

Можем ли мы найти в группе ЧБД детей с первичными иммунодефицитами?

ТАРАСОВА А.А., Д.М.Н., ПРОФЕССОР

КАФЕДРА ФАКУЛЬТЕТСКОЙ И ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ
«ПИМУ»

«Трудный диагноз в практике врача-педиатра с разборами клинических случаев
актуальных заболеваний часто болеющих детей»

9 декабря 2021 г. Нижний Новгород

Первичные иммунодефициты

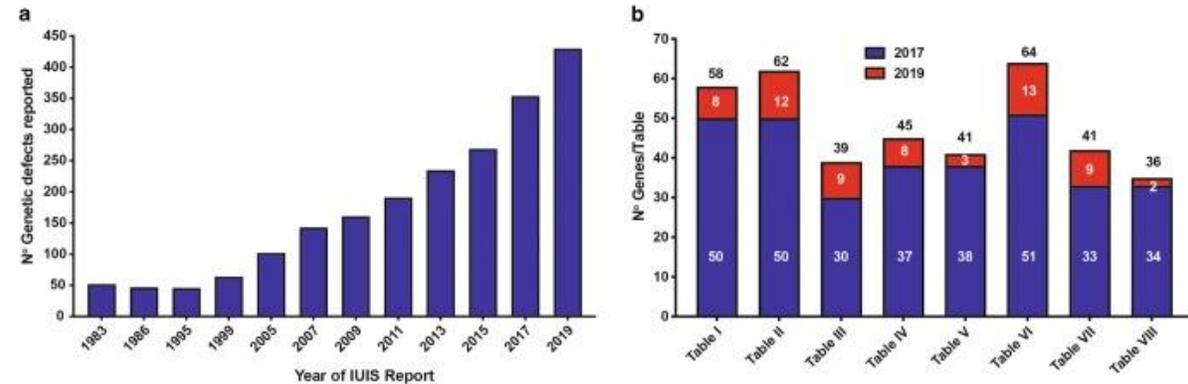
Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой группу тяжелых генетически детерминированных гетерогенных **врожденных ошибок иммунитета**, которые приводят к предрасположенности к аутоиммунным и воспалительным заболеваниям, лимфопролиферации и инфекции.



Классификация ПИД (2020)

Международный союз иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies – IUIS)

- 1) комбинированные иммунодефициты,
- 2) комбинированные иммунодефициты с синдромальными признаками,
- 3) дефицит антителообразования,
- 4) заболевания с иммунной дисрегуляцией,
- 5) врожденные дефекты фагоцитов,
- 6) дефекты врожденного иммунитета,
- 7) аутовоспалительные заболевания,
- 8) дефекты комплемента,
- 9) фенокопии врожденных нарушений,
- 10) дефекты костного мозга.



Количество идентифицированных ПИДС – более 440 состояний (2021 год).

Генов ПИД – 250, количество генных дефектов – 430.

Это почти в 2 раза больше, чем 5 лет назад!

Эпидемиология первичных иммунодефицитных состояний в мире

Традиционно считалось

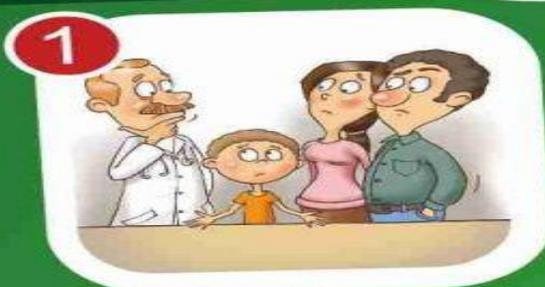
**от
1 из 10 000 до 1 из 50 000
новорожденных**

На самом деле

**не менее
1 : 1000 – 1 : 5000
человек**

12

НАСТОРАЖИВАЮЩИХ ПРИЗНАКОВ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА У ДЕТЕЙ



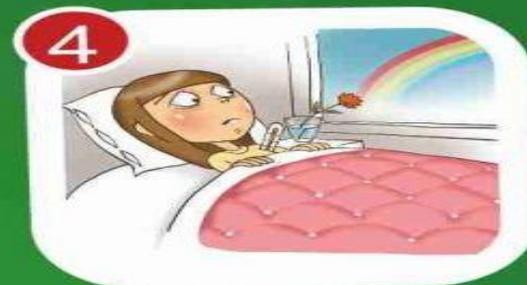
1 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О НАСЛЕДСТВЕННОМ АНАМНЕЗЕ ПО ПИД



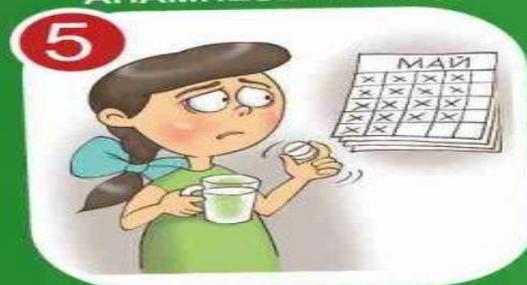
2 ВОСЕМЬ ИЛИ БОЛЕЕ ГНОЙНЫХ ОТИТОВ ЗА ГОД



3 ДВА ИЛИ БОЛЕЕ ТЯЖЕЛЫХ СИНУСИТА В ТЕЧЕНИЕ ГОДА



4 ДВЕ ИЛИ БОЛЕЕ ПНЕВМОНИИ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА



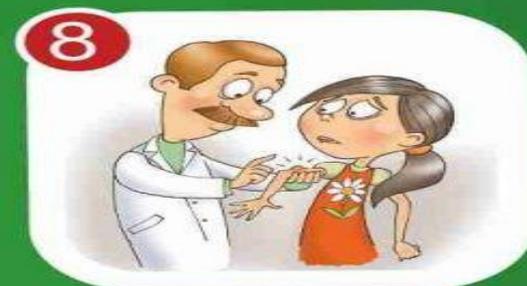
5 АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ, ПРОВОДИМАЯ БОЛЕЕ 2 МЕСЯЦЕВ, БЕЗ ЭФФЕКТА



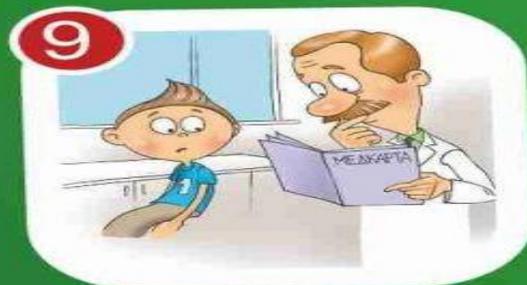
6 ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВАКЦИНАЦИИ ОСЛАБЛЕННЫМИ ЖИВЫМИ ВАКЦИНАМИ (БЦЖ, ПОЛИОМИЕЛИТ)



7 НАРУШЕНИЯ ПЕРЕВАРИВАНИЯ В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВОЗРАСТА



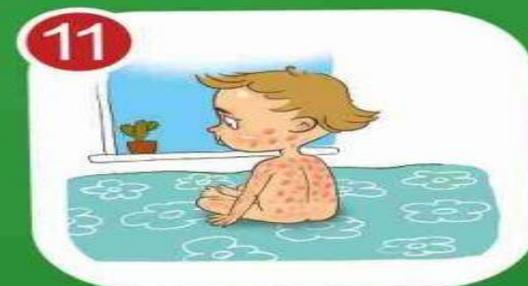
8 РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ГЛУБОКИЕ АБСЦЕССЫ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ



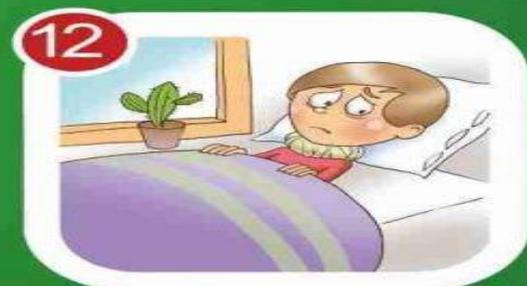
9 ДВЕ ИЛИ БОЛЕЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ИНФЕКЦИИ (МЕНИНГИТ, ОСТЕОМИЕЛИТ, СЕПТИЧЕСКИЙ АРТРИТ, ЭМПИЕМА ПЛЕВРЫ, СЕПСИС)



10 ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 1 ГОДА



11 ХРОНИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТ-ПРОТИВ-ХОЗЯИНА (НАПРИМЕР: НЕЯСНЫЕ ЭРИТЕМЫ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА)



12 РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ СИСТЕМНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ АТИПИЧНЫМИ МИКОБАКТЕРИЯМИ (НЕ ТОЛЬКО ОДНОКРАТНЫЕ ШЕЙНЫЕ ЛИМФАДЕНИТЫ)



НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Разработано НАЭПИД совместно с Благотворительным Фондом «ПОДСОЛНУХ»

НАЭПИД: noepid.ru, pidrussia@gmail.com, +7 495 221 6640
Регистр пациентов с ПИД: naepid-reg.ru



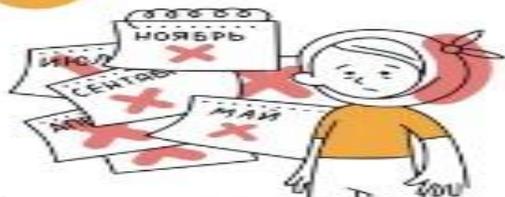
БФ «ПОДСОЛНУХ»: 8 800 500 6335
fondpodsolnuh.ru, propid.ru

1



СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ:
наличие диагноза ПИД у родственников любого возраста или смерть детей от тяжелой инфекции

2



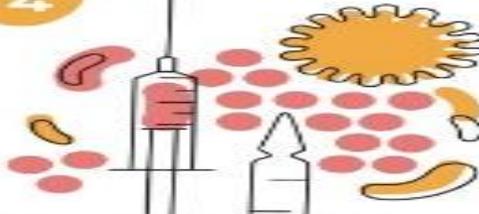
ЧАСТЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

3



ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

4



ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ

5



ТЯЖЕЛЫЕ / АТИПИЧНЫЕ КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОТЕКИ

6



ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ КИШЕЧНИКА С РАННИМ НАЧАЛОМ И/ИЛИ ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ

7



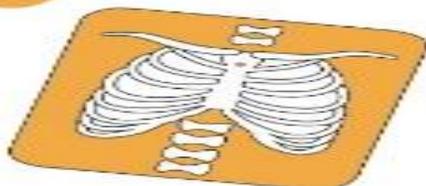
СНИЖЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ

8



ДЛИТЕЛЬНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ЛИМФУУЗЛОВ, ПЕЧЕНИ, СЕЛЕЗЕНКИ

9



ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ УМЕНЬШЕНИЕ РАЗМЕРОВ ТИМУСА, ЛИМФУЗЛОВ И МИНДАЛИН У ДЕТЕЙ

10



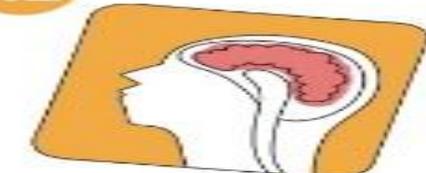
ПОВТОРНЫЕ ЭПИЗОДЫ ЛИХОРАДКИ БЕЗ ОЧАГОВ ИНФЕКЦИЙ

11



СОЧЕТАНИЕ НЕСКОЛЬКИХ АУТОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ, ВКЛЮЧАЯ ЭНДОКРИНОПАТИИ

12



ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЛИЦА

Течение ПИДС¹

Большинство ПИДС проявляются повышенной склонностью к рецидивирующим, тяжело протекающим инфекциям; аутоиммунными и опухолевыми заболеваниями



Ранняя постановка диагноза и своевременная патогенетическая терапия позволяют вылечить многих больных с ПИДС, а в других случаях обеспечить им нормальное качество жизни

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН, SCID)

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН, SCID) является одной из наиболее тяжелых форм ПИД и проявляется недостатком или отсутствием Т-лимфоцитов. В и NK-клетки могут отсутствовать или нет в зависимости от молекулярного дефекта.

Это состояние является неотложным иммунологическим состоянием и требует быстрой диагностики и лечения

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН, SCID)

NB: Большинство новорождённых могут казаться здоровыми при рождении и остаются таковыми в течение первых месяцев жизни.

Так продолжается до тех пор, пока врожденная неспособность вырабатывать Т- и В-лимфоциты остаётся компенсированной антителоопосредованным материнским иммунитетом.

Даже при наличии ТКИН у младенцев не сразу развиваются все симптомы

Нормальное развитие до 2-6 мес., особенно при отсутствии прививки BCG

Для диагностики ТКИН огромное значение имеют анамнестические данные

Диагноз ставится сразу, если в семье есть (был) ребенок с ТКИН

В остальных случаях – при обращении родителей в связи с начавшимися клиническими проявлениями

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН, SCID)

ТКИН манифестирует тяжёлым течением вирусных и бактериальных инфекций у младенцев уже в двухмесячном возрасте

Обычно эти инфекции не похожи на инфекции, которыми болеют нормальные дети (например, частые простуды).

Инфекции у детей с ТКИН могут протекать гораздо тяжелее и даже угрожать жизни пациента; к ним относятся пневмония, менингит и инфекции крови.

Критерии диагноза: гипоплазия лимфоидной ткани, лимфопения, снижение Т-клеток, снижение Ig, раннее начало тяжелых инфекций, нередко - семейный анамнез

Клиника: упорная диарея, инфекции кожи и слизистых (бактерии, грибы), бронхиты, РСР, CMV, Herpes; VCG-инфекция (!); отставание в физ. и псих. развитии



BCG-itis



AR-SCID, генерализованный ВСГ-ит



Failure to thrive - неспособность к жизни



Failure to thrive and candidiasis





Т-лимфопения, агранулоцитоз, сепсис, грибковый дерматит и мукозит, БЦЖ-ит локальный

Историческая справка

Первая предложенная стратегия включала скрининг каждого новорожденного с полным анализом крови для определения количества лимфоцитов

Впоследствии рассматривался также скрининг пуповинной крови на популяции Т-клеток методом проточной цитометрии; однако, учитывая, что такой способ отнимает много времени и требует больших финансовых затрат, были рассмотрены другие методы скрининга для выявления Т-клеточной лимфопении

Историческая справка

В 2004 году SCID был признан расстройством, которое соответствовало важным критериям для включения в скрининг новорожденных (NBS) на конференции Центров по контролю и профилактике заболеваний

В 2005 году Чан и Пак опубликовали основополагающую статью, описывающую измерение кругов иссечения T-клеточных рецепторов, выделенных из пятен засохшей крови NBS, как потенциальный популяционный подход к идентификации младенцев с SCID.

В 2008 году Висконсинская программа NBS первой внедрила молекулярный скрининг для SCID с использованием оптимизированных методов выделения ДНК и ОТ-ПЦР для TRECs

В течение следующих 8 лет штаты и территории США добавили SCID в свои панели, и к концу 2018 года все программы NBS США проходили проверку на SCID

Ранняя международная работа проводилась в Японии и Швеции, а программы в Великобритании, Израиле, Испании, Нидерландах, Бразилии, Тайване, Франции, Саудовской Аравии, Канаде и Норвегии

Неонатальный скрининг ПИДС в мире



Ученые Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН совместно с Детской городской клинической больницей № 9 (ДГКБ №9) имени Г.Н. Сперанского (Москва) разработали отечественную тест-систему для раннего выявления детей с ПИДС



БИТ-ТЕСТ
ЗНАТЬ, ЧТОБЫ СПАСАТЬ

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой группу тяжелых, генетически детерминированных заболеваний, вызванных необратимым нарушением различных звеньев иммунитета¹

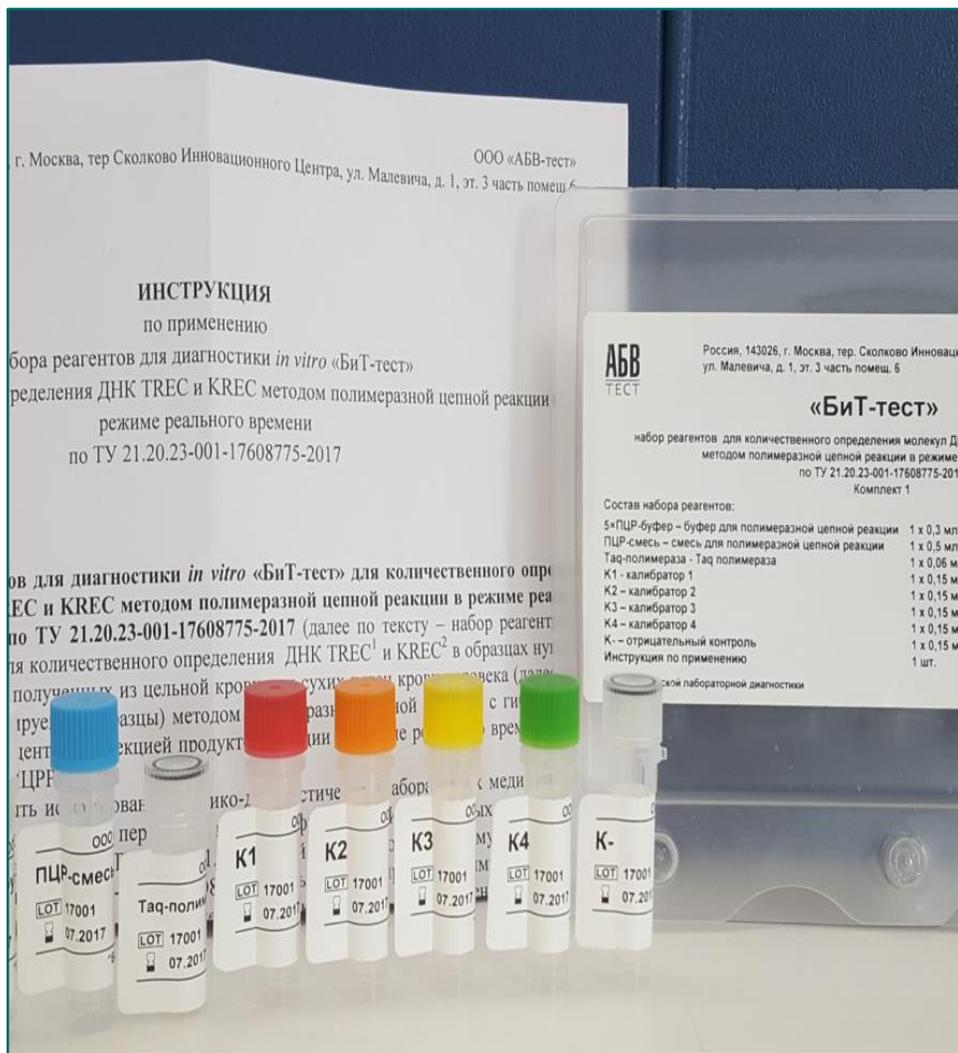
КАК МИНИМУМ **750 000 ЧЕЛОВЕК В МИРЕ** СТРАДАЮТ ОТ ПИДС, И **90% ИЗ НИХ НЕ ЗНАЮТ О СВОЕМ ДИАГНОЗЕ**²

ПИДС приводит к развитию тяжелых хронических рецидивирующих инфекций, устойчивых к стандартным схемам терапии, развитию аутоиммунных проявлений и патологической лимфопролиферации^{1, 3}

Generium
 АО «ГЕНЕРИУМ»
 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273
 Тел./факс: +7 (495) 988-47-94

1. Шарова А.Ю. Тяжелые первичные иммунодефицитные состояния: проблемы диагностики и терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016; 20(1):52-58. 2. Альбицкий Н.А. и др. Сбалансированное питание и диета при иммунодефиците у детей. Вестник Российской академии наук. 2020; 16(2): 177-178. 3. Альбицкий Н.А. и др. (2020) Клиническая диагностика тяжелых первичных иммунодефицитов. Вестник Российской академии наук. 2020; 16(2): 177-178. 4. Альбицкий Н.А., Гордуюка М.А., Продвус А.В., Корсуевский И.А., Филипенко М.С., Филипенко Л.А. Клиническая и молекулярная диагностика тяжелых первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения. Медицинская иммунология. 2017; 19(2):99-114.

РУ RZN № 2018/7447 от 31.07.2018. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.



Количество TREC и KREC является значимым прогностическим маркером ПИДС у новорождённых

БиТ-тест – единственный зарегистрированный в РФ набор реагентов для количественного определения ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по ТУ 21.20.23-001-17608775-2017
РУ РЗН №2018/7447 от 31.07.2018.

Для проведения теста требуется стандартно оборудованная ПЦР-лаборатория

Методика определения уровня TREC и KREC (набор реагентов «БиТ-тест») обладает всеми необходимыми свойствами для включения в программу неонатального скрининга

ПАСПОРТ №

Набор реагентов для диагностики in vitro «БиТ-тест» для количественного определения ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по ТУ 21.20.23-001-17608775-2017

Комплект 1

Кат. №	Номер серии: 20002
ТУ 21.20.23-001-17608775-2017	Дата выпуска: 10.12.2021
Количество определений: 50	Срок годности: 06.2021
Количество наборов: 200	Дата выдачи паспорта: 10.12.2021

Условия хранения: при температуре от минус 16 до минус 25°C в течение 6 месяцев.

Условия транспортирования: при температуре от минус 16 до минус 25°C.

Упаковка, маркировка, комплектность	Соответствие требованиям ТУ 21.20.23-001-17608775-2017					соответствует
	Наименование показателя	Номер серии	Дата изготовления	Срок годности	Характеристика и нормы	
«5×ПЦР-буфер» – буфер для полимеразной цепной реакции	20002	12.2020	09.2021	прозрачная жидкость	1 пр. (0,3 мл)	соответствует
«ПЦР-смесь» – смесь для полимеразной цепной реакции	20002	12.2020	09.2021	прозрачная жидкость светло-фиолетового цвета	1 пр. (0,5 мл)	соответствует
«Таq-полимераза» – Таq полимераза	20002	12.2020	09.2021	прозрачный бесцветный вязкий раствор.	1 пр. (0,06 мл)	соответствует
«К1» - калибратор 1	20002	12.2020	09.2021	прозрачная бесцветная жидкость	1 пр. (0,15 мл)	соответствует

Таблица TREC/KREC в различных возрастных группах здоровых доноров

Возраст, годы (число доноров)	TREC на 100 000 клеток	KREC на 100 000 клеток
	медиана (10-й – 90-й перцентили)	
0–1 (n = 11)	2717,36 (1212,83–12602,67)	4663,96 (2157,54–20237,37)
1–2 (n = 10)	2581,61 (974,58–7988,63)	3981,06 (2134,04–11253,94)
2–6 (n = 53)	1662,79 (592,49–5339,33)	2078,20 (811,57–5205,42)
6–12 (n = 23)	666,19 (324,58–1775,18)	1053,10 (617,07–1887,67)
12–18 (n = 7)	452,50 (141,90–881,25)*	328,45 (180,38–464,77)*

Примечание. * – 25-й и 75-й перцентили.

Референсные значения

TREC	0-1 год	1-6 лет	6-18 лет
Мин	200	80	30

KREC	0-1 год	1-6 лет	6-18 лет
Мин	250	100	40

TREC	450
KREC	250

Заключение: серия соответствует требованиям ТУ 21.20.23-001-17608775-2017

Начальник ОБТК

Шеверда Д.В.

Схема скрининга TREC и KREC у новорожденных с использованием мультиплексной ПЦР-РВ (БиТ-тест)



Пример результата определения количества ТРЕС и КРЕС

Ф.И.О. пациента:

№ и/б:

Пол:

Дата рожд.: 13.11.2017 Категория: Амбулаторн.

IDp:

Результаты исследования

Лист № | из |

Отделение: **Иммунопатология**

Дата печати: 19.01.2018 09:58 IDs: 007955 R

Тип материала: **Венозная кровь**

Дата регистрации: 15.01.2018 10:40

Дата выполнения: 19.01.2018 09:57

Место взятия: .

Откл.	Тест	Результат	Ед.измерения	Референтный интервал
	Иммунологическое исследование			
	TREC	0		
	Нормы результатов (мин -макс) по возрастам:			
	до 1 года	$1.2 \cdot 10^5$ - $1.6 \cdot 10^5$		
	1 - 6 лет	$1.4 \cdot 10^4$ - $3.2 \cdot 10^5$		
	6 - 12 лет	$7.3 \cdot 10^3$ - $7.9 \cdot 10^4$		
	12 - 18 лет	$2.3 \cdot 10^3$ - $2.5 \cdot 10^4$		
	KREC	0 коп/10 ⁵		
	Норма результата для детей до 18 лет вне зависимости от пола $1.0 \cdot 10^3$ - $1.0 \cdot 10^5$			

Возраст ребенка: 2 месяца;
TREC = 0 коп/10⁵
KREC = 0 коп/10⁵
Заключение:
Т- и В-клеточная
тяжелая комбинированная
иммунная недостаточность
(ТКИН)

Скрининг TREC и KREC позволяет выявить заболевания сопровождающиеся ИД до манифестации их клинических проявлений

Низкие уровни TREC	Низкие уровни KREC
<ul style="list-style-type: none">• ТКИН;• Синдромы Ди Джорджи, Луи-Бар, Вискотта-Олдрича, Ниймегена, Нунана, Якобсена, Фринса, Ренпеннинга, Кабуки, ЕСС, CHARGE, CLOVES, Дефицит DOCK 8;• Трисомия 18, 21;• Другие цитогенетические нарушения	<ul style="list-style-type: none">• Тяжелый комбинированный иммунодефицит (Т-/В-клеток)• Х-сцепленная агаммаглобулинемия (ХЛА)• ХЛА-подобные расстройства• Материнская иммуносупрессия

Своевременное выявление таких заболеваний позволяет разработать эффективную программу мониторинга и сопровождения детей из группы риска по развитию ПИДС

Скрининг новорожденных



На 4-5 сутки у ребенка берется кровь



Муковисцидоз - тяжелое наследственное заболевание, сопровождающиеся повышением вязкости секретов желез

Фенилкетонурия - генетическое заболевание, связанное с дефицитом или отсутствием фермента, который необходим для пищеварения фенилаланина в тирозин.

Адреногенитальный синдром - это заболевание вызвано из-за отсутствия одного из ферментов, отвечающее за синтез кортизола

Галактоземия - нарушение обмена веществ, отсутствует фермент, который преобразовывает галактозу в глюкозу.

Врожденный гипотиреоз - нарушение строения щитовидной железы и дефекты биосинтеза гормонов этой железы.



Перспективы в России

С 2022 года в РФ скрининг новорожденных будет включать 36 нозологий:

Молекулярно-генетические методы (ПЦР)– спинально-мышечная атрофия и **первичные иммунодефициты**

ТМС- 29 заболеваний

Биохимические методы- врожденный гипотиреоз, АГС.
Муковисцидоз, галактоземия, дефицит биотинидазы

Готовность к проведению масштабного неонатального скрининга

- 1. Свердловская область
- 2. Нижегородская область
- 3. Челябинская область
- 4. Мурманская область
- 5. Приморский край
- 6. Московская область
- 7. г. Москва и г. Санкт-Петербург
- 8. Кемеровская область

- 9. Калининградская, Орловская, Кировская, Саратовская, Самарская, Ленинградская области, Камчатский край и республика Саха-Якутия.



**Проф. Продеус
Андрей Петрович
(Москва)**



20.08.2021

Министерство
здравоохранения Нижегородской области

П Р И К А З

г. Нижний Новгород

О проведении пилотного проекта по неонатальному скринингу на выявление тяжелых форм первичного иммунодефицита у новорожденных методом количественного определения ДНК молекул TREC и KREC

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 марта 2006 г. № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 декабря 2012 г. № 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология», в рамках расширения неонатального скрининга, организации массового обследования новорожденных с целью снижения младенческой смертности и инвалидизации детей по причине наследственных заболеваний

п р и к а з ы в а ю:

1. Утвердить:

1.1. Протокол проведения массового обследования новорожденных детей на наследственные и врожденные заболевания — тяжелый комбинированный иммунодефицит (далее — ТКИД) и T- и B-клеточные лимфопении (далее — Протокол) (приложение № 1);

1.2. памятку для родителей о первичном иммунодефиците (далее — памятка) (приложение № 2).

2. Организовать на территории Нижегородской области пилотный проект обследования недоношенных новорожденных на тяжелый

комбинированный иммунодефицит и другие врожденные лимфопении методом количественного определения ДНК молекул TREC и KREC (эксцизионных колец T- и B- клеточных рецепторов лимфоцитов).

3. Главным врачам ГБУЗ «Нижегородская детская областная клиническая больница», ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница №1 Приокского района г.Н.Новгорода» (Гурьева Е.В.), ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №40 Автозаводского района г.Н.Новгорода» (Мануйленко О.В.), ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» (Рыжова Н.К.) обеспечить:

3.1. проведение пилотного проекта по неонатальному скринингу на выявление тяжелых форм врожденных ошибок иммунитета (первичного иммунодефицита) у недоношенных новорожденных Нижегородской области методом количественного определения ДНК молекул TREC и KREC (маркеров T- и B-клеточного лимфопоэза) (далее — Пилотный проект);

3.2. обследование новорожденных детей на наследственные и врожденные заболевания, ассоциированные с врожденными ошибками иммунитета, включая первичные иммунодефициты (далее ПИД).

4. И.о.главного врача ГБУЗ «Нижегородская детская областная клиническая больница» (Гурьева Е.В.) обеспечить:

4.1. проведение исследований по количественному определению TREC и KREC у недоношенных новорожденных Нижегородской области в лаборатории ГБУЗ «Нижегородская детская областная клиническая больница»;

4.2. передачу информации о случаях выявления новорожденных с высоким риском ТКИД и других болезней, сопровождаемых тяжелой лимфопенией, в медицинские организации Нижегородской области (где наблюдается и лечится ребенок) ответственным сотрудникам за неонатальный скрининг и главному внештатному генетику министерства здравоохранения Нижегородской области Аксяновой Х.Ф.

4.3. комплексное медико-генетическое консультирование детей с высоким риском ТКИД и других болезней, сопровождаемых тяжелой лимфопенией, главными внештатными специалистами министерства здравоохранения Нижегородской

области генетиком Аксяновой Х.Ф. и аллергологом-иммунологом Тимофеевой Е.В.

4.4. организационно-методическое сопровождение деятельности медицинского персонала, принимающего участие в Пилотном проекте;

4.5. предоставление отчета о проведении неонатального скрининга на территории Нижегородской области в министерство здравоохранения, включив в него сведения о проведении исследований методом определения TREC и KREC.

4.6. оказание медицинской помощи детям с высоким риском ТКИД и других болезней, сопровождаемых тяжелой лимфопенией.

5. Главным врачам государственных бюджетных учреждений здравоохранения Нижегородской области обеспечить:

5.1. информирование родителей (законных представителей) новорожденных о проведении обследования новорожденных на наследственные и врожденные заболевания, ассоциированные с врожденными ошибками иммунитета, включая ПИД, в соответствии с памяткой;

5.2. транспортировку детей с высоким риском ТКИД и других болезней, сопровождаемых тяжелой лимфопенией, в ГБУЗ «Нижегородская детская областная клиническая больница» в срок до 48 часов от момента получения информации из лаборатории о высоком риске.

6. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя министра Карпову Г.Н.

И.о.министра

Г.В.Михайлова

Протокол

проведения массового обследования новорожденных детей на наследственные и врожденные заболевания — тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) и Т- и В-клеточные лимфопении

1. Настоящий Протокол регулирует вопросы организации проведения в медицинских организациях Нижегородской области массового обследования новорожденных детей на ТКИД и другие врожденные лимфопении, являющиеся наследственными и врожденными заболеваниями, в целях их раннего выявления, своевременного лечения, профилактики инвалидности и развития тяжелых клинических последствий, а также снижения младенческой смертности от наследственных и врожденных болезней.

2. Забор крови у новорожденных осуществляется в медицинских организациях Нижегородской области в соответствии с Рекомендациями по забору образцов крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания, (ненатальный скрининг новорожденных) утвержденными приказом Министерства здравоохранения Нижегородской области от 15 июня 2006 г. №596-В «О массовом обследовании новорожденных детей Нижегородской области на наследственные заболевания» с указанием на тест-бланке «+ПИД». Требуется взятие дополнительного (шестого) пятна крови стандартного размера для данного исследования.

3. Лабораторные исследования образцов крови новорожденных детей осуществляются в лаборатории молекулярной диагностики ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» в срок до 20 дней после получения образца крови.

4. При получении первичных результатов обследования в лаборатории неонатального скрининга ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» формируется группа риска новорожденных по наследственным болезням иммунитета (ТКИД и др.).

5. При получении информации из координационной группы лаборатории неонатального скрининга ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» медицинской организацией осуществляется транспортировка детей с высоким риском ТКИД и других болезней, сопровождаемых тяжелой лимфопенией, в ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» в срок до 48 часов от момента

получения информации.

6. Проведение молекулярно-генетических исследований при выявлении у новорожденного ребенка наследственного или врожденного заболевания может быть осуществлено на базе действующей лаборатории молекулярной диагностики ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница».

7. Лабораторный контроль лечения детей с наследственным или врожденным первичным иммунодефицитом проводится в отделении аллерго-иммунологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница».

8. Медико-генетическое консультирование семьи, имеющей ребенка с наследственным и врожденным заболеванием, осуществляется в ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница».

Памятка
для родителей о первичном иммунодефиците
Причина болезни и откуда она может появиться у ребёнка.

Первичный иммунодефицит (ПИД) — это группа наследственных болезней, которые развиваются в результате врожденных ошибок иммунитета, поврежденных (мутаций) одного или нескольких генов, отвечающих за иммунитет.

Среди множества иммунодефицитов особо выделяется тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), развитие которого может привести к летальному исходу на первом году жизни ребенка (около 25% всех случаев ПИД). При этом новорожденный ребенок может не иметь никаких признаков, позволяющих заподозрить у него ПИД до того, как появятся симптомы болезни. Очень важно, чтобы болезнь была выявлена до появления клинических симптомов, чтобы успеть применить методы лечения и предупредить ее развитие.

Как проявляется болезнь

ПИД могут проявляться самыми разными болезнями — тяжелыми инфекциями, не поддающимися лечению, заболеваниями органов дыхания, пищеварения, мочеиспускания, кожи, нервной системы и др. Могут развиваться тяжелые аутоиммунные болезни, например, сахарный диабет у ребенка первого года жизни. Могут появиться быстро развивающиеся и трудно поддающиеся лечению злокачественные опухоли в раннем возрасте, осложнения медицинских манипуляций, которые связаны с нарушениями заживления раневых поверхностей. Нередко выявляются различные врожденные пороки развития.

Важным признаком ПИД является поражения нескольких систем организма одновременно и отсутствие ответа организма ребенка на лечение.

Какое существует лечение

Лечение всегда определяется индивидуальными проявлениями болезни и видом иммунодефицита. Проводится высокотехнологичная медицинская помощь с применением лекарственных препаратов, которые замещают дефектную функцию иммунитета пожизненно, что может полностью компенсировать здоровье ребенка. В тяжелых случаях проводится трансплантация донорских гемопоэтических стволовых клеток, которая может привести к полному

выздоровлению ребенка.

Кто будет наблюдать ребенка

Дальнейшее обследование детей с положительными результатами скрининга на ПИД проводит врач-аллерголог-иммунолог в отделении клинической иммунологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница».

После проведения специализированного обследования определяется дальнейшая программа лечения и реабилитации ребенка в зависимости от выявленных вариантов болезни с решением вопроса дальнейшего наблюдения: по месту жительства, в отделении иммунологии или других специализированных отделениях ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», в Федеральных государственных учреждениях здравоохранения.

Пациентам также будет предложено пройти генетическую диагностику для определения мутаций, вызвавших заболевание у ребенка. Это обследование важно, как для самого малыша, так и для других членов его семьи.

Что такое скрининг на первичный иммунодефицит

Обследование новорожденных детей на ПИД проводится в целях раннего выявления болезни, своевременного лечения, профилактики инвалидности и развития тяжелых клинических последствий, приводящих к смерти ребенка. Скрининг позволяет выявить детей с ТКИД и другими болезнями, при которых снижено количество клеток (лимфоцитов), обеспечивающих работу иммунитета.

Для проведения исследования осуществляется забор капли крови, которая наносится на специальные тест-бланки, и направляется в лабораторию молекулярной диагностики ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» курьером в термоконтейнере при соблюдении температурного режима (+2°C - +8°C).

Лабораторные исследования образцов крови новорожденных детей проводятся в лаборатории ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» в срок до 20 дней после поступления в лабораторию образца крови.

При получении положительных результатов скрининга на первичные иммунодефициты ребенок приглашается в отделение клинической иммунологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» для проведения дальнейших исследований и принятия решений о тактике лечения.

Этапы формирования группы риска на ПИД

Скринингу подлежат все новорожденные

При обнаружении дефицита TREC и KREC в повторном анализе тест проводят в образце свежей крови

Повторному анализу в обязательном порядке подлежат все новорожденные с массой тела менее 1500 г

Интерпретация результатов анализа количества ТРЕС и КРЕС у новорождённых

Анамнез

на предмет приёма матерью во время беременности препаратов и проведения манипуляций, могущих повлиять на лейкопоз ребенка (приём Г-КСФ, ГКС, иммуносупрессивная терапия, лучевая терапия и т.п.)

Определение количества ТРЕС и/или КРЕС

Если количество ТРЕС и/или КРЕС у нижней границы нормы или ниже нормы на порядок следует переделать исследование из другого образца крови

Если количество ТРЕС и/или КРЕС ниже нормы более чем на порядок

Повторный результат ниже нормы

Цельная кровь на исследование субпопуляционного состава лимфоцитов методом **проточной цитометрии**

Далее

Должны проводиться:

- 1) оценка количества CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов,
 - 2) CD56+ NK-лимфоцитов,
 - 3) CD19+ В-лимфоцитов и
 - 4) CD45RA и CD45RO для определения количества наивных Тлимфоцитов;
 - 5) тесты на химеризм для исключения синдрома приживления материнских лимфоцитов,
 - 6) функциональная оценка Т-лимфоцитов с помощью тестов с митогенами (ФГА),
 - 7) определение уровней сывороточных IgG, IgA, IgM для оценки функции В-лимфоцитов
- 

Стратегии использования количественной оценки TREC и KREC

TREC / KREC

Цельная кровь

Сухие пятна крови

Дифференциальная диагностика лимфопении

ИДС: ТКИН, ОВИН, агаммаглобулинемия, синдром Ди Джорджи, атаксия телеангиэктазия (синдром Луи-Бар), синдром Ниймеген

Оценка восстановления иммунной системы после проведения ТГСК

Оценка реактивных состояний организма при угрозе жизни пациента (сепсис, менингит)

Скрининг новорожденных

За рубежом

Согласно рекомендациям Общества Клинических Иммунологов, генетическое тестирование является обязательным

Изменения TREC и KREC при разных вариантах ПИД

Вариант ПИД	Дефектный ген	TREC	KREC
Тяжелый комбинированный иммунодефицит	<i>ADA, CD3G, IL2RA, LIG4, PNP, RAG1, RAG2, RMRP, ZAP70</i>	↓	
	<i>AK2, CD8A</i>	↓	↓
	<i>IL2RG, JAK3, IL7RA</i>	↓	↑
	<i>CD40LG</i>	↑	↑
	<i>FOXP3, IL-10RA</i>	↑	
Синдром Ди-Джорджи	<i>22q11.2 deletion</i>	↓	
Синдром Неймиген	<i>NBN</i>	↑	↓
X-сцепленная агаммаглобулинемия	<i>BTK</i>	↑	↓
Синдром Вискотт-Олдрич	<i>WAS</i>	↓	↓
ОВИН (взрослые)		↓	↓
ОВИН (дети)		↑	↑
IgA-дефицит		↑	↑

БиТ-тест – количественное определение Трес, Крес

**ГБУЗ «Нижегородская областная детская
больница» МЗ НО**

Н. Новгород, Ванеева 211. тел: (831) 4176753, 4671260



ФГБУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, Институт педиатрии

Н. Новгород, Семашко 22. тел: (831) 4221385, 4366045



Мальчик 2 г 2 мес (Нижний Новгород)

От 3 беременности (2 попытки ЭКО), 2 срочных родов.

Первый ребенок умер в 2г 8 мес – молниеносное течение менингита, до этого повторные лихорадки

У прабабушки мальчик умер в возрасте 10 лет от пневмонии

С 11 мес после ОКИ (стационарное лечение), частые ОРЗ

1г 1 мес- левосторонняя пневмония

Далее- 3 гнойных отита, ежемесячно экссудативные отиты, каждый раз антибиотики

1г 6 мес- инфекционный мононуклеоз, гнойный отит, инфильтрат перианальной области

2г 1 мес- герпетическая инфекция 6 типа

Мальчик 2 г 2 мес

IgA – 0,16 г/л -0,014 г/л

IgM- 0,22 г/л – 0,27 г/л

IgG- 2,5 г/л -3,8 г/л-2 г/л

В-лимфоциты- 10% (норма 21-26%)

ПЦР в сухом пятне крови

TREC- 1605

CREC- 122*10⁵

ПЦР цельной крови

TREC- 877

CREC- 66*10⁵

Ген ВТК (ex 2-19)

Версия генома- GRCh38.p5

Версия транскрипта- ENST00000308731

Результат: обнаружена делеция 13 экзона в гемизиготом состоянии

**Диагноз: Первичный иммунодефицит:
агаммаглобулинемия с дефицитом В-
клеток, X-сцепленный вариант**

Спасибо за внимание!