

РОЛЬ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА В ГРУППЕ ДЕТЕЙ С ЛЕТАЛЬНЫМИ ИСХОДАМИ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

Черемохин Д.А.^{1,2}, Тузанкина И.А.^{2,3,4}, Черешнев В.А.^{2,3},
Болков М.А.^{2,3}, Шинвари Х.³

¹ ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», г. Екатеринбург, Россия

² ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

³ ФГАОУ ВО «Уральский Федеральный университет имени Первого президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

⁴ ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

Резюме. В современном мире врожденные ошибки иммунитета (ВОИ), или первичные иммунодефициты (ПИД), являются одной из основных причин детской инвалидности и смертности, отражающих демографическое состояние человечества не только в настоящее время, но и в перспективе. В Свердловской области за последние 5 лет детей, погибших от тяжелого комбинированного первичного иммунодефицита, было около 30%. Настоящее ретроспективное исследование посвящено изучению нозологического спектра в структуре смертности детей с иммунозависимой патологией в Свердловской области, также оценке информативности анализа внехромосомных кольцевых молекул ДНК – TREC и KREC. В пользу предполагаемого диагноза первичных иммунодефицитов выступали некоторые анамнестические данные о течении пренатального периода настоящей и предшествующих беременностей – наличие угрозы прерывания на ранних сроках, наличие случаев ранней детской смерти, персистирующие вирусные и бактериальные инфекции у матери, наличие осложнений течения беременности у матери, а также клинические проявления, включающие грибково-бактериальный сепсис, генерализованную вирусную инфекцию, нарушения репарации, сниженную физиологическую толерантность, которая сопровождается аутоиммунным поражением органов и неконтролируемым системным воспалением. Проведенное исследование продемонстрировало широкий спектр нозологических форм врожденных ошибок иммунитета в структуре ранней детской смертности, среди которых встречались как классические формы первичных иммунодефицитов, так и нозологии, не относящиеся непосредственно к врожденным ошибкам иммунитета, но в фенотипе которых наблюдается явный иммунодефицит, и их непосредственную роль в статистических девиациях. Одним из основных критериев, способных отметить возможное наличие иммунозависимой патологии в раннем неонатальном периоде, оказались маркеры наивных Т- и В-клеток (TREC и KREC соответственно), в 70% изучаемых случаев почти хотя бы один этих показателей был снижен. Важно понимать, что первичные иммунодефициты уже не на столько редкая патология, как считалось прежде, и необходимо проводить своевременную и качественную диагностику во избежание непредотвратимых летальных исходов.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, врожденные ошибки иммунитета, молекулярно-генетическая диагностика, ретроспективный анализ, TREC, KREC

Адрес для переписки:

Черемохин Дмитрий Андреевич
ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Флотская, 52.
Тел.: 8 (923) 417-04-68.
E-mail: dimacheremokhin@gmail.com

Address for correspondence:

Cheremokhin Dmitrii A.
Medical Center “Health Care of Mother and Child”
620049, Russian Federation, Ekaterinburg, Flotskaya str., 52.
Phone: 7 (923) 417-04-68.
E-mail: dimacheremokhin@gmail.com

Образец цитирования:

Д.А. Черемохин, И.А. Тузанкина, В.А. Черешнев, М.А. Болков, Х. Шинвари «Роль врожденных ошибок иммунитета в группе детей с летальными исходами на первом году жизни» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 555-560.
doi: 10.46235/1028-7221-1185-ROI

© Черемохин Д.А. и соавт., 2022

For citation:

D.A. Cheremokhin, I.A. Tuzankina, V.A. Chereshev, M.A. Bolkov, K. Shinvary “Role of innate errors of immunity in the group of children with fatal outcomes during the first year of life”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 555-560.
doi: 10.46235/1028-7221-1185-ROI

DOI: 10.46235/1028-7221-1185-ROI

ROLE OF INNATE ERRORS OF IMMUNITY IN THE GROUP OF CHILDREN WITH FATAL OUTCOMES DURING THE FIRST YEAR OF LIFE

Cheremokhin D.A.^{a, b}, Tuzankina I.A.^{b, c, d}, Chereshev V.A.^{b, c},
Bolkov M.A.^{b, c}, Shinvary K.^c

^a Medical Center "Health Care of Mother and Child", Ekaterinburg, Russian Federation

^b Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

^c B. Yeltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

^d Sverdlovsk Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract. In the modern world, inborn errors of immunity (IEIs), or primary immunodeficiencies (PIDs), are among of the main causes of childhood disability and mortality, determining the demographic state of mankind not only at present, but also in the future. In the Sverdlovsk Region over the past 5 years, there were about 30% of children who died from severe combined primary immunodeficiency. This retrospective study is devoted to the study of the nosological profile of mortality in the children with immune-dependent disorders in the Sverdlovsk Region, as well as to assess information significance of extrachromosomal circular DNA molecules (TREC and KREC) analysis. Some anamnestic data on the course of prenatal period in the current and previous pregnancies were considered the signs of suggested diagnosis of primary immunodeficiencies, i.e., threats of pregnancy loss at the early terms, documented cases of early childhood death, persistent viral and bacterial infections in the mother, complicated course of pregnancy in the mother, as well as some clinical manifestations, including fungal-bacterial sepsis, generalized viral infection, repair disorders, reduced physiological tolerance accompanied by autoimmune organ damage and uncontrolled systemic inflammation. The study demonstrated a wide range of nosological entities of innate errors of immunity in the structure of early childhood mortality, including both classical forms of primary immunodeficiencies and the disorders not directly related to innate errors of immunity, but those showing phenotypically pronounced immunodeficiency and their immediate role in statistical deviations. Among the main criteria that may presume possible presence of an immune-dependent pathology in the early neonatal period we considered the molecular markers of naive T and B cells (TREC and KREC, respectively) revealed in 70% of the cases studied, with, at least, one of these indexes found to be reduced. It is important to understand that primary immunodeficiencies are not as rare as previously thought. Therefore, it is necessary to carry out timely and high-quality diagnostics, in order to avoid unavoidable deaths.

Keywords: primary immunodeficiency, innate errors of immunity, molecular diagnostics, retrospective analysis, TREC, KREC

Введение

Частота ПИД при правильной организации службы клинической иммунологии оказывается гораздо большей, чем это принято считать. Например, частота выявленных случаев ПИД во Франции – 1:13 000 населения (база данных ESID) [5].

Учитывая, что, по данным ведущих специалистов мира, разные формы ПИД могут встречаться у 1–2% населения [5], то надо предполагать, что большая часть пациентов продолжают наблюдаться под другими диагнозами, что приводит к удлинению времени диагностики и несвоевременности применения патогенетически обусловленной терапии, безвозвратно упускается период «окна возможностей» для сохранения качества и продолжительности жизни. При этом тяжелые формы комбинированных иммунодефицитов, при которых дети редко доживают до года, со-

ставляют значительную часть в структуре детской смертности [2, 3].

Следует особо отметить возможность выявления таких пациентов еще до манифестации болезни и появления первых клинических признаков при проведении используемого уже во всем мире неонатального тестирования на врожденные ошибки иммунитета. Учитывая столь значительную долю детей с первичными иммунодефицитами в структуре младенческой смертности и наличия на рынке РФ сертифицированных диагностических систем для исследования, важнейшей задачей на сегодняшний день является внедрение этого метода на территории всей страны. Кроме того, в регионах существуют профессиональные службы клинической иммунологии, способные реализовывать задачи диспансеризации, курирования и реабилитации детей с врожденными ошибками иммунитета. Это позволит сократить значительные экономические затра-

ты на выхаживание и медицинское обеспечение таких детей, для лечения которых используются высокотратные технологии, тем не менее не исключая летальный исход, поскольку они не являются патогенетически обоснованными.

Материалы и методы

В настоящий ретроспективный анализ включены результаты клинических и лабораторных исследований 135 детей, у которых постмортально были выявлены признаки иммунозависимой патологии. Для исследования использовалась медицинская документация: медицинская карта стационарного больного форма № 003/у, протокол патолого-анатомического вскрытия форма № 013/у, медицинская карта амбулаторного пациента форма № 025/у, выписка из амбулаторной карты форма № 027/у, медицинская карта беременной форма № 096/у, история развития новорожденного форма № 097/у, индивидуальная карта беременной и родильницы форма № 111/у.

Количественное определение маркеров наивных Т- и В-клеток – TREC и KREC, было проведено с помощью отечественной тест-системы «Иммуно-БиТ» (АБВ-тест, Россия). ДНК выделяли из образцов сухой крови детей, взятой для рутинного неонатального скрининга на 4-е сутки для доношенных новорожденных и на 7-е сутки для недоношенных.

Результаты и обсуждение

Следует обратить внимание на тот факт, что с 2015 по 2021 год среди пациентов с иммунологическими расстройствами в 135 случаев диагноз констатирован уже постмортально. Проанализировав соотношение детей с нозологическими проявлениями врожденных ошибок иммунитета относительно их гестационного возраста, получили результаты, продемонстрированные на рисунке 1.

Дети из анализируемой группы случаев летальных исходов на первом году жизни в 61%

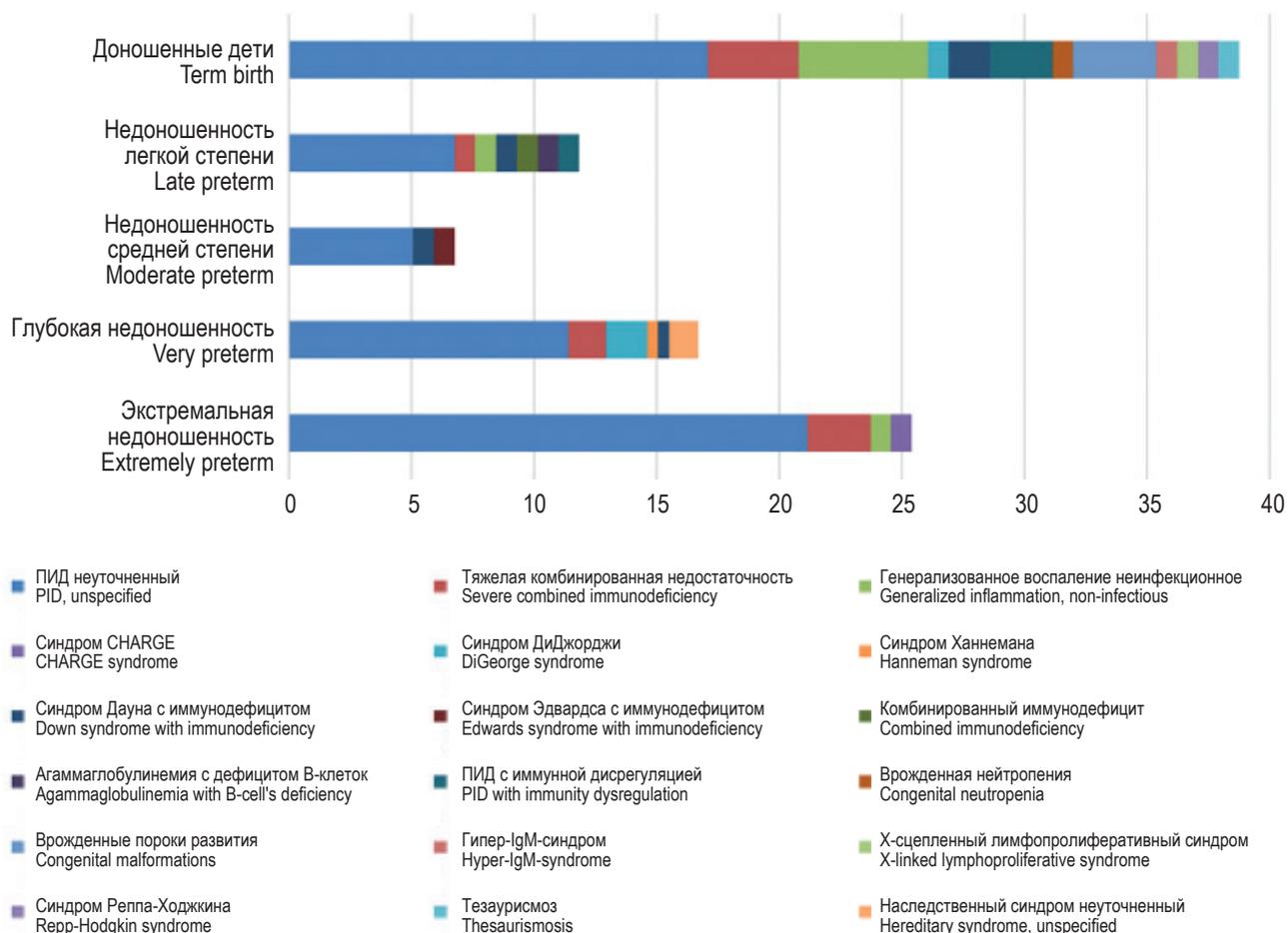


Рисунок 1. Спектр нозологических форм врожденных ошибок иммунитета в исследуемой группе детей с летальными исходами на первом году жизни относительно степени гестации

Figure 1. Spectrum of nosological forms of inborn errors of immunity in the general group of children with a fatal outcome in the first year of life in relation to the degree of gestation

родились раньше срока: с экстремально низкой массой (гестационный возраст от 22 до 28 недель гестации) – 25,4% детей, родившихся с 29 по 32 недели гестации – 16,1%, родившихся в сроке 33–35 недель гестации – 6,8%, с 36 по 38 недели гестации – 12,7% детей исследуемой группы. Также необходимо отметить, что в 31,5% случаев постмортальной диагностики выявлены структурные изменения тканей тимуса.

Данный факт отражает важность понимания того, что первично: врожденные ошибки иммунитета или незрелость систем организма.

Согласно теории эмбриогенеза, развитие одного из центральных органов иммунной системы – тимуса, претерпевает несколько критических периодов, однако одними из главных являются периоды с 4-й по 7-ю неделю, когда происходит закладка органа из мигрированных из III и IV пар жаберных карманов эпителиальных тяжей, их пролиферация и васкуляризация, с 8-й по 10-ю неделю в связи с заселением первых дифференцированных лимфоцитов CD2⁺, и с 13-й по 15-ю неделю в момент активного роста органа [6].

Вероятно, функциональная несостоятельность иммунной системы плода приводит к преждевременным родам, рассматривая данный аспект как эволюционную элиминацию организма, неспособного к продуктивной жизнедеятельности. Однако, благодаря современным техноло-

гиям и жизнеспасающим протоколам ведения таких беременностей, в настоящее время возможно выхаживать таких детей и обеспечить им качественно лучший уровень жизни.

При проведении нашего исследования также был проанализирован спектр нозологий, выявленных в группе детей с летальными исходами.

В 97% летальных случаев с экстремально низкой массой после детального изучения анамнеза жизни и заболевания постмортальной комиссией был выставлен диагноз «первичный иммунодефицит». При этом в 1 случае была яркая картина синдрома CHARGE (подтвержденного выявлением генетического дефекта), проявляющаяся многочисленными пороками развития, и 3 случая тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, характеризовавшиеся диспластическими изменениями тимуса (микросистоз, гипоплазия, несвоевременный жировой патоморфоз), лимфоклеточным опустошением селезенки и костного мозга, нарушениями репарации, приводящими к незаживлению послеоперационных ран. У данных детей описывались случаи бронхо-легочной дисплазии, а также высеив грибовых инфекций (*Candida*), являющихся клиническими маркерами ПИД.

Среди детей, рожденных с 28 по 32 неделю гестации, наблюдался более широкий спектр заболеваний, ассоциированных с иммунодефицитом.

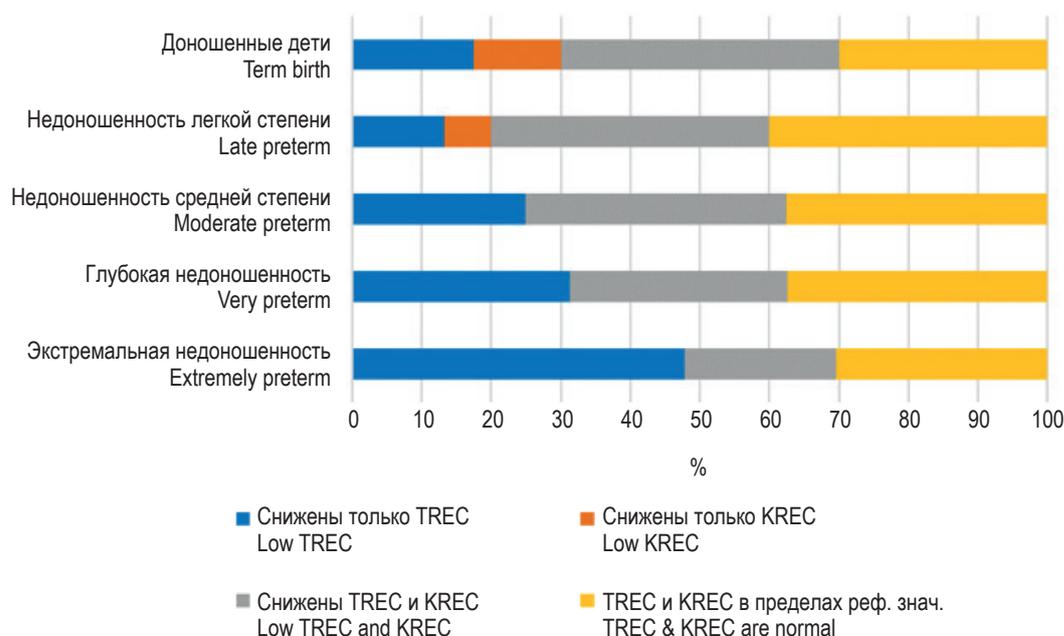


Рисунок 2. Показатели TREC и KREC в образцах крови пациентов с врожденными ошибками иммунитета относительно степени гестации

Figure 2. TREC and KREC in blood samples of patients with congenital immune errors in relation to the degree of gestation

Среди случаев летальных исходов встретилось 3 случая тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, 2 случая синдрома ДиДжорджи, 2 случая с проявлениями первичного иммунодефицита в виде гипоплазии тимуса, 1 случай трисомии 21-й хромосомы, рассматриваемой в качестве иммунозависимой патологии с нарушением Т-клеточного звена иммунитета. А также одно из орфанных заболеваний – синдром Ханнемана, сопровождаемое врожденным пороком лимфатической системы, гипопластической дисплазией тимуса с очагами несвоевременной жировой трансформации и тотальным лимфоклеточным опустошением селезенки, относящихся к группе синдромальных ПИД, согласно классификации врожденных ошибок иммунитета IUIS 2019 [4].

В числе нозологий, встречаемых у детей, родившихся с 32-й по 35-ю недели гестации – синдром Эдвардса и синдром Дауна с тяжелым иммунодефицитом, а также 6 случаев ПИД неуточненных.

В группе пациентов, родившихся на 35-37-й неделе гестации спектр верифицированных патологий был еще шире, однако в преобладающими были неуточненные врожденные ошибки иммунитета, имевшие в симптомокомплексе убедительные признаки иммунодефицита, такие как: диспластический тимус с микрокистозными изменениями, его несвоевременный жировой патоморфоз и лимфоклеточное опустошение, анемические состояния, тромбоцитопении и генерализованные инфекционные процессы.

В самой многочисленной группе постмортальных случаев – дети, рожденные в срок 38-40 недель гестации, наблюдался самый широкий спектр нозологических форм, верификация которых была возможна, поскольку фенотипические признаки нозологических форм иммунодефицитов были достаточно выражены. Так, наблюдались следующие признаки: атрофия или дисплазия тимуса, лимфоклеточное опустошение лимфоидных органов (тимуса, селезенки, лимфоузлов), генерализованное воспаление неинфекционное или грибково-бактериальное, лимфатическая конституция, БЦЖит, гипогаммаглобулинемия, лимфопении и тромбоцитопении.

В качестве одного из подтверждающих тестов при диагностировании иммунодефицита, у этих пациентов ретроспективно были оценены клеточные параметры иммунитета посредством измерения количества молекул TREC и KREC в образцах сухой крови, взятой у них для массового неонатального скрининга (рис. 2).

Как видно из диаграммы, в 66,7% всех постмортально анализируемых случаев еще прижиз-

ненно в первые дни после рождения можно было заподозрить наличие иммунных нарушений при проведении массового неонатального скрининга. Данный факт является серьезным обоснованием необходимости скринирования новорожденных на первичные иммунодефициты, что в конечном итоге позволило бы значительно снизить младенческую смертность населения.

Однако не только данные объективной диагностики послужили поводом для верификации диагноза в постмортальных случаях. В пользу предполагаемого диагноза также выступали следующие факты, которые обнаруживались в различных комбинациях у детей исследуемой группы:

Анамнестические данные о течении антенатального периода и предшествующих беременностях

Течение беременности с угрозой прерывания на первых неделях беременности, наличие в разных поколениях случаев ранней и поздней детской смерти, инфекционные процессы бактериальной природы и персистирующие вирусные инфекционные заболевания у матери, наличие признаков патологии плода, выявленных антенатально (врожденные пороки сердца, продолжительная гипоксия), наличие осложнений беременности у матери (анемия, фетоплацентарная недостаточность, артериальная гипертензия).

Клинические данные о развитии патологии у детей

Комбинированный характер фенотипических проявлений болезней, ранняя манифестация, наличие множественных микроаномалий и пороков развития, формирование осложнений, которые связаны с нарушениями процессов репарации при оперативных вмешательствах, атипичное течение острых воспалительных процессов, что выражается неадекватным развитием каскада каталитических изменений (молниеносное течение, развитие васкулитов и геморрагических отклонений неинфекционного генеза, полноточность поражений, выраженные изменения иммунокомпетентных органов).

Заключение

Исходя из полученных данных, первичные иммунодефициты – нередкая патология, проявляющаяся характерной клиникой, зачастую развивающейся отсроченно и молниеносно. Существует множество предупреждающих знаков и методов диагностики, которые позволяют заподозрить патологию и не упустить окно возможностей для продуктивной патогенетически обоснованной терапии.

Список литературы / References

1. Медицинский портал: <https://www.immunologia.org/images/site/grupos/inmunodeficiencias/1443.pdf> (Дата обращения: 11.04.2021). Medical Portal: <https://www.immunologia.org/images/site/grupos/inmunodeficiencias/1443.pdf> (Date of application April 11, 2021).
2. Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Болков М.А., Власова Е.В., Крохалева Я.М., Черемохин Д.А., Арипова Т.У., Мусаходжаева Д.А., Камалов З.С. Первичные иммунодефициты (врожденные ошибки иммунитета) в раннем возрасте: монография. Ташкент: Adast-poligraf, 2022. 232 с. [Tuzankina I.A., Deryabina S.S., Bolkov M.A., Vlasova E.V., Krokhalova Ya.M., Cheremokhin D.A., Aripova T.U., Musakhodzhaeva D.A., Kamalov Z.S. Primary immunodeficiency (innate errors of immunity) in early age]. Tashkent: Adast-poligraf, 2022. 232 p.
3. Щербина А.Ю. Первичные иммунодефициты – реалии XXI века // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2016. Т. 15, № 1. С 8-9. [Shcherbina A.Yu. Primary immunodeficiencies: Realities of the 21st century. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology, Oncology and Immunopathology*, 2016, Vol. 15, no. 1, pp. 8-9. (In Russ.)]
4. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C, al-Herz W., Ailal F., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Ochs H.D., Oksenhendler E., Puck J., Torgerson T.R., Casanova J.L., Sullivan K.E., Tangye S.G. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J. Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 40, no. 1, pp. 66-81.
5. CEREDIH: The French PID study group. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 135, no. 2, pp. 264-272.
6. Park J.E., Jardine L., Gottgens B., Teichmann S.A., Haniffa M. Prenatal development of human immunity. *Science*, 2020, Vol. 368, no. 6491, pp. 600-603.

Авторы:

Черемохин Д.А. — врач клинической лабораторной диагностики ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»; аспирант ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Тузанкина И.А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; ведущий научный сотрудник кафедры иммунохимии ФГАОУ ВО «Уральский Федеральный университет имени Первого президента России Б.Н. Ельцина»; врач — аллерголог-иммунолог научного отдела ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

Черешнев В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; заведующий кафедрой иммунохимии ФГАОУ ВО «Уральский Федеральный университет имени Первого президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

Болков М.А. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; научный сотрудник кафедры иммунохимии ФГАОУ ВО «Уральский Федеральный университет имени Первого президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

Шинвари Хайбр — аспирант кафедры иммунохимии ФГАОУ ВО «Уральский Федеральный университет имени Первого президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Cheremokhin D.A., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Medical Center “Health Care of Mother and Child”; Postgraduate Student, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Tuzankina I.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Chief Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Leading Research Associate, Department of Immunochemistry, B. Yeltsin Ural Federal University; Allergist-Immunologist, Scientific Department, Sverdlovsk Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation

Chereshnev V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Head, Department of Immunochemistry, B. Yeltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

Bolkov M.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Research Associate, Department of Immunochemistry, B. Yeltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

Shinwari Khyber, Postgraduate Student, Department of Immunochemistry, B. Yeltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation