

## РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Дерябина С.С.<sup>1,2,3</sup>, Черемохин Д.А.<sup>1,2</sup>, Тузанкина И.А.<sup>2,3,4</sup>,  
Болков М.А.<sup>2,3</sup>, Шинвари Х.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр „Охрана здоровья матери и ребенка“», г. Екатеринбург, Россия

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

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени Первого президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** В Российской Федерации ежегодно рождаются около 20 тыс. детей с пороками сердца. При этом примерно у 5 тыс. детей присутствует критическая форма данной патологии, требующая оперативной коррекции в первые сутки и недели после рождения. И хотя своевременная пре- и постнатальная диагностика врожденной патологии сердца позволяет оказать адекватную терапевтическую и хирургическую помощь таким пациентам, минимизировать осложнения, которые могут возникнуть на любом из этапов лечения ребенка, удается не всегда. Очень часто прооперированные пациенты не в силах справиться с серьезными осложнениями, вызванными инфекционными заболеваниями респираторного тракта, эндокарда и мозговых оболочек. Особенное место занимают случаи тяжелого послеоперационного периода: долго незаживающие послеоперационные раны и септические нарушения, приводящие к летальному исходу. В статье высказывается мнение, что врожденный порок сердца у таких детей может являться маркером первичного иммунодефицитного состояния, характеризующегося снижением показателей клеточного и гуморального иммунитета. В настоящее ретроспективное исследование вошли 29 детей, умерших на первом году жизни, в историях болезни которых указывалось на наличие ВПС и манифестацию признаков иммунозависимой патологии. В ходе работы были проанализированы сведения о течении беременностей с целью выявления факторов, способствующих ранней диагностике у детей иммунозависимой патологии, ассоциированной с ВПС, в пренатальный период. Проведен анализ существующих проблем в диагностике и лечении детей с врожденным пороком сердца и «скрытой» формой ПИД. Отмечено, что из двадцати известных синдромов, проявляющихся с врожденным пороком сердца, семь в настоящее время относят к группе первичных иммунодефицитов. Указываются варианты врожденных пороков сердца среди пациентов исследуемой группы, начиная от нарушений клапанного аппарата до наличия нефункциональных отверстий между камерами сердца, и наличие признаков иммунозависимой патологии: уменьшение размеров тимуса при ультразвуковом исследовании и сниженные показатели генетических маркеров

### Адрес для переписки:

Дерябина Светлана Степановна  
ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр „Охрана  
здоровья матери и ребенка“»  
620067, Россия, г. Екатеринбург, ул. Флотская, 52.  
Тел.: 8 (343) 374-31-10.  
E-mail: ssderyabina@gmail.com

### Address for correspondence:

Deryabina Svetlana S.  
Medical Center "Health Care of Mother and Child"  
620067, Russian Federation, Yekaterinburg, Flotskaya str., 52.  
Phone: 7 (343) 374-31-10.  
E-mail: ssderyabina@gmail.com

### Образец цитирования:

С.С. Дерябина, Д.А. Черемохин, И.А. Тузанкина,  
М.А. Болков, Х. Шинвари «Ретроспективный анализ  
случаев первичных иммунодефицитов у детей  
с врожденными пороками сердца» // Российский  
иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 4. С. 505-514.  
doi: 10.46235/1028-7221-492-ARA  
© Дерябина С.С. и соавт., 2020

### For citation:

S.S. Deryabina, D.A. Cheremokhin, I.A. Tuzankina,  
M.A. Bolkov, Kh. Shinvary "Retrospective analysis of pediatric  
primary immunodeficiencies with congenital heart defects",  
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 4, pp. 505-514.  
doi: 10.46235/1028-7221-492-ARA  
DOI: 10.46235/1028-7221-492-ARA

нарушения Т- и В-клеточного неогенеза — ТРЕС и КРЕС, ретроспективно полученные при исследовании сухих пятен крови новорожденных. В заключении названо главное условие успешного дифференциального диагноза ПИД на фоне врожденной сердечной патологии — наличие осведомленности и высокой степени настороженности у врачей-специалистов разного профиля для разработки алгоритмов их взаимодействия в отношении ведения пациентов с названной сочетанной патологией.

*Ключевые слова:* первичные иммунодефициты (ПИД), врожденные пороки сердца (ВПС), молекулярно-генетическая диагностика, ретроспективный анализ

## RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PEDIATRIC PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

Deryabina S.S.<sup>a, b, c</sup>, Cheremokhin D.A.<sup>a, b</sup>, Tuzankina I.A.<sup>b, c, d</sup>,  
Bolkov M.A.<sup>b, c</sup>, Shinvary Kh.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Medical Center “Health Care of Mother and Child”, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>b</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>c</sup> First President of Russian Federation B. Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>d</sup> Regional Children Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** Around 20,000 children with heart defects are born annually in the Russian Federation, among which around 5,000 children are manifested by its critical course that requires surgical correction within the first days after birth. Although timely pre- and postnatal diagnostics of congenital heart pathology allows to provide proper therapeutic and surgical assistance for such patients, it is hard to minimize severe complications at any stage of the child’s treatment. Quite often, post-surgery patients are unable to cope with serious complications caused by infectious diseases of the respiratory tract, endocardium and meninges. A special place is taken by cases of severe postoperative period: long-term non-healing postoperative wounds and septic disorders leading to patient death. Here we put forward an idea that congenital heart disease may serve as a marker of primary immunodeficiency characterized by lowered parameters of cellular and humoral immunity. Current retrospective study included 29 children died within the first year of life, whose medical records demonstrated confirmed congenital heart disease and manifested signs of immune-dependent pathology. There were analyzed data regarding pregnancy course in order to identify factors contributing to early diagnostics of immune-related pathology associated with CHD. The analysis of existing problems affecting proper diagnostics and treatment of children with congenital heart disease coupled to “covert” PID form was performed. It was noted that among twenty described syndromes manifested with congenital heart disease, seven are currently referred to the group of primary immunodeficiencies. Types of congenital heart defects in the study group ranged from disorders of the valve apparatus to the non-functional opening between heart chambers. Signs of immune-related pathology included decreased thymus size revealed by ultrasound examination as well as lowered value of genetic markers TREC and KREC, retrospectively obtained from neonatal dry blood spots. Finally, we name a key element for successful differential diagnostics of PID with congenital heart disease — awareness of various medical workers about such pathology for developing algorithms for their interaction with regard to management of such comorbid patients.

*Keywords:* primary immunodeficiency (PID), congenital heart defects (CHDs), molecular diagnostics, retrospective analysis

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-14059.

### Введение

Несмотря на снижение младенческой смертности, связанное с созданием и развитием про-

грамм детского здоровья в системе российского здравоохранения, доля младенцев, погибающих от врожденных аномалий системы кровообращения, остается неизменной — около 10 процентов. Общая суммарная летальность при врожденных пороках сердца (ВПС) чрезвычайно высока, на 1-й неделе жизни умирают 29% новорожденных

с такой патологией, до второго месяца не доживают 42%, всего к году умирают до 87% детей [1].

В Российской Федерации ежегодно рождаются 1 700 000 – 2 000 000 детей, около 20 тыс. из которых имеют при рождении пороки сердца. При этом примерно у 5 тыс. детей присутствует критическая форма данной патологии, требующая оперативной коррекции в первые сутки и недели после рождения. И хотя своевременная пре- и постнатальная диагностика врожденной патологии сердца позволяет оказать адекватную терапевтическую и хирургическую помощь таким пациентам, минимизировать осложнения, которые могут возникнуть на любом из этапов лечения ребенка, удается не всегда. Очень часто прооперированные пациенты не в силах справиться с серьезными осложнениями, вызванными инфекционными заболеваниями респираторного тракта, эндокарда и мозговых оболочек. Одной из главных патогенетических причин данного явления ранее считали гемодинамические нарушения, однако в последнее время, благодаря новым технологиям и расширению знаний в области кардиологии, иммунологии и генетики выяснилось, что врожденный порок сердца у таких детей может являться маркером первичного иммунодефицитного состояния, характеризующегося снижением показателей клеточного и гуморального иммунитета. Впервые взаимосвязь между врожденными пороками сердца и первичными иммунодефицитами была отражена в случаях синдрома ДиДжорджи, характеризующегося врожденными пороками сердца, лицевыми дизморфиями, гипоплазией тимуса, расщелиной неба и гипокальциемией (CATCH-22). На сегодняшний день зарегистрировано более десятка таких синдромов, зачастую ПИД у таких детей скрывается за клинической картиной гемодинамических нарушений и ускользает от взора врача терапевта или кардиолога. Особенное место занимают случаи тяжелого послеоперационного периода: долго незаживающие послеоперационные раны и септические нарушения, приводящие к летальному исходу. Под причинно-значимым фактором здесь вполне могут скрываться проблемы процессов репарации, в которых иммунная система как раз и является одним из ключевых элементов. Однако не всегда ВПС являются частью симптомокомплекса синдрома ПИД, не исключается возможность сочетанной иммунной и сердечно-сосудистой патологии. Необходимо тесное сотрудничество врачей специалистов разного профиля, а также сотрудников неспециализированных медицинских учреждений для

разработки алгоритмов их взаимодействия при подозрении или диагностике у ребенка ВПС.

## Материалы и методы

В настоящее ретроспективное исследование вошли 29 детей, умерших на первом году жизни, в историях болезни которых указывалось на наличие ВПС и манифестацию признаков иммунозависимой патологии.

## Результаты и обсуждение

Своевременная внутриутробная диагностика порока и правильное ведение беременности и родов является залогом успешного постнатального лечения ребенка с врожденным пороком сердца. При этом необходима четкая координация работы всех звеньев системы: акушерско-гинекологической службы, врачей-неонатологов, кардиохирургов и реанимационных бригад.

В ходе работы были проанализированы сведения о течении беременностей с целью выявления факторов, способствующих ранней диагностике у детей иммунозависимой патологии, ассоциированной с ВПС, в пренатальный период. Основными критериями, которые учитывались при анализе, являлись возраст матери на момент родов, предыдущий акушерский анамнез (количество беременностей и родов), наличие и причина отягощенности и/или угрозы прерывания настоящей беременности.

Причинно-следственные связи между возрастом матери на момент беременности и ВПС у рожденного ребенка в современных литературных источниках не являются однозначными. В ряде ранних исследований говорится о прямой корреляции «возраст матери – вероятность формирования ВПС у ребенка», особенно для женщин старше 35 лет [3]. С другой стороны, в более современных исследованиях данная тенденция не наблюдается, хотя авторы и не исключают возможность ошибочного анализа данных из-за редкости ВПС [6].

Полученные данные в нашей работе согласуются с современными данными, и средний возраст матерей на момент родов составил 29 лет.

Считается, что важнейшими аспектами проявления заболевания являются наследственность и ее взаимодействие с окружающей средой. Имеются данные о ряде наследственных заболеваний, характеризующихся ВПС, которые являются следствием нуклеотидных перестроек и мутаций (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. ВПС ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

TABLE 1. CHDS IN HEREDITARY DISEASES

Синдром Syndrome	Врожденный порок сердца Congenital heart defect	Частота выявления ВПС, % Frequency of CHDs, %
<b>Синдром Вольфа–Хиршхорна</b> (делеция 4p) Deletion 4p (Wolf–Hirschhorn syndrome)	<b>ДМПП, ДМЖП, ОАП, ДЛВПВ, атрезия аорты, декстракардия, тетрада Фалло, атрезия трикуспидального клапана</b> ASD, VSD, PDA, LSVС, aortic atresia, dextrocardia, TOF, tricuspid atresia	50-65
<b>Синдром Кри-дю-ша</b> (делеция 5p) Deletion 5p (cri-du-chat)	<b>ДМЖП, ДМПП, ОАП</b> VSD, ASD, PDA	30-60
<b>Синдром Вильма–Бюрена</b> (делеция 7q11.23) Deletion 7q11.23 (Williams–Beuren syndrome)	<b>Надклапанный стеноз аорты / легочной артерии, периферический стеноз легочной артерии</b> Supravalvar AS and PS, PPS	53-85
<b>Синдром трисомии хромосомы 8</b> Trisomy 8 mosaicism	<b>ДМЖП, ОАП, коарктация аорты, стеноз легочной артерии, TAPVR, общий артериальный ствол</b> VSD, PDA, CoA, PS, TAPVR, truncus arteriosus	25
<b>Синдром делеции 8p</b> Deletion 8p syndrome	<b>ДПЖП, стеноз легочной артерии, ДМЖП, тетрада Фалло</b> AVSD, PS, VSD, TOF	50-75
<b>Синдром трисомии хромосомы 9</b> Trisomy 9	<b>ОАП, ДЛВПВ, ДМЖП, тетрада Фалло, правый желудочек с двумя выходами</b> PDA, LSVС, VSD, TOF/PA, DORV	65-80
<b>Синдром Ди Джорджи тип 2</b> (делеция 10p13-p14) Deletion 10p13-p14 (Di George syndrome type 2)	<b>Двустворчатый аортальный клапан, ДМПП, ДМЖП, ОАП, стеноз легочной артерии, коарктация аорты, общий артериальный ствол</b> BAV, ASD, VSD, PDA, PS, CoA, truncus arteriosus	50
<b>Синдром Якобсена</b> (делеция 11q) Deletion 11q (Jacobsen syndrome)	<b>СГЛС, стеноз аорты, коарктация аорты, синдром Шона</b> HLHS, valvar AS, VSD, CoA, Shone's complex	56
<b>Синдром Патау</b> (трисомия хромосомы 13) Trisomy 13 (Patau syndrome)	<b>ДМПП, ДМЖП, ОАП, СГЛС, латеральные дефекты, предсердный изомеризм</b> ASD, VSD, PDA, HLHS, laterality defects, atrial isomerism	80
<b>Синдром Эдвардса</b> (трисомия хромосомы 18) Trisomy 18 (Edwards syndrome)	<b>ДМПП, ДМЖП, ОАП, тетрада Фалло, правый желудочек с двумя выходами, правостороннее положение магистральных сосудов, коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан, двустворчатый клапан легочной артерии, поливальвулярная узелковая гипоплазия</b> ASD, VSD, PDA, TOF, DORV, D-TGA, CoA, BAV, BPV, polyvalvular nodular dysplasia	90-100
<b>Синдром Аллагиле</b> (делеция 20p12) Deletion 20p12 (Alagille syndrome)	<b>Периферический стеноз аорты, тетрада Фалло, стеноз легочной артерии (преимущественно поражаются правые отделы сердца)</b> Peripheral PA, hypoplasia, TOF, PS, (left-sided heart lesions and septal defects less common)	85-94

Таблица 1 (окончание)  
Table 1 (continued)

Синдром Syndrome	Врожденный порок сердца Congenital heart defect	Частота выявления ВПС, % Frequency of CHDs, %
<b>Синдром Дауна</b> (трисомия хромосомы 21) Trisomy 21 (Down syndrome)	<b>ДПЖП, ДМЖП, ДМПП (тетрада Фалло, ППМС – менее специфичны)</b> AVSD, VSD, ASD, (TOF, D-TGA less common)	40-50
<b>Синдром делеции 22q11.2</b> (синдром Ди Джорджи, велокардиофациальный синдром, дефицит TBX1) Deletion 22q11 (DiGeorge, velocardiofacial, deficiency of TBX1)	<b>Коарктация аорты (тип В) общий артериальный ствол, аномалии аорты, тетрада Фалло, ДМЖП</b> IAA-B, truncus arteriosus, isolated aortic arch anomalies, TOF, conoventricular VSD	75
<b>Синдром Тернера (моносомия хромосомы X)</b> Monosomy X (Turner syndrome, 45, X)	<b>Коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан, клапанный стеноз аорты, СГЛС, расслоение аорты</b> CoA, BAV, valvar AS, HLHS, aortic dissection	25-35
<b>Синдром Клайнфельтера</b> (47, XXY) Klinefelter syndrome (47, XXY)	<b>Пролапс митрального клапана, венозная тромбоэмболическая болезнь, ОАП, ДМПП</b> MVP, venous thromboembolic disease, PDA, ASD	50
<b>Синдром Кабуки 1</b> (недостаточность KMT2D) и 2 типа (недостаточность KDM6A) Kubaki syndrome type 1 (deficiency of KMT2D) and type 2 (deficiency of KDM6A)	<b>ДМЖП, ДМПП, двустворчатый аортальный клапан, атриовентрикулярный клапанный пролапс, коарктация аорты, добавочная левая верхняя полая вена, СГЛС</b> ASD, VSD, BAV, AVVP, CoA, ALSVC	28-80
<b>CHARGE-синдром</b> CHARGE syndrome	<b>ДПЖП, ОАП, обструкция левого/правого желудочка, дефекты оттока</b> VSD, PDA, left/right ventricular obstruction, outflow defects	66-92
<b>Дефицит G6PC3</b> Deficiency of G6PC3	<b>ДМПП, ОАП, недостаточность митрального клапана</b> ASD, PDA, mitral valve insufficiency	75-80
<b>Дефицит MST1</b> Deficiency of MST1	<b>ДМПП, гипоплазия сердечной ткани вследствие апоптоза кардиомиоцитов (на мышинной модели)</b> ASD, hypoplasia of cardiac tissue due to apoptosis of cardiomyocytes (in a mouse model)	? nd

**Примечание.** ВПС – врожденный порок сердца, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, ДПЖП – дефект предсердно-желудочковой перегородки, ОАП – общий аортальный проток, СГЛС – синдром гипоплазии левых отделов сердца, ППМС – правосторонняя позиция магистральных сосудов.

Note. CHD indicates congenital heart defects; ASD, atrial septal defect; VSD, ventricular septal defect; PDA, patent ductus arteriosus; LSVC, persistent left superior vena cava; TOF, tetralogy of Fallot; AS, aortic stenosis; PS, pulmonic stenosis; PPS, peripheral pulmonary stenosis; CoA, coarctation of the aorta; TAPVR, total anomalous pulmonary venous return; AVSD, atrioventricular septal defect; TOF/PA, tetralogy of Fallot with pulmonary atresia; DORV, double-outlet right ventricle; BAV, bicuspid aortic valve; HLHS, hypoplastic left heart syndrome; IUGR, intrauterine growth retardation; TEF, tracheoesophageal fistula; CDH, congenital diaphragmatic hernia; D-TGA, D-transposition of the great arteries; BPV, bicuspid pulmonary valve; PA, pulmonary artery; IAA-B, interrupted aortic arch type B; ALSVC, accessory left superior vena cava; and MVP, mitral valve prolapse.

ТАБЛИЦА 2. ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ С ВПС В ФЕНОТИПЕ

TABLE 2. PRIMARY IMMUNODEFICIENCY WITH CHDS IN PHENOTYPE

Название ПИД Name of PID	Группа ПИД Group of PID	Нарушения в иммунологическом звене Immunological disorders
<b>Синдром делеции 22q11.2 (синдром Ди Джорджи, велокардиофациальный синдром, дефицит TBX1)</b> Deletion 22q11 (Di George, velocardiofacial, deficiency of TBX1)	<b>Комбинированные ПИД, ассоциированные с синдромальными проявлениями – дефекты тимуса с другими врожденными аномалиями</b> Combined PID associated with syndromic manifestations – thymic defects with other congenital anomalies	<b>Гипо-/аплазия тимуса, сниженное количество CD3<sup>+</sup> клеток</b> Thymic hypo-/aplasia, reduced CD3 <sup>+</sup> cell count
<b>Синдром Ди Джорджи тип 2</b> Deletion 10p13-p14 (Di George syndrome type 2)		<b>Сниженное количество CD3<sup>+</sup> клеток, низкий ответ лимфоцитов на фитогемагглютинин</b> Decreased number of CD3 <sup>+</sup> cells, low lymphocyte response to phytohemagglutinin
<b>CHARGE-синдром</b> CHARGE syndrome		
<b>Синдром Дауна</b> Down syndrome	<b>Комбинированные ПИД, ассоциированные с синдромальными проявлениями – другие комбинированные иммунодефициты</b> Combined PID associated with syndromic manifestations – other combined immunodeficiencies	<b>Гипо-/дисплазия ткани тимуса, сниженное количество CD3<sup>+</sup> клеток</b> Hypo-/dysplasia of thymus tissue, reduced number of CD3 <sup>+</sup> cells
<b>Синдром Кабуки 1-го и 2-го типа</b> Kabuki syndrom type 1 (deficiency of KMT2D) and type 2 (deficiency of KDM6A)		
<b>Дефицит G6PC3</b> Deficiency of G6PC3	<b>Врожденные дефекты числа и функции фагоцитов – врожденная нейтропения</b> Congenital defects in the count and function of phagocytes – congenital neutropenia	<b>Врожденная нейтропения</b> Congenital neutropenia
<b>Дефицит MST1</b> Deficiency of MST1	<b>Комбинированные ПИД, обычно менее тяжелые чем ТКИН</b> Combined PIDs, usually less severe than SCID	<b>Сниженное количество Т-клеток, сниженное количество наивных Т-клеток, повышенное количество Т-клеток памяти, но с низким их репертуаром, сниженное количество В-клеток</b> Decreased number of T cells, decreased number of naive T cells, increased number of memory T cells, but with a low repertoire of them, decreased number of B cells

Интересно заметить, что из двадцати синдромов, проявляющихся в виде ВПС, семь в настоящее время относят к группе первичных иммунодефицитов (табл. 2). Хотя мы понимаем, что в данной ситуации нельзя ограничиваться лишь этими синдромами и исключить того, что ВПС представляют собой обширную и разнородную

группу заболеваний, не обязательно связанных с наследственной патологией.

Характерной чертой матерей пациентов с ВПС и ПИД является наличие отягощенного акушерского анамнеза: невынашивание беременности (3 случая), медицинские аборт (3 случая), внематочные беременности (2 случая). Пять женщин

ТАБЛИЦА 3. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НА 1-Й МИНУТЕ ЖИЗНИ ПО ШКАЛЕ АПГАР

TABLE 3. STATE OF HEALTH AT 1<sup>ST</sup> MINUTE OF LIFE ON THE APGAR SCALE

Состояние State	Частота выявления ВПС, % Frequency of cases, %
Хорошее (7-10 баллов) Good (7-10 score)	21%
Удовлетворительное (4-6 баллов) Satisfactory (4-6 score)	36%
Критическое (0-3 балла) Critical (0-3 score)	43%

подвергались угрозе прерывания беременности: у 3 она возникала в первом триместре, у 2 – во втором. Причем, несмотря на разные причины осложнения беременностей (анемия, артериальная гипертензия, TORCH-инфекции, бактериальный вагинит и др.), большинство из них в том или ином виде приводят к нарушению трофики плода, что, по нашему мнению, может способствовать формированию у него внутриутробных пороков развития.

Традиционно в неонатальный период, а также на протяжении первых двух лет жизни иммунная система ребенка переживает ряд критических периодов, в течение которых организм сталкивается с множеством новых чужеродных антигенов. Поэтому рекуррентные или хронические инфекции в педиатрической практике являются достаточно распространенным явлением [2, 5]. Главным условием успешного дифференциального диагноза ПИД на фоне врожденной сердечной патологии мы считаем наличие осведомленности и высокой степени настороженности у специалистов кардиологического отделения в отношении данных заболеваний.

Средний возраст плода на момент рождения составил 32,8 недели (Me – 33,0). В 71% случаев дети рождались с разной степенью недоношенности: дети с экстремальной и глубокой недоношенностью (n = 9), дети с недоношенностью средней и легкой степени (n = 6) и доношенные (n = 6). Средний вес ребенка с экстремальной и глубокой недоношенностью на момент рождения составил  $836 \pm 316$  г (Me – 760 г), со средней и легкой степенью недоношенности –  $2663 \pm 445$  г (Me – 2630 г) и у доношенных –  $3153 \pm 620$  г (Me – 3275 г). В 69% случаев дети рождались с антропометрическими отклонениями, однако это не выявило статистической значимости различий между основной и контрольной группой недоношенных детей без ПИД.

При анализе состояния здоровья ребенка на момент рождения учитывались оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни (табл. 3). У 43% состояние здоровья на 1-й минуте жизни расценивалось как критическое, однако уже на пятой минуте 34% детей были переведены в группу с удовлетворительными физиологическими показателями. Причиной этого перехода, по всей видимости, явилась возможность использования современных протоколов ведения пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии для новорожденных.

Варианты врожденных пороков сердца среди пациентов исследуемой группы были очень разнообразны, начиная от нарушений клапанного аппарата до наличия нефункциональных отверстий между камерами сердца, включая и транзиторные пороки, такие как открытое овальное окно и общий атриовентрикулярный канал. Что же касается признаков иммунозависимой патологии, то единственным визуализированным признаком иммунодефицитного состояния было отмечено уменьшение размеров тимуса при ультразвуковом исследовании. Однако не вызывает сомнения тот факт, что выявленные у исследуемых детей anomalies тимуса, особенно его гипо-/аплазированное состояние или диспластические изменения органа (79% случаев), как раз и могли свидетельствовать о нарушениях в системе Т-клеточного и регуляторного компонентов иммунной системы. В качестве дополнительного критерия для подтверждения иммунозависимой патологии мы провели количественный анализ генетических маркеров нарушения Т- и В-клеточного неогенеза – TREC и KREC – в сухих пятнах крови, взятых у новорожденных для неонатального биохимического скрининга. Значения TREC и KREC, полученные в ходе проведения ПЦР в режиме реального времени, сравнивали с установленными ранее референсными

значениями для новорожденных разной степени доношенности [4].

У всех пациентов, входящих в аналитическую группу, показатели TREC и KREC оказались ожидаемо ниже значений референсных пределов, полученных в предыдущих работах. Средние значения TREC в группе экстремально и глубоко недоношенных пациентов – 8,9 копий /  $10^4$  лейкоцитов (Me – 6,4 копий /  $10^4$  лейкоцитов), KREC – 17,5 копий /  $10^4$  лейкоцитов (Me – 13,4 копий /  $10^4$  лейкоцитов); для недоношенных легкой и средней степени – TREC – 6,9 копий /  $10^4$  лейкоцитов (Me – 5,8 копий /  $10^4$  лейкоцитов), KREC – 2,0 копий /  $10^4$  лейкоцитов (Me – 1,3 копий /  $10^4$  лейкоцитов); для доношенных TREC – 33,2 копий /  $10^4$  лейкоцитов (Me – 6,4 копий /  $10^4$  лейкоцитов), KREC – 6,6 копий /  $10^4$  лейкоцитов (Me – 3,8 копий /  $10^4$  лейкоцитов).

Несмотря на разнообразие клинических картин пациентов, входящих в анализируемую группу, диапазон непосредственных причин смерти таких детей предсказуем: неонатальный сепсис (31%), полиорганная недостаточность (28%), дыхательная недостаточность (19%), сердечная недостаточность (10%) и др. В большинстве случаев постмортальных заключений основной причиной смерти указан кардиологический диагноз, при этом у четырех детей в графе «сопутствующая патология» указано иммунодефицитное состояние. Причины смерти «ранний неонатальный сепсис» и «полиорганная недостаточность» в 59% позволяет сделать вывод о том, что анатомо-физиологические особенности иммунной системы новорожденных, в частности неадекватность иммунного реагирования, обусловленная функциональной несостоятельностью иммунитета, способствуют генерализации инфекционного процесса в раннем младенческом возрасте. При этом важно, что одним из достоверных признаков первичного повреждения иммунной системы является как раз выраженная полнота инфицирования. На следующем месте в рейтинге причин смертности детей с ВПС и ПИД находятся сердечная и дыхательная недостаточности, что является вполне ожидаемым в рамках исследования пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Лишь у одного пациента лабораторно был подтвержден синдром Ди Джорджи. Для всех остальных постановка диагноза «первичный иммунодефицит» была произведена уже постмортально, при анализе медицинской документации пациентов.

Как известно, своевременная и точная диагностика врожденной патологии является одной из основ современной медицины. В настоящее время имеется все необходимое для превентивной и ранней диагностики многих наследственных заболеваний, в том числе и «редких» первичных иммунодефицитов. Использование передовых методов фетального ультразвукового исследования и молекулярно-генетической диагностики, а также расширение программ неонатального скрининга могут дать возможное разрешение данной проблемы; при этом не вызывает сомнения, что вероятность оказания своевременной и качественной помощи детям с первичной иммунной недостаточностью, отягощенной сердечно-сосудистой патологией, определяется возможностью ее выявления именно в первые дни жизни.

## Заключение

Самым неутешительным аспектом данной работы явился тот факт, что всем пациентам исследуемой группы диагноз ПИД был установлен постмортально. Именно поэтому архиважным представляется популяризация знаний, получаемых в научной и профессиональной среде, для увеличения степени настороженности врачей-специалистов, так как за казенными формулировками «сердечная недостаточность» и «дыхательная недостаточность», отмеченными в постмортальных заключениях пациентов с ВПС, могут скрываться и другие заболевания, в частности ПИД, нередко проявляющийся как ранний неонатальный сепсис, который сложно и практически невозможно контролировать. Уже на данном этапе работы можно говорить о реальной важности совершенствования пренатальной диагностики, расширения спектра заболеваний, диагностируемых в рамках неонатального скрининга, а также разработки новых протоколов ведения пациентов с сочетанной патологией.

## Список литературы / References

1. Детская кардиохирургия. Руководство для врачей. Под ред. Л.А. Бокерия, К.В. Шаталова. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016. С. 24-40. [Pediatric heart surgery: a guide for doctors. Ed. L.A. Bokeriya, K.V. Shatalov]. Moscow: A. Bakulev National Center for Cardiovascular Surgery, 2016, pp. 24-40.



2. Литвицкий П.Ф., Синельникова Т.Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы: ч. 2 // Вопросы современной педиатрии, 2009. Т. 8, № 2. С. 59-67. [Litvitskiy P.Ph., Sinelnikova T.G. Inborn immunity: mechanisms of realization and pathological syndromes: Pt 2. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2009, Vol. 8, no. 2, pp. 59-67. (In Russ.)]
3. Тузанкина, И.А. К вопросу диагностики иммунопатологии // Медицинская иммунология, 2010. Т. 12, № 6. С. 485-496. [Tuzankina I.A. Some issues of diagnostics in immune pathology. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2010, Vol. 12, no. 6, pp. 485-496. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2010-6-485-496.
4. Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Болков М.А. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте. М., 2018. С. 104-110. [Tuzankina I.A., Deryabina S.S., Bolkov M.A. Primary immunodeficiencies at an early age]. Moscow, 2018, pp. 104-110.
5. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии / А.Ю. Щербина // Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2016. Т. 3, № 1. С. 52-58. [Shcherbina A.Yu. Masks of primary immunodeficiency disorders: diagnostic and therapeutic problems. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, 2016, Vol. 3, no. 1, pp. 52-58. (In Russ.)]
6. Best K.E., Rankin J. Is advanced maternal age a risk factor for congenital heart disease? *Birth Defects Res. A*, 2016, Vol. 106, no. 6, pp. 461-467.
7. Pierpont M.E. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge. A scientific statement from the american heart association congenital cardiac defects committee, council on cardiovascular disease in the young. *Circulation*, 2007, Vol. 115, no. 23, pp. 3015-3303

---

**Авторы:**

**Дерябина С.С.** — к.б.н., заведующая лабораторией молекулярной диагностики ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр „Охрана здоровья матери и ребенка“»; научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; научный сотрудник кафедры иммунохимии ХТИ ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени Первого президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

**Черемохин Д.А.** — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории молекулярной диагностики ГБУЗ 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 ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Россия

**Authors:**

**Deryabina S.S.**, PhD (Biology), Head, Laboratory of Molecular Diagnostics, Medical Center “Health Care of Mother and Child”; Research Associate, Laboratory of Immunology of Inflammation, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Research Associate, Department of Immunochemistry, First President of Russian Federation B. Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russian Federation

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

**Tuzankina I.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Research Associate, Laboratory of Immunology of Inflammation, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Leading Research Associate, Department of Immunochemistry, First President of Russian Federation B. Yeltsin Ural Federal University; Allergist-Immunologist, Scientific Department, Regional Children Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

**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 Хайбер** — аспирант кафедры иммунохимии ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени Первого президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

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

**Shinwari Khyber**, Postgraduate Student, Department of Immunochemistry, First President of Russian Federation B. Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russian Federation

---

Поступила 25.08.2020  
Принята к печати 07.09.2020

Received 25.08.2020  
Accepted 07.09.2020