинический и патоморфологический синдромокомплекс в сочетании с отсутствием TREC и KREC не позволяет исключить тяжелый комбинированный иммунодефицит [36].

Мальчик с семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (у младшего брата позднее генетически подтвержден синдром Грисцелли 2), родился на 36 неделе беременности с весом 2600 г. В динамике наблюдения – частичный альбинизм, лимфопролиферативный синдром, эпизоды

лихорадки. В 1 г. 3 мес. развился злокачественный лимфопролиферативный процесс (пролимфоцитарная лимфосаркома) с поражением лимфатических узлов всех групп, явившийся причиной летального исхода. Показатели TREС снижены ($1,08 \cdot 10^2/10^5L$), KREC – нормальны ($7,29 \cdot 10^2/10^5L$) (ПЗ).

Не установлено взаимосвязи показателей эксцизионных колец в неонатальном периоде и степенью акцидентальной инволюции тимуса, приобретенной на фоне тяжелых инфекций. Полученные данные не противоречат существующим представлениям об акцидентальной инволюции тимуса как о приобретенном процессе, возникающем в ответ на антигенное воздействие (в первую очередь инфекционное) и прогрессирующее вплоть до вторичной атрофии вилочковой железы [33, 9, 223, 63, 97, 12].

При АИВ в тимусе может определяться только ретикулоэндотелий, не заселенный лимфоцитами, что практически соответствует морфологической картине некоторых ПИД (дефицит АДА, ретикулярной дисгенезии, дефициту молекул II главного комплекса гистосовместимости, в ряде случаев – синдрому ДиДжорджи) [32, 9, 97, 39, 3].

Постмортальная диагностика врожденных ИДС ввиду неспецифичности патоморфологических признаков весьма сложна [32, 9, 97, 39, 3]. В группу вероятных врожденных ПИД нами были отнесены пациенты с несвоевременным жировым метаморфозом вилочковой железы (1) аплазией тимуса и тотальной лимфопенией с рождения (1), сочетанной гипоплазией тимуса и врожденными пороками, характерными для синдромов Вискотта-Олдрича (1) и Эдвардса (1), а также ребенок из семьи с подтвержденным семейным лимфогистиоцитозом (синдром Грисцелли 2) (1). Выявлено снижение эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов у всех пациентов с патоморфологическими признаками врожденных ИДС до неопределяемых TREС и KREC при вероятном ТКИН, KREC – при несвоевременном жировом метаморфозе. Резкое снижение

ТКИН отмечено у детей с врожденной гипоплазией тимуса в структуре синдромов ДиДжорджи и Эдвардса.

Полученные результаты согласуются с представленными ранее данными и свидетельствуют о том, что ретроспективное обследование с определением TREC и KREC позволяет идентифицировать нозологические синдромы отдельных ПИД как причины ранней детской смертности [26, 7, 35, 43, 46]. Низкие показатели TREC были показаны ранее не только у новорожденных с ТКИД [149, 155, 233, 196, 118, 157, 154], но и у детей с КИД и неуточненной молекулярно-генетической причиной [233, 155, 104, 152, 154, 136], а также при синдромах Вискотта-Олдрича [233], ДиДжорджи [187, 219, 222, 137, 233, 136], Эдвардса [155], CHARGE [136, 155, 233], Неймегеновского повреждения [150, 136, 155], Луи-Бар [136, 155, 149, 150], болезни Дауна [123, 136, 155, 233], КИД без идентифицируемой молекулярной причины [155, 104, 152, 233, 154, 136].

Нами получены различия показателей TREC у доношенных и недоношенных новорожденных, при этом показатели KREC достоверно не изменялись. Снижение показателей TREC у недоношенных подтверждено во многих зарубежных исследованиях [181, 153, 124, 232, 136, 155].

Статистически значимое снижение уровней TREC установлено нами у глубоконедоношенных детей со сроком гестации менее 28 недель. Известно, что уровни TREC во многом зависят от срока гестации с уменьшением показателей преимущественно у детей, рожденных до 30 недель [155, 181, 158, 7, 35, 136]. Существуют рекомендации о том, что недоношенные дети с низкими значениями TREC при рождении должны подвергаться повторному скринингу на Т-клеточную лимфопению [155]. Показатели KREC у недоношенных, по мнению большинства авторов, не изменяются [66, 136] или изменяются незначительно [7, 35].

Нами установлено снижение показателей TREC у детей с пороками развития, в структуре которых определялись пороки сердца и магистральных сосудов (тетрада и триада Фалло, открытый артериальный проток, стеноз

легочной артерии, аорты) (23,3%), пороки развития желудочно-кишечного тракта (атрезии пищевода и кишечника) (7,0%), аномалии мочевыделительной и половой систем (2,3%), пороки развития бронхов и легких (7%), ЦНС – 3 (7%). Полученные результаты согласуются с имеющимися в литературе сведениями об уменьшении показателей TREC у новорожденных с ВПС, требующих хирургической коррекции, а также аномалиями ЖКТ, включая атрезии пищевода, кишечника, лимфоангиэктазию [136, 155, 131, 158, 196, 91, 181, 77].

Исследования TREC в пилотных проектах неонатального скрининга, проведенные во многих странах, позволили выделить идиопатическую лимфопению, требующую диспансерного наблюдения [154, 182, 136, 89, 151, 159]. Следует учитывать, что низкие показатели TREC кроме того выявляются при не-SCID иммунодефицитах, сопровождающихся глубоким снижением циркулирующих Т-лимфоцитов, таких как синдром ДиДжорджи, болезнь Дауна, CHARGE синдром [154, 182, 136]

Младенцам с низким уровнем TREC по любой причине рекомендуется дальнейшее наблюдение у клинического иммунолога до тех пор, пока количество Т-лимфоцитов не нормализуется. При этом мероприятия, предупреждающие развитие инфекций, могут включать профилактическую антибактериальную терапию, инфузии препаратов иммуноглобулинов, отвод от вакцинации живыми вакцинами, меры предосторожности при переливании крови [154, 182, 136]. Детям, у которых уровень Т-лимфоцитов не восстанавливается может потребоваться ТГСК [154, 182, 136].

В соответствии с задачами исследования в работе проведен анализ результатов TREC и KREC у пациентов сстораживающими признаками врожденных ИДС. Обследованы 7 детей с двумя и более признаков ПИД, отобранные врачом-иммунологом на этапе диагностического поиска среди больных, госпитализированных в ГБУЗ КДКБ г. Ставрополя, а также 8 детей с тяжелой врожденной пневмонией или неонатальным сепсисом, отобранные врачом-неонатологом среди пациентов реанимационного отделения ГБУЗ СК

«Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1» в рамках пилотного проекта.

У 4-х из 7 детей с настораживающими признаками первичных ИДС, попавших в «поле зрения» клинического иммунолога в период 2017-2018 гг., установлено отсутствие одного (TREC или KREC) или обоих (TREC+KREC) эксцизионных колец. В структуре рабочих диагнозов были «ТКИН», «Гипогаммаглобулинемия», «Синдром Луи-Бар», «Гипер-IgE-синдром», «Комбинированный иммунодефицит», «Первичный иммунодефицит с нарушением пигментного обмена».

Отсутствие TREC зарегистрировано у детей с ТКИН и синдромом Луи-Бар, TREC и KREC – у девочки с комбинированным ИДС, KREC – у ребенка с болезнью Брутона. Отсутствие эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов подтверждалось показателями иммунофенотипирования, в том числе – CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD3-CD16+CD56+, а также уровнем сывороточных иммуноглобулинов – IgM, IgA, IgG, IgE.

В 5-ти случаях из 7 диагноз генетически подтвержден. Генетическое исследование осуществлялось в соответствии с предварительным диагнозом методом Сенгера или полногеномного секвенирования (NGS). Выявлены мутации в генах IL2RG, BTK, ATM, ДНК-лигазы 4, MYO5A. В 2-х случаях установлен недифференцированный комбинированный иммунодефицит.

В аналогичной работе, выполненной в Бразилии, из 23 Guthrie-карт от пациентов с настораживающими признаками ПИД низкие показатели TREC/KREC установлены у 5 детей (22%) с подтверждением клинического диагноза при иммунофенотипировании и генетическом анализе в последующем [153].

В исследование также вошли дети с тяжелой врожденной пневмонией (4) и неонатальным сепсисом (4), госпитализированные в реанимационное отделение перинатального центра г. Ставрополя. У 3-х из 8 пациентов определялись низкие показатели эксцизионных колец реаранжировки генов

Т- и В- клеточных рецепторов. В отличие от группы детей с настораживающими признаками ПИД недетектируемые значения TREC и KREC получены не были. Показатели эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов у пациентов с врожденной пневмонией не отличались от нормальных. На фоне антибактериальной и патогенетической терапии отмечен благоприятный исход.

Неонатальный сепсис диагностирован у 4-х детей в виде пневмонии, менингоэнцефалита, кардита, нефрита, энтероколита. У 2-х детей были снижены показатели KREC, у одного – показатели TREC. Летальный исход наступил в 2-х случаях из 3-х в возрасте 76 и 178 дней. Оба ребенка имели крайнюю степень недоношенности (26 и 27 недель). В одном случае верифицированы врожденные пороки развития (гипоплазия левого легкого, аномалия развития бронхов, коарктация аорты, стеноз легочной артерии), в другом – тяжелая бронхолегочная дисплазия.

Таким образом, результаты ретроспективного исследования свидетельствует о том, что скрининговое определение TREC и KREC методом мультиплексного анализа у детей с настораживающими признаками первичных ИДС является высокоинформативным методом и может использоваться практикующим иммунологом на ранних этапах диагностического поиска. У детей с тяжелыми инфекциями неонатального периода (неонатальный сепсис, менингит, пневмония) низкие показатели TREC и KREC могут учитываться в качестве дополнительных признаков неблагоприятного исхода.

Выводы

1. Минимальная распространенность первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае составляет 3,1:100 000 населения. Соотношение пациентов мужского и женского пола составляет 1:2,03. В когорте живых пациентов преобладают дети (74,7%). Медиана возраста больных достигает 10 лет. Самому младшему пациенту 3 месяца, самому старшему – 74 года.

2. В регистре первичных иммунодефицитов Ставропольского края верифицировано 27 нозологических форм ПИД. Молекулярно-генетический диагноз подтвержден у 38,6% больных. Наиболее распространенными являются дефекты гуморального звена (44,3%), второе место занимают комбинированные иммунные нарушения с синдромальными проявлениями (15,9%), третье – дефекты фагоцитоза (10,2%).

3. Преобладающими клиническими проявлениями первичных ИДС являются инфекции (73,9%), реже встречаются признаки иммунной дисрегуляции (18,1%), онкологические заболевания (4,5%), а также рецидивирующие «холодные» отеки у пациентов с НАО (8%).

4. Задержка в постановке диагноза ПИД составляет 2,9 (0; 51) года. У детей первичные иммунодефициты диагностируются быстрее (медиана – 2,6 года), чем у взрослых (медиана – 3,5 года).

5. Трансплантация гемопоэтических клеток осуществлена у 11,4% больных. Препараты внутривенных иммуноглобулинов получают 21,5% пациентов, непрерывную противомикробную терапию – 17,7%, таргетные антицитокиновые препараты – 8,9%. Летальность в когорте больных ПИД в регистре Ставропольского края достигает 6,8%.

6. Ретроспективное определение TREC и KREC в сухих пятнах крови неонатального скрининга позволяет идентифицировать нозологические синдромы отдельных ПИД как причины ранней детской смертности. У 11,6% умерших детей определяется значительное снижение TREC и/или TREC до недетектируемых значений, что подтверждается клиническими и патоморфологическими признаками врожденных ИДС.

7. Развитие акцидентальной инволюции тимуса не связано с показателями TREC и KREC у новорожденных. Снижение уровня TREC наблюдается у недоношенных детей со сроками гестации менее 28 недель, а также в группе пациентов с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов, желудочно-кишечного тракта, почек и мочевыделительных путей, болезнью Дауна.

Практические рекомендации

1. Определение TREC и KREC методом мультиплексного анализа у детей сстораживающими признаками является эффективным методом и рекомендуется для выявления первичных ИДС на ранних этапах диагностического поиска.

2. Показатели TREC и KREC могут учитываться в качестве дополнительных признаков неблагоприятного исхода у больных с тяжелыми инфекциями неонатального периода (неонатальный сепсис, менингит, пневмония).

3. Определение TREC и KREC у глубоко недоношенных детей и пациентов с врожденными пороками развития может быть рекомендовано при определении тактики заместительной и профилактической антимикробной терапии.

4. Учитывая гиподиагностику ПИД на территории Ставропольского края, целесообразно активизировать работу с врачами различных специальностей и внедрение образовательных программ, способствующих формированию настороженности в отношении первичных иммунодефицитов с целью уменьшения времени задержки диагноза и маршрутизации пациентов в отделения иммунологического профиля федеральных учреждений.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Терапия врожденных иммунных нарушений требует от практикующего врача глубоких знаний, а от государственной системы здравоохранения – больших материальных затрат. Дальнейшие исследования и систематизация данных о пациентах с первичными иммунодефицитами являются необходимыми для формирования региональных и федеральных программ по внедрению скрининговой диагностики этих тяжелых заболеваний и их ранней терапии с целью увеличения выживаемости и улучшения качества жизни этих больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ частоты развития лимфом у детей с первичными иммунодефицитными состояниями / Е. В. Дерипапа, О. А. Швец, Д. С. Абрамов [и др.] // *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 61-65.
2. Аутовоспалительные синдромы в педиатрии (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) / А. Л. Козлова, О. В. Барабанова, М. П. Калинина, А. Ю. Щербина // *Доктор.Ру*. – 2015. – № 10 (111). – С. 38-45.
3. Бакли, Р. Х. Иммунная система и ее нарушения / Р. Х. Бакли // *Педиатрия по Нельсону: пер. с англ. – 17-е изд. – Москва : МИА, 2009. – С. 43-77.*
4. Буйнова, С. Н. Создание регистра первичных иммунодефицитов у детей Иркутской области / С. Н. Буйнова, В. М. Шинкарева, Т. Б. Павлова // *Сиб. мед. журн.* – 2015. – № 2. – С. 83-86.
5. Выявление синдрома Ниймеген с помощью исследования уровней эксцизионных колец рекомбинации Т- и В-клеток / И. А. Корсунский, Е. С. Пушкова, С. Б. Зимин [и др.] // *Доктор.Ру*. – 2017. – № 15 (144). – С. 35-37.
6. Деордиева, Е. А. Нейтропении в практике детского гематолога/онколога / Е. А. Деордиева, А. Ю. Щербина // *Онкогематология*. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 46-52.
7. Дерябина, С. С. Роль количественного определения кольцевых участков ДНК Т-клеточного и В-клеточного рецепторов лимфоцитов в оценке функционирования иммунной системы новорожденных и детей первого года жизни : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. С. Дерябина. – Челябинск, 2017. – 23 с.
8. Донецкова, А. Д. Т-рецепторные эксцизионные кольца и значимость их определения в клинике / А. Д. Донецкова, А. А. Ярилин // *Иммунология*. – 2013. – № 4. – С. 220-226.

9. Зайратьянц, О. В. Акцидентальная инволюция вилочковой железы / О. В. Зайратьянц, А. М. Бершанская // *Болезни вилочковой железы* / В. П. Харченко, С. Д. Саркисова, П. С. Ветшева [и др.]. – Москва : Триада Х, 1998. – С. 46-58.
10. Злобина, Ж. М. Регистр первичных иммунодефицитов в Тульской области / Ж. М. Злобина, Ю. И. Злобин // *Рос. аллергол. журн.* – 2013. – № 2. – С. 114-115.
11. Каракина, М. Л. Анализ генеалогических данных у взрослых с первичными миммунодефицитами / М. Л. Каракина, В. Н. Шершнев, И. А. Тузанкина // *Пульмонология.* – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 205-210.
12. Киселева, Н. М. Стресс и лимфоциты / Н. М. Киселева, Л. Г. Кузьменко, М. М. Нкане Нкоза // *Педиатрия.* – 2012. – Т. 91, № 1. – С. 137-143.
13. Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения / И. А. Корсунский, М. А. Гордукова, Д. Б. Мунблит [др.] // *Мед. иммунология.* – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 505-512.
14. Клинические особенности и опыт ведения больных первичными иммунодефицитами с нарушением антителопродукции в Свердловской области / Е. К. Бельтюков, И. С. Скороходов, А. В. Виноградов, В. В. Наумова // *РМЖ.* – 2016. – № 16. – С. 1108-1111.
15. Козлова, О. С. Первичные иммунодефициты в Самарской области / О. С. Козлова // *Аспирант. вестн. Поволжья.* – 2015. – № 5-6, ч II. – С. 227-229.
16. Кондратенко, И. В. Первичные иммунодефициты / И. В. Кондратенко, А. А. Бологов. – Москва : Медпрактика-М, 2005. – 232 с.
17. Кузьменко Н. Б. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах / Н. Б. Кузьменко, А. Ю. Щербина // *Рос. журн. детской гематологии и онкологии.* – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 51-57.

18. Латышева, Е. А. Первичные иммунодефициты – не редкая болезнь, а трудный диагноз / Е. А. Латышева / Рос. аллергол. журн. – 2013. – № 1. – С. 58-61.
19. Латышева, Е. А. Первичные иммунодефициты у взрослых: особенности диагностики и лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. А. Латышева. – Москва, 2019. – 48 с.
20. Латышева, Е. А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. JMF-центры в России / Е. А. Латышева // Вопр. соврем. педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 6 – С. 73-77.
21. Медицинский портал: <https://cci-reporting.uniklinik-freiburg.de> (дата обращения 22.04.2019)
22. Моисева, Т. Н. Первичные иммунодефициты. Результат проспективного наблюдения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. Н. Моисева. – Челябинск, 2009. – 24 с.
23. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) / Н. Б. Кузьменко, Т. В. Варламова, И. В. Мерсиянова [и др.] // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Т. 15, №1. – С. 10-16.
24. Настораживающие признаки первичных иммунодефицитных состояний / А. В. Жестков, А. С. Козлова, М. О. Золотов, В. В. Кулагина // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – № 3. – С. 40-46.
25. Не диагностированные первичные иммунодефициты могут являться причиной ранней детской смертности / М. А. Гордукова, Н. В. Давыдова, И. А. Корсунский [и др.] // Мед. иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 346-346.
26. Неонатальный скрининг на тяжелую комбинированную иммунную недостаточность в России: прекрасное далеко или завтрашняя реальность? / С. С. Дерябина, И. А. Тузанкина, Е. В. Власова [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 59-66.

27. Образцов, И. А. Эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора и рекомбинационные кольца В-делеционного элемента: иммунобиология, подходы к оценке применения в клинической практике / И. А. Образцов, А. П. Продеус, А. Г. Румянцев // Рос. иммунол. журн. – 2015. – Т. 9 (18), № 3. – С. 250-251.
28. Определение кольцевых структур ДНК Т-клеточного (TREC) и В-клеточного (KREC) рецептора как маркера эффективности функционирования иммунной системы / М. В. Стеганцева, А. М. Кустанович, С. О. Шарапова [и др.] // Актуал. вопр. детской онкологии, гематологии и иммунологии : сб. науч. тр. – Минск, 2012. – С. 206-214.
29. Определение референсных интервалов TREC и KREC для скрининга новорожденных с иммунодефицитными состояниями в РФ / М. А. Гордукова, И. А. Корсунский, Ю. В. Чурсинова [и др.] // Мед. иммунология. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 527-538.
30. Опыт диагностики и лечения больных с криопиринассоциированным периодическим синдромом / А. Л. Козлова, Б. С. Першин, Т. В. Варламова, А. Ю. Щербина // Вопр. соврем. педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 292-297.
31. Особенности течения заболевания у пациентов с первичными иммунодефицитами Самарской области / О. С. Козлова, А. В. Жестков, Т. В. Букина [и др.] // Рос. аллергол. журн. – 2017. – № 1. – С. 66-68.
32. Патология тимуса у детей / Т. Е. Ивановская, О. В. Зайратьянц, Л. В. Леонова [и др.]. – Санкт-Петербург : Сотис, 1996. – 272 с.
33. Пащенко, О. Е. Регистр первичных иммунодефицитов / О. Е. Пащенко, И. В. Кондратенко, А. А. Бологов // Детская больница. – 2007. – № 1. – С. 8-10.
34. Первичные (врожденные) иммунодефицитные состояния у детей. Опыт клинко-лабораторной диагностики в ЧОДКБ / С. А. Коченгина, Н. П. Масленникова, Т. Н. Моисеева, М. В. Курочкина // Педиатр. вестн. Юж. Урала. – 2013. – № 2. – С. 82-85.

35. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте / И. А. Тузанкина, С. С. Дерябина, М. А. Болков [и др.]. – Москва, 2018. – 176 с.
36. Перинатальная патология: учеб. пособие / М. К. Недзведь [и др.]. – Минск: Высшая школа, 2012. – 575 с.
37. Пищальников, А. Ю. Анализ динамики основных фенотипических проявлений иммунной недостаточности у пациентов с первичными иммунодефицитами по результатам многолетнего наблюдения / А. Ю. Пищальников, Т. Н. Моисеева // Вестн. Южно-Урал. гос. ун-та. – 2009. – № 20. – С. 100-105.
38. Пищальников, А. Ю. Регистр первичных иммунодефицитов Южно-Уральского региона / А. Ю. Пищальников, С. Н. Теплова // Аллергология. – 2000. – № 1. – С. 25-28.
39. Практическое руководство по детским болезням. Т. 8. Иммунология детского возраста / под общ. ред. В. Ф. Коколиной, А. Г. Румянцева; под ред. А. Ю. Щербина, Е. Д. Пашанова. – Москва: Медпрактика-М, 2006. – 432 с.
40. Проблемы диагностики и лечения первичных иммунодефицитов / И. В. Сидоренко, Т. В. Захаржевская, В. К. Трескунов [и др.] // Мед. алфавит. – 2012. – Т. 2, № 10. – С. 46-49.
41. Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови в режиме реального времени / М. А. Гордукова, И. П. Оскорбин, О. В. Мишукова [и др.] // Мед. иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 467-478.
42. Регистр больных с первичными иммунодефицитными состояниями Свердловской области / Е. В. Власова, И. А. Тузанкина, В. Н. Пискалова [и др.] // Вестн. Урал. мед. акад. науки. – 2008. – № 1. – С. 89-92.
43. Ретроспективная диагностика первичных иммунодефицитных состояний у детей в Свердловской области / С. С. Дерябина, И. А. Тузанкина, Е. В. Власова [др.] // Мед. иммунология. – 2016. – Т. 18, № 6. – С. 583-588.

44. Румянцев, А. Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью / А. Г. Румянцев, А. А. Масчан, А. Ю. Щербина. – Москва, 2015. – 28 с.
45. Сайдакова, Е. В. Оценка функции тимуса на основе метода определения кольцевых ДНК / Е. В. Сайдакова, К. В. Шмагель // Клинич. лаборатор. диагностика. – 2011. – № 11. – С. 45-49.
46. Семейный случай синдрома Ди Джорджи (синдрома делеции 22q11.2) / И. А. Тузанкина, С. С. Дерябина, Е. В. Власова, М. А. Болков // Мед. иммунология. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 95-100.
47. Сибгатуллина, Ф. И. Первичные иммунодефициты у детей в Республике Татарстан / Ф. И. Сибгатуллина, Р. С. Фатхуллина // Прак. медицина. – 2009. – № 3 (35). – С. 46-51.
48. Сизякина, Л. П. Создание регистра пациентов как эффективный инструмент диагностики первичных иммунодефицитов / Л. П. Сизякина, И. И. Андреева // Педиатр. фармакология. – 2013. – Т. 10, № 5. – С. 94-96.
49. Скрининг новорожденных на первичные иммунодефициты и группу риска иммунорегуляторных расстройств, требующих диспансерного наблюдения / И. А. Корсунский, А. П. Продеус, А. Г. Румянцев [и др.] // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 3. – С. 49-54.
50. Создание регистра первичных иммунодефицитов в Смоленской области / А. Я. Слабкая, С. А. Аксенова, В. В. Барсукова, Р. Я. Мешкова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2012. – № 4. – С. 25-28.
51. Троицкая, Е. В. Первичные иммунодефициты: актуальная проблема современной медицины / Е. В. Троицкая, Л. В. Софронова, Т. Ю. Цветкова // Терапевт. арх. – 2014. – Т. 86, № 11. – С. 12-15.
52. Тузанкина, И. А. Анализ клинических проявлений дебюта первичных иммунодефицитов у взрослых / И. А. Тузанкина, М. Л. Каракина, Е. В. Власова // Мед. иммунология. – 2016. – № 4. – С. 367-374.

53. Тузанкина, И. А. К вопросу диагностики иммунопатологии / И. А. Тузанкина // Мед. иммунология. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 485-496.
54. Тузанкина, И. А. Отчет главного внештатного детского иммунолога Свердловской области за 2015 г. / И. А. Тузанкина. – Екатеринбург, 2015. – 10 с.
55. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости / А. А. Мухина, Н. Б. Кузьменко, Ю. А. Родина [и др.] // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 3. – С. 24-31.
56. Целесообразность неонатального скрининга первичных иммунодефицитных состояний / И. А. Корсунский, М. А. Гордукова, А. С. Смирнова [и др.] // РМЖ. – 2018. – № 9. – С. 29-32.
57. Шмаков, П. Ю. Первичные иммунодефицитные заболевания у детей в Липецкой области / П. Ю. Шмаков, Ю. В. Шмаков // Мед. иммунология. – 2003. – № 3. – С. 283-284.
58. Щербина, А. Ю. Иммунология детского возраста / А. Ю. Щербина, Е. Л. Пашанов. – Москва : МЕДПРАКТИКА, 2006. – 432 с.
59. Щербина, А. Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии / А. Ю. Щербина // Рос. журн. детской гематологии и онкологии. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 52-58.
60. Щербина, А. Ю. Первичные иммунодефициты – реалии XXI века / А. Ю. Щербина // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – № 1. – С. 8-9.
61. Эксцизионные кольца V(D)J-рекомбинации В- и Т-клеток как прогностический маркер при В-клеточном хроническом лимфолейкозе / И. В. Образцов, М. А. Гордукова, Н. А. Северина [и др.] // Клинич. онкогематология. – 2017. – № 10 (2). – С. 131-140.
62. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Украине по данным регистра пациентов / Л. И. Чернышова, А. В. Бондаренко, Л. В.

Костюченко [и др.] // Клінічна педіатрія. (Здоровье ребенка). – 2015. – №7 (67). – С. 16-23.

63. Юрина, Н. А. Особенности микро- и ультраструктуры тимуса и его реактивность в постнатальном онтогенезе / Н. А. Юрина, Л. С. Румянцева // Физиология и патология тимуса : сб. науч. тр. / под ред. В. В. Серова. – Москва, 1986. – С. 4-7.

64. Ярцев, М. Н. Иммунодефицитные состояния и иммунокомпрометированный пациент / М. Н. Ярцев, К. П. Яковлева, М. В. Плахтиенко // Рос. мед. журн. – 2008. – № 2. – С. 44-50.

65. Ярцев, М. Н. Первичные иммунодефициты у детей: опыт регистра института иммунологии / М. Н. Ярцев, П. И. Гущин // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 3. – С. 32-38.

66. A first pilot study on the neonatal screening of primary immunodeficiencies in Spain: TRECS and KRECS identify severe T and B cell lymphopenia / P. Olbrich, B. Felipe, C. Delgado Pecellin [et al.] // An. Pediatr (Barc). – 2014. – Vol. 81, № 15. – P. 310-317. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.08.002.

67. A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID) /K. Chan, J. Davis, S-Y. Pai [et al.] // Mol. Genet. Metab. – 2011. – Vol. 104, № 3. – P. 383-389. doi:10.1016/j.ymgme.2011.07.007.

68. Absence of serum gamma globulins / O. C. Bruton, L. Apt, D. Gitlin, C. A. Janeway. // AMA Am. J. Dis. Child. – 1952. – Vol. 84, № 5. – P. 632-636. PMID: 12984834.

69. Al-Herz, W. Primary immunodeficiency disorders in Kuwait: first report from Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry (2004-2006) / W. Al-Herz // J. Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 2, № 2. – P. 186-193. doi:10.1007/s10875-007-9144-5.

70. Al-Herz, W. Report from the Kuwait national primary immunodeficiency disorders registry (2004-2015) / W. Al-Herz // J. Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 36, iss. 3. – P. 235-235. doi: 10.1007/s10875-016-0237-x.

71. Al-Herz, W. Survival and predictors of death among primary immunodeficient patients: a registry-based study / W. Al-Herz, M. A Moussa // J. Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 467-473. doi: 10.1007/s10875-011-9636-1

72. Al-Mousa, H. Primary immunodeficiency diseases in highly consanguineous populations from middle East and North Africa: epidemiology, diagnosis, and care / H. Al-Mousa, B. Al-Saud // Front. Immunol. – 2017. – Vol. 8. – P. 678-678. doi: 10.3389/fimmu.2017.00678.

73. Badolato, R. Primary immunodeficiencies – options for the future / R. Badolato // Pediatr. Allergy Immunol. – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 27-29. doi: 10.1111/pai.12192.

74. Best possible treatment for all patients with Primary Immune Deficiency (PID) in Sweden regardless of social factors, sex, age or residence / J. F. Bjorkander, N. Brodzski, A. Carlsson [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 139, № 2. doi: [10.1016/j.jaci.2016.12.800](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.800).

75. Buckley, R. H. The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency / R. H. Buckley // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 129. – P. 597-604. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.964.

76. Carrier frequency of a nonsense mutation in the adenosine deaminase (ADA) gene implies a high incidence of ADA-deficient severe combined immunodeficiency (SCID) in Somalia and a single, common haplotype indicates common ancestry / J. J. Sanchez, G. Monaghan, C. Børsting [et al.] // Ann. Hum. Genet. – 2007. – Vol. 71. – P. 336-347. doi: [10.1111/j.1469-1809.2006.00338.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2006.00338.x).

77. Cause of death in neonates with inconclusive or abnormal T-cell receptor excision circle assays on newborn screening / D. J. Accetta, C. D. Brokopp, M. W. Baker [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 31, № 6. – P. 962-967. doi: 10.1007/s10875-011-9591-x.

78. Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: A systematic review / A. A. Mauracher, F. Pagliarulo, L. Faes [et al.] // J. Allergy Clin.

Immunol. Pract. – 2017. – Vol. 5, № 5. – P. 1457-1460. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.009.

79. Chan, K. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency / K. Chan, J. M Puck // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 115, № 2. – P. 391-398. doi: 10.1016/j.jaci.2004.10.012.

80. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection / D. C. Douek, R. D. McFarland, P. H. Keiser [et al.] // Nature. – 1998. – Vol. 396. – P. 690-695. doi:10.1038/25374.

81. Characterization of Greater Middle Eastern genetic variation for enhanced disease gene discovery / E. M. Scott, A. Halees, Y. Itan [et al.] // Nat. Genet. – 2016. – Vol. 48, № 9. – P. 1071-1076. doi: 10.1038/ng.3592.

82. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients / N. Ramirez-Vargas, S. E. Arabin-Oropeza, D. Mojica-Martinez [et al.] // Allergol. Immunopathol. (Madr). – 2014. – Vol. 42, № 3. – P. 235-240. doi: 10.1016/j.aller.2013.01.007.

83. Clinical implications of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with primary antibody deficiency / H. Abolhassani, A. Aghamohammadi, M. Fang [et al.] // Genet. Med. – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 243-251. doi: 10.1038/s41436-018-0012-x.

84. Clinical, immunologic, and genetic spectrum of 696 patients with combined immunodeficiency / H. Abolhassani, J. Chou, W. Bainter [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2018. – Vol. 141, № 4. – P. 1450-1458. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.049.

85. Condino-Neto, A. The relevance of collaborative work: the Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) registry model / A. Condino-Neto // Clin. Exp. Immunol. – 2014. – Vol. 178, suppl. 1. – P. 16-17. doi:10.1111/cei.12495.

86. Continuous decrease of consanguineous marriages among Arabs in Israel / W. Na'amnih, O. Romano-Zelekha, A. Kabaha [et al.] // Am. J. Hum. Biol. – 2015. – Vol. 27. – P. 94-98. doi:10.1002/ajhb.22610.

87. Cost-Effectiveness/Cost-Benefit Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immune Deficiency in Washington State / Y. Ding, J. D. Thompson, L. Kobrynski [et al.] // J Pediatr. – 2016. – Vol. 172. – P. 127-135. doi:10.1016/j.jpeds.2016.01.029.

88. Current status of newborn screening worldwide : 2015 / B. L. Therrell, C. D. Padilla, J. G. Loeber [et al.] // Semin. Perinatol. – 2015. – Vol. 39. – P. 171-187. doi:10.1053/j.semperi.2015.03.002.

89. Deficient T-cell receptor excision circles (TRECs) in autosomal recessive hyper IgE syndrome caused by DOCK8 mutation: implications for pathogenesis and potential detection by newborn screening / M. Dasouki, K. C. Okonkwo, A. Ray [et al.] // Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 141, № 2. – P. 128-132. doi: 10.1016/j.clim.2011.06.003.

90. Determination of thymic function directly from peripheral blood: a validated modification to an established method / A. R. Lorenzi, A. M. Patterson, A. Pratt [et al.] // J. Immunol. Meth. – 2008. – Vol. 339, № 2. – P. 185-194. doi: 10.1016/j.jim.2008.09.013.

91. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency / W. Baker, W. J. Grossman, R. H. Laessig [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 124, № 3. – P. 522-527. doi: 10.1016/j.jaci.2009.04.007.

92. Development of real-time multiplex pcr for the quantitative determination of trec's and krec's in whole blood and in dried blood spots / M. A. Gordukova, I. P. Oskorbin, O. V. Mishukova [et al.] // Med. Immunol. (Russia). – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 467-478.

93. Disease burden for patients with primary immunodeficiency diseases identified at reference hospitals in Guanajuato, Mexico / E. Guaní-Guerra, A. I. Jiménez-Romero, U. N. García-Ramírez [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 4. – P. e0175867. doi: 10.1371/journal.pone.0175867.

94. Disease evolution and response to rapamycin in activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: the european society for

immunodeficiencies-activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome registry / M. E. Maccari, H. Abolhassani, A. Aghamohammadi [et al.] // Front Immunol. – 2018. – Vol. 16. – P. 543-543. doi: 10.3389/fimmu.2018.00543.

95. Distribution, clinical features and treatment in Taiwanese patients with symptomatic primary immunodeficiency diseases (PIDs) in a nationwide population-based study during 1985-2010 / W. I. Lee, J. L. Huang, T. H. Jaing [et al.] // Immunobiol. – 2011. – Vol. 216, № 12. – P. 1286-1294. doi: 10.1016/j.imbio.2011.06.002

96. Dorsey, M. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in the US: current status and approach to management / M. Dorsey, J. Puck // Int. J. Neonatal. Screen. – 2017. – Vol. 3, № 2. – P. 15-15. doi: 10.3390/ijns3020015.

97. Dourov, N. Thymus Atrophy und Immune Deficiency in Malnutrition / N. Dourov // The Human Thymus. – Berlin : Springer Verlag, 1986. – P. 127-150.

98. Early vs delayed diagnosis of severe combined immunodeficiency: a family perspective survey / A. Chan, C. Scalchunes, M. Boyle, J. M. Puck // Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 138, № 1. – P. 3-8. doi: 10.1007/s10875-017-0378-6.

99. Ehlayel, M. S. Primary immunodeficiency diseases in children: 15 year experience in a tertiary care medical center in Qatar / M. S. Ehlayel, A. Bener, M. A. Laban // J. Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 317-324. doi:10.1007/s10875-012-9812-y.

100. Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan / T. Nozaki, H. Takada, M. Ishimura [et al.] // Clinl. Endocrinol. – 2012. – Vol. 77, № 4. – P. 628-634. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04390.x.

101. Esser, M. M. Meeting the needs of primary immunodeficiency patients in South Africa – some findings from the South African registry: PID article / M. M. Esser, R. Nortje, P. Potter // Curr. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 29. – P. 56-61.

102. Etzioni, A. World Primary Immunodeficiency Week: a call for newborn screening / A. Etzioni // *Eur. J. Immunol.* – 2014. – Vol. 44, № 4. – P. 925-926. doi: [10.1002/eji.201470035](https://doi.org/10.1002/eji.201470035).

103. Evaluation of the T-cell receptor excision circle assay performances for severe combined immunodeficiency neonatal screening on Guthrie cards in a French single centre study / M. Audrain, C. Thomas, S. Mirallie [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 150. – P. 137-139. doi: [10.1016/j.clim.2013.11.012](https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.11.012).

104. Exome sequencing identifies mutations in the gene *TTC7A* in French-Canadian cases with hereditary multiple intestinal atresia / M. E. Samuels, J. Majewski, N. Alirezaie [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2013. – Vol. 50, № 5. – P. 324-329. doi: [10.1136/jmedgenet-2012-101483](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101483).

105. Exome sequencing reveals a pallidin mutation in a Hermansky-Pudlak-like primary immunodeficiency syndrome / R. Badolato, A. Prandini, S. Caracciolo [et al.] // *Blood.* – 2012. – Vol. 119, № 13. – P. 3185-3187. doi: [10.1182/blood-2012-01-404350](https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-404350).

106. First report on the Moroccan registry of primary immunodeficiencies: 15 years of experience (1998-2012) / A. A. Bousfiha, L. Jeddane, N. El Hafidi [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 34, № 4. – P. 459-468. doi: [10.1007/s10875-014-0005-8](https://doi.org/10.1007/s10875-014-0005-8).

107. First Year of Israeli Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency – Clinical Achievements and Insights / E. Rechavi, A. Lev, A. J. Simon [et al.] // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1448-1448. doi: [10.3389/fimmu.2017.01448](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01448).

108. Fourth update on the Iranian National Registry of Primary Immunodeficiencies: integration of molecular diagnosis / H. Abolhassani, F. Kiaee, M. Tavakol [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 38, № 7. – P. 816-832. doi: [10.1007/s10875-018-0556-1](https://doi.org/10.1007/s10875-018-0556-1).

109. French national registry of primary immunodeficiency diseases / CEREDIH: The French PID study group // *Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 135, № 2. – P. 264-272. doi: [10.1016/j.clim.2010.02.021](https://doi.org/10.1016/j.clim.2010.02.021).

110. Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian primary immunodeficiency registry / N. Rezaei, A. Aghamohammadi, M. Moin [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 26, № 6. – P. 519-532. doi:[10.1007/s10875-006-9047-x](https://doi.org/10.1007/s10875-006-9047-x).

111. Genetic diagnosis of primary immunodeficiencies: A survey of the French national registry / N. Mahlaoui, C. Picard, P. Bach [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2019. – Vol. 143, № 4. – P. 1646-1649. – P. e10. doi: [10.1016/j.jaci.2018.12.994](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.994).

112. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes / V. Modell, J. S. Orange, J. Quinn, F. Modell // Immunol. Res. – 2018. – Vol. 66, iss. 3 – P. 367-380. doi: [10.1007/s12026-018-8996-5](https://doi.org/10.1007/s12026-018-8996-5)

113. Grimbacher, B. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014 / B. Grimbacher // Clin. Exp. Immunol. – 2014. – Vol. 178, suppl. 1. – P. 18-20. doi:[10.1111/cei.12496](https://doi.org/10.1111/cei.12496).

114. Grunebaum, E. A drop of prevention is worth a liter of cure: the case for newborn screening for severe T cell immune deficiency in Israel / E. Grunebaum // Isr. Med. Assoc. J. – 2013. – Vol. 15, № 8. – P. 445-446.

115. Hematopoietic stem cell transplant for hyper-IgM syndrome due to CD40L defects: a single-center experience / B. Al-Saud, H. Al-Mousa, A. Al-Ahmari [et al.] // Pediatr. Transplant. – 2015. – Vol. 19, № 6. – P. 634-639. doi:[10.1111/petr.12538](https://doi.org/10.1111/petr.12538).

116. Hematopoietic stem cell transplantation for children with primary immunodeficiency diseases: single center experience in Jordan / N. Amayiri, A. Al-Zaben, L. Ghatasheh [et al.] // Pediatr. Transplant. – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 394-402. doi:[10.1111/petr.12081](https://doi.org/10.1111/petr.12081).

117. High Incidence of Severe Combined Immunodeficiency Disease in Saudi Arabia Detected Through Combined T Cell Receptor Excision Circle and

Next Generation Sequencing of Newborn Dried Blood Spots / H. Al-Mousa, G. Al-Dakheel, A. Jabr [et al.] // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 782-782. doi: 10.3389/fimmu.2018.00782.

118. Identification of an infant with severe combined immunodeficiency by newborn screening / J. E. Hale, F. A. Bonilla, S. Y. Pai [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 126, № 5. – P. 1073-1074. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.043.

119. Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards / Y. Morinishi, K. Imai, N. Nakagawa [et al.] // J. Pediatr. – 2009. – Vol. 155, № 6. – P. 829-833. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.05.026.

120. Immune Deficiency Foundation. Primary immune deficiency diseases in America: the first national survey of patients and specialists. Available from: <http://primaryimmune.org/idf-survey-research-center/idf-surveys/>. Accessed November 15, 2015

121. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study / J. Heimall, B. R. Logan, M. J. Cowan [et al.] // Blood. – 2017. – Vol. 130, № 25. – P. 2718-2727. doi: 10.1182/blood-2017-05-781849.

122. Immunological reconstitution of sex linked lymphopenic immunological deficiency / R. A. Gatti, H. J. Meuwissen, H. D. Allen [et al.] // Lancet. – 1968. – Vol. 2 (7583). – P. 1366-1369. doi: 10.1016/s0140-6736(68)92673-1.

123. Impact of Down syndrome on the performance of neonatal screening assays for severe primary immunodeficiency diseases / R. H. Verstegen, S. Borte, L. A. Bok [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 133, № 4. – P. 1208-2011. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.010.

124. Implementing routine testing for severe combined immunodeficiency within Wisconsin's newborn screening program / M. W. Baker, R. H. Laessig, M. L. Katcher [et al.] // Pub. Health Rep. – 2010. – Vol. 125, suppl. 2. – P. 88-95.

125. Important differences in the diagnostic spectrum of primary immunodeficiency in adults versus children / H. Abolhassani, N. Rezaei, P. Mohammadinejad [et al.] // *Exp. Rev. Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 11, iss. 2. – P. 289-302. doi: 10.1586/1744666X.2015.990440.

126. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study / A. Y. Joshi, V. N. Iyer, J. B. Hagan [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2009. – Vol. 84, №1. – P. 16-22. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60802-1.

127. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population / Y. H. Chien, S. C. Chiang, K. L. Chang [et al.] // *J. Formos Med. Assoc.* – 2015. – Vol. 114, № 1. – P. 12-16. doi: 10.1016/j.jfma.2012.10.020.

128. Incidence of typically severe primary immunodeficiency diseases in consanguineous and non-consanguineous populations / A. Broides, A. Nahum, A. B. Mandola [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 37, № 3. – P. 295-300. doi: 10.1007/s10875-017-0378-6.

129. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity / C. Picard, G. Bobby, W. Al-Herz [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 38, №1. – P. 96-128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9.

130. Intravenous use of plasmin treated immunoglobulin G. I. Preliminary report on tolerance by immunologically deficient patients / J. Hinman, J. L. Tullis, C. A. Saravis, R. B. Pennell // *Vox Sang.* – 1967. – Vol. 13, № 1. – P. 85-90.

131. Introducing Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the Dutch Neonatal Screening Program / Maartje Blom, Robbert G. M. Bredius, Gert Weijman [et al.] // *Int. J. Neonatal Screen.* – 2018. – Vol. 4, № 4. – P. 40. <https://doi.org/10.3390/ijns4040040>.

132. Jeffrey Modell Foundation. Newborn screening for SCID. Update on the implementation of newborn screening for SCID in the United States [Internet].

August 2018 [cited on Sept. 25, 2018]. Available at: <http://www.info4pi.org/town-hall/newborn-screening> [Links]

133. Kindle, G. The use of databases in primary immunodeficiencies / G. Kindle, B. Gathmann, B. Grimbacher // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 14, № 6. – P. 501-508. doi: 10.1097/ACI.0000000000000113.

134. King, J. R. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice / J. R. King, L. Hammarström // J. Clin. Immunol. – 2018. – Vol. 38, № 1. – P. 56-66. doi: 10.1007/s10875-017-0455-x.

135. Kirkpatrick, P. Primary immunodeficiency diseases in Australia and New Zealand / P. Kirkpatrick, S. Riminton // J. Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 27, № 5. – P. 517-524. doi:10.1007/s10875-007-9105-z.

136. Kwan, A. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency / A. Kwan, J. M. Puck // Semin Perinatol. – 2015. – Vol. 39, № 3. – P. 194-205. doi: 10.1053/j.semperi.2015.03.004.

137. Kwan, A. Newborn screening for severe combined immunodeficiency / A. Kwan, J. M. Puck // Curr. Pediatr Rep. – 2015. – Vol. 3, iss. 1. – P. 34-42.

138. Latin American challenges with the diagnosis and treatment of primary immunodeficiency diseases / B. Costa-Carvalho, M. Gonzalez-Serrano, S. Espinosa-Padilla, G. Segundo // Expert. Rev. Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 483-489. doi: [10.1080/1744666X.2017.1255143](https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1255143).

139. Lim, M. S. Elenitoba-Johnson, R. S. The molecular pathology of primary immunodeficiencies / M. S. Lim, R. S. Elenitoba-Johnson // Mol. Diagn. – 2004. – Vol. 6, №2. – P. 59-83.

140. Long-term follow-up of ninety eight Iranian patients with primary immune deficiency in a single tertiary centre / M. Nabavi, S. Arshi, M. H. Bermanian [et al.] // Allergol. Immunopathol. – 2016. – Vol. 44, № 4. – P. 322-330. doi: [10.1016/j.aller.2015.09.006](https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.09.006).

141. MacGinnitie, A. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency / A. MacGinnitie, F. Aloï, S. Mishr. // Pediatr.

Allergy Immunol. – 2011. – Vol. 22, № 7. – P. 671-675. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01167.x.

142. Martínez-Morillo, E. Challenges for Worldwide Harmonization of Newborn Screening Program / E. Martínez-Morillo, B. Prieto García, F. V. Álvarez Menéndez // Clin. Chem. – 2016. – Vol. 62, № 5. – P. 689-698. doi: 10.1373/clinchem.2015.240903.

143. Modell, V. An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia / V. Modell, M. Knaus, F. Modell // Immunol. Res. – 2014. – Vol. 60, № 1. – P. 145-152. doi: 10.1007/s12026-014-8485-4.

144. Monozygotic twins discordant for common variable immunodeficiency reveal impaired DNA demethylation during naïve-to-memory B-cell transition / V. C. Rodríguez-Cortez, L. Del Pino-Molina, J. Rodríguez-Ubreva [et al.] // Nat. Commun. – 2015. – Vol. 6. – P. 7335-7335. doi: 10.1038/ncomms8335.

145. Mortality in primary immunodeficient patients, registered in Iranian primary immunodeficiency registry / B. Mir Saeid Ghazi, A. Aghamohammadi, A. Kouhi [et al.] // Iran. J. Allergy Asthma Immunol. – 2004. – Vol. 3, № 1. – P. 31-36. doi: [03.01/ijaai.3136](https://doi.org/10.1007/s10875-011-9594-7).

146. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan / M. Ishimura, H. Takada, T. Doi [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 31, № 6. – P. 968-976. doi: 10.1007/s10875-011-9594-7.

147. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening / L. Brown, J. Xu-Bayford, Z. Allwood [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 117, № 11. – P. 3243-3246. doi: 10.1182/blood-2010-08-300384.

148. Neonatal levels of T-cell receptor excision circles (TREC) in patients with 22q11.2 deletion syndrome and later disease features / K. A. Gul, T. Overland, L. Osnes [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 35. – P. 408-415. doi: 10.1007/s10875-015-0153-5.

149. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PC / S. Borte, U. von Dobeln, A. Fasth [et al.] // Blood. – 2012. – Vol. 119, №11. – 2552–2555. doi: 10.1182/blood-2011-08-371021.

150. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR / S. Borte, U. von Dobeln, A. Fasth, [et al.] // Blood. – 2012. – Vol. 119, № 11. – P. 2552-2555. doi: 10.1182/blood-2011-08-371021.

151. Newborn screening for SCID identifies patients with ataxia telangiectasia / J. Mallott, A. Kwan, J. Church [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 540-549. doi: 10.1007/s10875-012-9846-1.

152. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years / B. H. Vogel, V. Bonagura, G. A. Weinberg [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 34, № 3. – P. 289-303. doi: 10.1007/s10875-014-0006-7.

153. Newborn screening for severe combined immunodeficiencies using trecs and krecs: second pilot study in brazil. triagem neonatal de imunodeficiências graves combinadas por meio de trecs e krecs: segundo estudo piloto no brasil / M. P. P. Kanegae, L. A. Barreiros, J. L. Sousa [et al.] // Rev. Paul. Pediatr. – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 25-32. doi: 10.1590/1984-0462/2017;35;1;00013.

154. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: Results of the first 2 years / A. Kwan, J. A. Church, M. J. Cowan [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 132, №1. – P. 140-150.e147. doi: [10.1016/j.jaci.2013.04.024](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.024).

155. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States / A. Kwan, R. S. Abraham, R. Currier [et al.] // JAMA. – 2014. – Vol. 312, № 7. – P. 729-738.

156. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency: Analytic and Clinical Performance of the T Cell Receptor Excision Circle Assay in France (DEPISTREC Study) / M. A. P. Audrain, A. J. C. Léger, C. A. F. Hémont

[et al.] // J Clin Immunol. – 2018. – Vol. 38, iss. 7. – P. 778-786. doi: 10.1007/s10875-018-0550-7.

157. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011) / J. W. Verbsky, M. W. Baker, W. J. Grossman [et al.] // J Clin Immunol. – 2012. – Vol. 32, № 1. – P. 82-88. doi: 10.1007/s10875-011-9609-4.

158. Newborn screening for severe primary immunodeficiency diseases in Sweden-a 2-year pilot TREC and KREC screening study / M. Barbaro, A. Ohlsson, S. Borte [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 37, № 1. – P. 51-60. doi:10.1007/s10875-016-0347-5.

159. Newborn screening for severe T and B cell lymphopenia identifies a fraction of patients with Wiskott-Aldrich syndrome / S. Borte, A. Fasth, von U. Dobeln [et al.] // Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 155, № 1. – P. 74-78. doi: 10.1016/j.clim.2014.09.003.

160. Newborn screening for severe T- and B-cell immunodeficiency in Israel : a pilot study / R. Somech, A. Lev, A. J. Simon [et al.] // Isr. Med. Assoc. J. – 2013. – Vol. 15. – P. 404-409.

161. Next generation sequencing data analysis in primary immunodeficiency disorders – future directions / M. Fang, H. Abolhassani, C. K. Lim [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 36, suppl. 1. – P. 68-75. doi: 10.1007/s10875-016-0260-y

162. Patterns of primary immunodeficiency disorders among a highly consanguineous population: Cairo University Pediatric Hospital's 5-year experience / N. Galal, S. Meshaal, R. Elhawary [et al.] // J. Clin. Immunol. – 201. – Vol. 36, № 7. – P. 649-655. doi:10.1007/s10875-016-0314-1.

163. Pediatric medicine and the genetic disorders of the Amish and Mennonite people of Pennsylvania / D. H. Morton, C. S. Morton, K. A. Strauss [et al.] // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. – 2003. – Vol. 121C, № 1. – P. 5-17. doi: 10.1002/ajmg.c.20002.

164. Picard, C. Contribution of high-throughput DNA sequencing to the study of primary immunodeficiencies / C. Picard, A. Fischer // *Eur. J. Immunol.* – 2014. – Vol. 44, №10. – P. 2854-2861. doi: 10.1002/eji.201444669.
165. PID comes full circle: application of V(D)J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders / M. C. van Zelm, M. van der Burg, A. W. Langerak, J. J. van Dongen // *Front Immunol.* – 2011. – Vol. 2. – P. 12-12. doi: 10.3389/fimmu.2011.00012.
166. Predicting human age with bloodstains by sjTREC quantification / X. L. Ou, J. Gao, H. Wang [et al.] // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. e42412. doi: 10.1371/journal.pone.0042412.
167. Prevalence of primary immunodeficiencies in France is underestimated / N. Mahlaoui, J. P. Jais, P. Brosselin [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 140, № 6. – P. 1731-1733. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.020.
168. Prevalence of primary immunodeficiency in Korea / J. W. Rhim, K. H. Kim, D. S. Kim [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2012. – Vol. 27, № 7. – P. 788-793. doi: 10.3346/jkms.2012.27.7.788.
169. Primary Immunodeficiencies in Latin America for LASID Registry / A. G. Seminario, L. Riaño Cardozo, J. C. Bustamante Ogando [et al.] // E-Poster Discussion ESID8-0712 Presented at: 18th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). – Lisbon, 2018.
170. Primary Immunodeficiency Diseases at Reference and High-Specialty Hospitals in the State of Guanajuato, Mexico / E. Guaní-Guerra, U. N. García-Ramírez, A. I. Jiménez-Romero [et al.] // *BioMed Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 187254. doi: 10.1155/2013/187254.
171. Primary Immunodeficiency Diseases in Aguascalientes, Mexico: Results from an Educational Program / A. Alvarez-Cardona, S. E. Espinosa-Padilla, S. O. Reyes [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 173-178. doi: 10.1007/s10875-016-0242-0.

172. Primary immunodeficiency diseases in Oman: 10-year experience in a tertiary care hospital / S. Al-Tamemi, S. U. Naseem, N. Al-Siyabi [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 36, № 8. – P. 785-792. doi:10.1007/s10875-016-0337-7.

173. Primary immunodeficiency diseases in Saudi Arabia: a tertiary care hospital experience over a period of three years (2010-2013) / B. Al-Saud, H. Al-Mousa, S. Al Gazlan [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 35, № 7. – P. 651-660. doi:10.1007/s10875-015-0197-6.

174. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015 / C. Picard, W. Al-Herz, A. Bousfiha [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 35, № 8. – P. 696-726. doi: 10.1007/s10875-015-0201-1.

175. Primary immunodeficiency diseases: definition, diagnosis, and management / eds. N. Rezaei, A. Aghamohammadi, L. D. Notarangelo. – Berlin : Springer, 2017. – 593 p.

176. Primary immunodeficiency disorders in Iran: update and new insights from the third report of the national registry / A. Aghamohammadi, P. Mohammadinejad, H. Abolhassani [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 34, № 4. – P. 478-490. doi: 10.1007/s10875-014-0001-z.

177. Primary immunodeficiency in Hong Kong and the use of genetic analysis for diagnosis / D. S. Lam , T. L. Lee, K. W. Chan et al.] // Hong Kong Med. J. – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. 90-96.

178. Primary immunodeficiency in Iran: first report of the national registry of PID in children and adults / A. Aghamohammadi, M. Moein, A. Farhoudi [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 22, № 6. – P. 375-380. doi: 10.1023/a:1020660416865.

179. Primary Immunodeficiency in south China: clinical features and a genetic subanalysis of 138 children / H. Zeng, Y. Tao, X. Chen [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 302-308.

180. Profound T-cell lymphopenia associated with prenatal exposure to purine antagonists detected by TREC newborn screening / C. Y. Kuo, M. I. Garcia-Lloret, P. Slev [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2017. – Vol. 5, №1. – P. 198-200. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.028.

181. Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville / B. de Felipe, P. Olbrich, J. M. Lucenas [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 27, № 1. – P. 70-77. doi: 10.1111/pai.12501.

182. Puck, J. M. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles / J. M. Puck // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129, № 3. – P. 607-616. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.032.

183. Railey, M. D. Long term clinical outcome of patients with severe combined immunodeficiency who received related donor bone marrow transplants without pre-transplant chemotherapy or post-transplant GVHD prophylaxis / M. D. Railey, Y. Lokhnygina, R. H. Buckley // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 155. – P. 834-840. doi:10.1016/j.jpeds.2009.07.049.Long

184. Ravkov, E. Thymic output: assessment of CD4(+) recent thymic emigrants and T-Cell receptor excision circles in infants / E. Ravkov, P. Slev, N. Heikal // *Cytometry B Clin. Cytom.* – 2017. – Vol. 92, № 4. – P. 249-257. doi: 10.1002/cyto.b.21341.

185. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts / W. T. Shearer, T. A. Fleisher, R. H. Buckley [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133. – P. 961-966. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.043.

186. Report of the Tunisian registry of primary immunodeficiencies: 25-years of experience (1988-2012) / F. Mellouli, I. B. Mustapha, M. B. Khaled [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 35, № 8. – P. 745-753. doi:10.1007/s10875-015-0206-9.

187. Retrospective analysis of TREC based newborn screening results and clinical phenotypes in infants with the 22q11 deletion syndrome / J. Framme,

S. Borte, U. Döbeln [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 34, № 4. – P. 514-519. doi: 10.1007/s10875-014-0002-y.

188. Retrospective analysis of TREC based newborn screening results and clinical phenotypes in infants with the 22q11 deletion syndrome / Lingman J. Framme, S. Borte, U. von Döbeln [et al.] // J. Clin. Immunol. 2014. – Vol. 34, № 4. – P. 514-519. doi: 10.1007/s10875-014-0002-y.

189. Retrospective TREC testing of newborns with Severe Combined Immunodeficiency and other primary immunodeficiency diseases / O. Jilkina, J. R. Thompson, L. Kwan [et al.] // Mol. Genet. Metab. Rep. – 2014. – Vol. 1. – P. 324-333. doi:10.1016/j.ymgmr.2014.07.003.

190. Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay / S. P. Adams, S. Rashid, T. Premachandra [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 34. – P. 323-330. doi: 10.1007/s10875-014-0007-6.

191. Selective immunoglobulin A deficiency in Iranian blood donors: prevalence, laboratory and clinical findings / S. Saghafi, Z. Pourpak, A. Aghamohammadi [et al.] // Iran. J. Allergy Asthma Immunol. – 2008. – Vol. 7, № 3. – P. 157-162. doi: 07.03/ijaai.157162.

192. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) / N. Bakare, D. Menschik, R. Tiernan [et al.] // Vaccine. – 2010. – Vol. 28, № 40. – P. 6609-6612. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.07.039.

193. Severe combined immunodeficiency (SCID) in Canadian children: a national surveillance study / J. Rozmus, A. Junker, M. L. Thibodeau [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 33, №8. – P. 1310-1316. doi: 10.1007/s10875-013-9952-8.

194. Severe combined immunodeficiency among the Navajo. I. Characterization of phenotypes, epidemiology, and population genetics / J. F. Jones, C. K. Ritenbaugh, M. A Spence, A. Hayward // Hum. Biol. – 1991. – Vol. 63, № 5. – P. 669-682.

195. Somech, R. A call to include severe combined immunodeficiency in newborn screening program / R. Somech, A. Etzioni // Rambam Maimonides. Med. J. – 2014. – Vol. 5. – P. e0001. doi:10.5041/RMMJ.10135.
196. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia / J. M. Routes, W. J. Grossman, J. Verbsky [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 302, № 22. – P. 2465-2470. doi: 10.1001/jama.2009.1806.
197. Successful newborn screening for SCID in the Navajo Nation / A. Kwan, D. Hu, M. Song [et al.] // Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 158, № 1. – P. 29-34. doi:10.1016/j.clim. 2015.02.015.
198. Surveillance of Primary Immunodeficiency Disorders in Mofid Children's Hospital: A 10-year Retrospective Experience / D. Babaie, S. Atashpar, Z. Chavoshzadeh [et al.] // Arch. Pediatr. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. e61642. doi: 10.5812/pedinfec.61642
199. Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data / M. C Clément, N. Mahlaoui, C. Mignot [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 135, № 6. – P. 1589-1593. doi: 10.1016/j.jaci.2015.02.004.
200. Tandem mass spectrometry, but not T-cell receptor excision circle analysis, identifies newborns with late-onset adenosine deaminase deficiency / G. La Marca, C. Canessa, E. Giocaliere [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 131, № 6. – P. 1604-1610. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.054.
201. T-cell receptor excision circle and T-cell dynamics after allogeneic stem cell transplantation are related to clinical events / M. D. Hazenberg, S. A. Otto, E. S. de Pauw [et al.] // Blood. – 2002. Vol. 99, № 9. – P. 3449-3453. doi: 10.1182/blood.v99.9.3449.
202. T-cell receptor excision circles of newborns are associated with gestational age: data from Wisconsin newborn screening for severe combined immunodeficiency / M. Baker, A. Atkins, W. Grossman [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 127, № 2. – AB146. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.578.

203. Teigland, C. L. Long-term outcome of non-ablative booster BMT in patients with SCID / C. L. Teigland, R. E. Parrott, R. H. Buckley // Bone Marrow Transplant. – 2013. – Vol. 48. – P. 1050-1055. doi:10.1038/bmt.2013.6.
204. The case for mandatory newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) / H. B. Gaspar, L. Hammarström, N. Mahlaoui [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 34, № 4. – P. 393-397. doi: 10.1007/s10875-014-0029-0.
205. The ESID Online Database network / D. Guzman, D. Veit, V. Knerr [et al.] // Bioinformatics. – 2007. – Vol. 23, № 5. – P. 654-655. doi: [10.1093/bioinformatics/btl675](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl675).
206. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011 / B. Gathmann, N. Binder, S. Ehl [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2012. – Vol. 167, № 3. – P. 479-491. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04542.x.
207. 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.
208. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry: recent advancements in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care / N. Mahlaoui, B. Gathmann, G. Kindle [et al.] // Int. J. Public. Health. – 2014. – Vol. 1, № 4. – P. 25-27.
209. The French national registry of primary immunodeficiency diseases / CEREDIH. The French PID Study Group // Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 135, № 2 – P. 264-272. doi: 10.1016/j.clim.2010.02.021.
210. The genetic landscape of severe combined immunodeficiency in the United States and Canada in the current era (2010-2018) / C. C. Dvorak, E. Haddad, R. H. Buckley [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2019. – Vol. 143. – P. 405-407. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.027.

211. The German national registry for primary immunodeficiencies (PID) / B. Gathmann, S. Goldacker, M. Klima [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2013. – Vol. 173, № 2. – P. 372-380. doi:10.1111/cei.12105.

212. The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012-2017) / S. M. El-Helou, A. K. Biegner, S. Bode [et al.] // Fron. immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 1272-1272. doi:10.3389/fimmu.2019.01272.

213. The incidence of primary immunodeficiency syndromes in Israel / H. Golan, I. Dalal, B. Z. Garty [et al.] // Isr. Med. Assoc J. – 2002. – Vol. 4, suppl. 11. – P. 868-871.

214. 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 / C. C. Dvorak, M. J. Cowan, B. R. Logan [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 33, № 7. – P. 1156-1164. doi: 10.1007/s10875-013-9917-y.

215. The new ESID online database network / R. Scheible, S. Rusch, D. Guzman [et al.] // Bioinformatics. – 2019. – btz525. doi: 10.1093/bioinformatics/btz525.

216. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey – two centers study / S. S. Kilic, M. Ozel, D. Hafizoglu [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 33, № 1. – P. 74-83. doi: 10.1007/s10875-012-9763-3.

217. The Russian national Registry for Primary immunodeficiencies (PID): first results / A. Mukhina, I. Kondratenko, A. Bologov [et al.] // Talk ESID8-0211 Presented at: 18th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). – Lisbon, 2018.

218. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014 / K. Marschall, M. Hoernes, M. Bitzenhofer-Grüber [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2015. – Vol. 182, № 1. – P. 45-50. doi: 10.1111/cei.12661.

219. The TREC/KREC assay for the diagnosis and monitoring of patients with DiGeorge syndrome / E. Froňková, A. Klocperk, M. Svatoň [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. e114514. doi: 10.1371/journal.pone.0114514.

220. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017 / B. Shillitoe, C. Bangs, D. Guzman [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2018. – Vol. 192, №3. – P. 284-291. doi:10.1111/cei.13125.

221. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry: report of the first 4 years' activity 2008-2012 / J. D. Edgar, M. Buckland, D. Guzman [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2014. – Vol. 175, № 1. – P. 68-78. doi:10.1111/cei.12172.

222. Thymic and bone marrow output in individuals with 22q11.2 deletion syndrome / N. Dar, D. Gothelf, D. Korn [et al.] // Pediatr. Res. – 2015. – Vol. 77, № 4. – P. 579-585. doi: 10.1038/pr.2015.14.

223. Thymocyte apoptosis induced by elevated endogenous corticosterone levels / B. F. Cruber, R. Sgonic, Y. H. Hu [et al.] // Eur. J. Immunol. – 1994. – Vol. 24, №5. – P. 1115-1121. doi: [10.1002/eji.1830240516](https://doi.org/10.1002/eji.1830240516).

224. Timely and spatially regulated maturation of B and T cell repertoire during human fetal development / E. Rechavi, A. Lev, Y. N. Lee [et al.] // Sci Transl Med . – 2015. – Vol. 7, iss. 276. – P. 1-12. doi:10.1126/scitranslmed.aaa0072.

225. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009 / S. Y. Pai, B. R. Logan, L. M. Griffith [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371, № 5. – P. 434-446. doi: 10.1056/NEJMoa1401177.

226. TREC and KREC Levels as a Predictors of Lymphocyte Subpopulations Measured by Flow Cytometry / I. Korsunskiy, O. Blyuss, M. Gordukova [et al.] // Front. Physiol. – 2019. – Vol. 9. – P. 1877. doi: 10.3389/fphys.2018.01877.

227. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review / J. van der Spek, R. H. H.

Groenwold, M. van der Burg, J. M. van Montfrans // J. Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 35. – P. 416-430. doi:10.1007/s10875-015-0152-6.

228. USIDNET: a strategy to build a community of clinical immunologists / K. E. Sullivan, J. M. Puck, L. D. Notarangelo [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 34, № 4. – P. 428-435. doi: 10.1007/s10875-014-0028-1.

229. Utilization of TREC and KREC quantification for the monitoring of early T- and B-cell neogenesis in adult patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / A. Mensen, C. Ochs, A. Stroux [et al.] // J. Transl. Med. – 2013. – Vol. 11. – P. 188. doi: 10.1186/1479-5876-11-188.

230. van der Burg, M. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency / M. van der Burg, A. R. Gennery // Eur. J. Pediatr. – 2011. – Vol. 170. – P. 561-571. doi: 10.1007/s00431-011-1452-3.

231. Verbsky, J. The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency / J. Verbsky, M. Thakar, J. Routes // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 129. – P. 622-627. doi:10.1016/j.jaci.2011.12.004.

232. Ward, C. E. Challenges of newborn severe combined immunodeficiency screening among premature infants / C. E. Ward, A. P. Baptist // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131. – P. e1298-1302. doi: 10.1542/peds.2012-1921.

233. Whole-exome sequencing identifies tetratricopeptide repeat domain 7A (TTC7A) mutations for combined immunodeficiency with intestinal atresias / R. Chen, S. Giliani, G. Lanzi [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 132, № 3. – P. 656-664. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.013.

234. Zlotogora, J. The impact of congenital malformations and Mendelian diseases on infant mortality in Israel / J. Zlotogora, A. Leventhal, Y. Amitai // Isr. Med. Assoc. J. – 2003. – Vol. 5. – P. 416-418.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДА – адениндезаминаза

АИ – акцидентальная инволюция

БЛД – бронхолегочная дисплазия

БЦЖ – вакцина против туберкулеза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПР – врожденные пороки развития

ВПС – врожденные пороки сердца

ВУИ – внутриутробные инфекции

ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ИДС – иммунодефицитные состояния

КИД – комбинированный иммунодефицит

МЖЖП – межжелудочковая перегородка

МПП – межпредсердная перегородка

МСИО – Международный Союз иммунологических обществ

НАЭПИД – Национальная ассоциация экспертов в области первичных иммунодефицитов

НЭК – некротический энтероколит новорожденных

ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность

ПИД – первичные иммунодефициты

РДС – респираторный дистресс-синдром

РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

СК – Ставропольский край

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТКИД – тяжелый комбинированный иммунодефицит

ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

ЦНС – центральная нервная система

ЭНМТ – электронейромиография

APECED – autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy – аутоиммунная полиэндокринопатия кандидоз-эктодермальная дисплазия

АТМ – ataxia telangiectasia mutated – белок, мутантный при атаксии-телеангиэктазии

ВТК – Bruton tyrosine kinase – Брутоновская тирозинкиназа

CD – кластер дифференцировки – единая система номенклатуры антигенных маркеров (мембранных белков) клеток иммунной системы

CGD – chronic granulomatous disease – хроническая гранулематозная болезнь

CID –combined immunodeficiency – комбинированный иммунодефицит

CVID – common variable immunodeficiency – общий переменный иммунодефицит

CYBB – cytochrome b-245, beta – цитохром b (-245), бета – мутантный белок, ответственный за развитие хронической гранулематозной болезни

EBV – Epstein-Barr virus – вирус Эпштейна-Барр

ESID – European Society for Immunodeficiencies – Европейское общество иммунодефицитов

HSCT – hematopoietic stem cell transplantation – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

IDF – Immune Deficiency Foundation – национальная некоммерческая организация пациентов с первичными иммунодефицитами в США

IgM, IgA, IgG, IgE – классы антител

IL2RG – белок (гамма-цепь), участвующий в передаче сигналов в клетку от интерлейкинов – IL2, 4, 7, 9, 15, 21

IL – интерлейкин

IPIDR – Iranian Primary Immunodeficiency Registry – иранский регистр первичных иммунодефицитов

IUIS – International Union of Immunological Societies – международный союз иммунологических сообществ

JAK3 – янус-киназа-3

KREC – каппа-делеционный элемент колец рекомбинации

LASID – Latin American Society for Immunodeficiencies – латиноамериканское общество иммунодефицита

MENA – географический регион, объединяющий страны Ближнего Востока

MTHFD1 – methylenetetrahydrofolate Dehydrogenase 1 – метилентетрагидрофолатдегидрогеназа 1 – белок, мутация которого приводит к развитию тяжелого комбинированного иммунодефицита

MYO5A ген – ген, ответственный за развитие синдрома Грисцелли

NBS – newborn screening – неонатальный скрининг

NBT – nitro-blue tetrazolium test – тест восстановления нитросинего тетразолия

NGS – next generation sequencing – секвенирование нового поколения

PID – primary immunodeficiency disease – первичный иммунодефицит

RAG 1,2 – recombination activating gene 1,2 – гены, активирующие рекомбинацию генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов

SCID – severe combined immunodeficiency – тяжёлый комбинированный иммунодефицит)

SDIgA – Selective deficiency IgA – селективный дефицит иммуноглобулина А

TCR – T-cell receptor – Т-клеточный рецептор

TREC – T-cell receptor excision circle – эксцизионные кольца реаранжировки генов Т-клеточного рецептора

USIDNET – United States Immunodeficiency Network – регистр первичных иммунодефицитов в США

WAS – Wiskott-Aldrich syndrome – Вискотта-Олдрича синдром

XLA – X-linked agammaglobulinemia – X-сцепленная-агаммаглобулинемия

ZAP70 – ассоциированная с дзета-цепью протеинкиназа 70