



**ДЕТСКАЯ  
ОБЛАСТНАЯ  
БОЛЬНИЦА**

ИРКУТСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ

# **Первичный иммунодефицит у детей на территории Иркутской области: лабораторный методы обследования**

**Зав. КДЛ ГБУЗ ИГОДКБ  
Президент НП «СЛД»  
И.Н. Савинцева**

**23 августа 2024 г.**

# Первичные иммунодефициты (ПИД) или врожденные ошибки иммунитета

- ПИД- наследственное заболевание
- Ребенок с ПИД может родиться у здоровых родителей в результате случайной мутации в гене, значимом для работы иммунной системы
- Частота встречаемости от 1:6000 до 1: 100 000 населения
- Распространенность ПИД в популяции не менее 8-10 человек на 100 000 населения
- Дебют в любом возрасте



## Более 430 заболеваний распределены по 10 группам

- комбинированные Т- и В- клеточные иммунодефициты
- чётко определённые синдромы с иммунодефицитами
- дефицит антителообразования
- заболевания с иммунной дисрегуляцией
- врождённые пороки фагоцитов
- дефекты врождённого иммунитета
- аутовоспалительные заболевания
- дефекты комплемента
- фенокопии ПИДС вызванные соматическими мутациями



ДЕТСКАЯ  
ОБЛАСТНАЯ  
БОЛЬНИЦА

ИРКУТСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ

## Регистр:

- Единственный способ для сбора и накопления информации по редким заболеваниям
- Регистр Европейского общества ПИДС существует с 2004 г. И содержит данные о 28 тыс. пациентов
- В РФ под эгидой Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов регистр создан в 2017г.
- В настоящее время внесены данные 5 583 тыс. пациентов из 58 регионов
- Должно быть не менее 12-14 тыс.
- **Большинство остается не диагностированным**



**ДЕТСКАЯ  
ОБЛАСТНАЯ  
БОЛЬНИЦА**

ИРКУТСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ

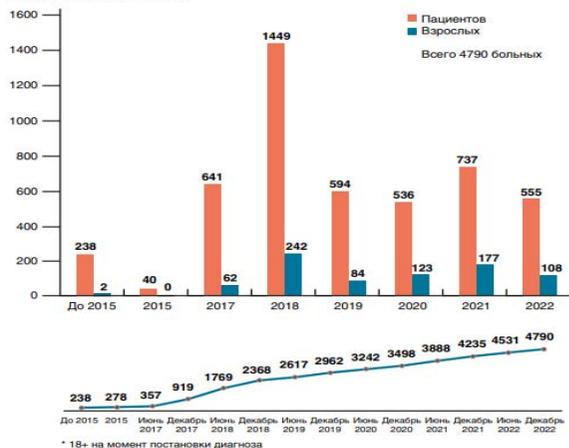
## ИНФОГРАФИКА

Анна Александровна МУХИНА

К.м.н., аллерголог-иммунолог, главный куратор регистра НАЭПИД, научный сотрудник отдела эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

### Динамика численности пациентов регистра (4790 больных)

В 2022 г. регистр пополнился 555 пациентами, из них — 446 детей и 108 взрослых\* (возраст на текущий момент)



\* 18+ на момент постановки диагноза

### Нарушения клеточного гуморального иммунитета (374 пациента)

|  |     |
|--|-----|
| Комбинированный иммунодефицит неуточненный | 108 |
| T-V- TКИН                                  | 74  |
| T-V- TКИН                                  | 102 |
| Комбинированный иммунодефицит              | 73  |
| ТКИН неуточненный                          | 15  |
| ТКИН неуточненный, синдром Омена           | 1   |
| Полигенный комбинированный иммунодефицит   | 1   |
| <b>Всего 374 пациента</b>                  |     |

### Нарушения гуморального звена иммунитета (1228 пациентов)

|   |     |
|---|-----|
| Значительное снижение как минимум двух классов Ig   | 472 |
| Гуморальные нарушения с нормальным уровнем В-клеток | 445 |
| X-сцепленная агаммаглобулинемия                     | 199 |
| Агаммаглобулинемия неуточненная                     | 47  |
| Несемейная гипогаммаглобулинемия                    | 19  |
| Неклассифицируемые нарушения гуморального звена     | 18  |
| Наследственная гипогаммаглобулинемия неуточненная   | 14  |
| Значительное снижение всех классов Ig               | 10  |
| Значительное снижение IgG и IgA                     | 3   |
|   | 1   |
| <b>Всего 1128 пациентов</b>                         |     |

### Иммунная дисрегуляция (299 пациентов)

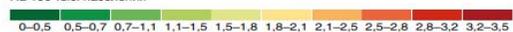


Всего 299 пациентов

## Новости Российского регистра первичных иммунодефицитов

### Распространенность ПИДС по регионам РФ (4170 случаев)

На 100 тыс. населения



Исключены селективный IgA-дефицит, транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, FFAFA



### Частота нозологических форм ПИДС (4786 случаев)



Национальная ассоциация экспертов в области ПИД фиксирует непрерывный рост числа пациентов

### Комбинированные иммунодефициты с синдромальной патологией (918 пациентов)

|   |     |
|---|-----|
| Нарушения репарации ДНК                                 | 299 |
| Дефекты тимуса с сопутствующей синдромальной патологией | 278 |
| Синдром Вискотта — Олдрича                              | 179 |
| Гипер-IgE синдромы (HIES)                               | 56  |
| ИД в сочетании с костными дисплазиями                   | 36  |
| Синдром Кабуки  | 35  |
| Хромосомный дефект                                      | 22  |
| Другие заболевания, сопровождающиеся ИД                 | 9   |
| Ангидротическая эктодермальная дисплазия с ИД           | 8   |
| Врожденный дискератоз                                   | 3   |
| Синдром Видемана — Штайнера                             | 1   |
| Дефекты витамина В <sub>12</sub> и метаболизма фолатов  | 1   |
| <b>Всего 918 пациентов</b>                              |     |

### Дефекты комплемента (519 пациентов)

|   |     |
|---|-----|
| Наследственный ангионевротический отек 1-го типа                          | 406 |
| Ангиневротический отек неуточненный                                       | 46  |
| Наследственный ангионевротический отек 2 типа                             | 37  |
| Наследственный ангионевротический отек с нормальным уровнем C1-ингибитора | 19  |
| Дефект комплемента неуточненный   | 8   |
| Дефект комплемента уточненный   | 3   |
| <b>Всего 519 пациентов</b>  |     |

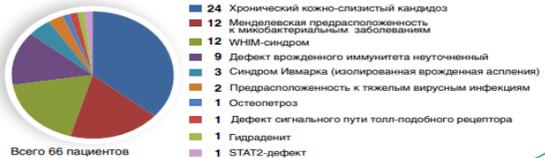
### Дефекты фагоцитоза (370 пациентов)

|   |     |
|---|-----|
| Тяжелая врожденная нейтропения            | 176 |
| Дефект окислительной активности фагоцитов | 167 |
| Множественный синдром                     | 16  |
| Дефект фагоцитоза неуточненный            | 6   |
| Дефекты подвижности фагоцитов             | 5   |
| <b>Всего 370 пациентов</b>                |     |

### Костномозговая недостаточность (15 больных)

|   |   |
|---|---|
| Врожденный дискератоз   | 7 |
| MIRAGE  | 3 |
| Синдром атаксии с панцитопенией   | 2 |
| Анемия Фанкони  | 2 |
| Цереброспинальная микроангиопатия с кальцификациями и кистами (синдром Коутса плюс) | 1 |
| <b>Всего 15 пациентов</b>   |   |

### Дефекты врожденного иммунитета (66 больных)



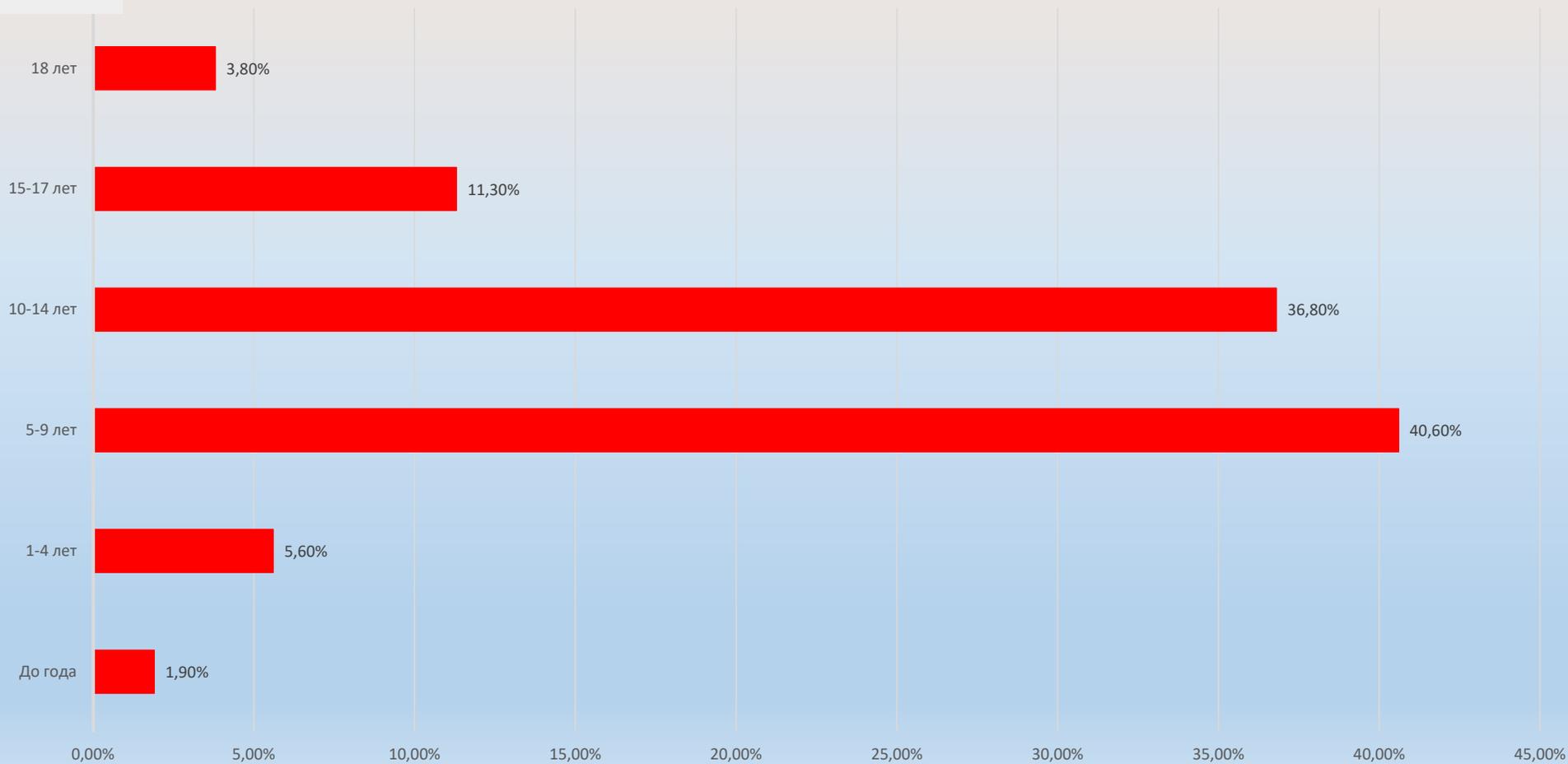
Всего 66 пациентов



ДЕТСКАЯ  
ОБЛАСТНАЯ  
БОЛЬНИЦА

ИРКУТСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ

## Возраст пациентов с ПИД в регистре РФ

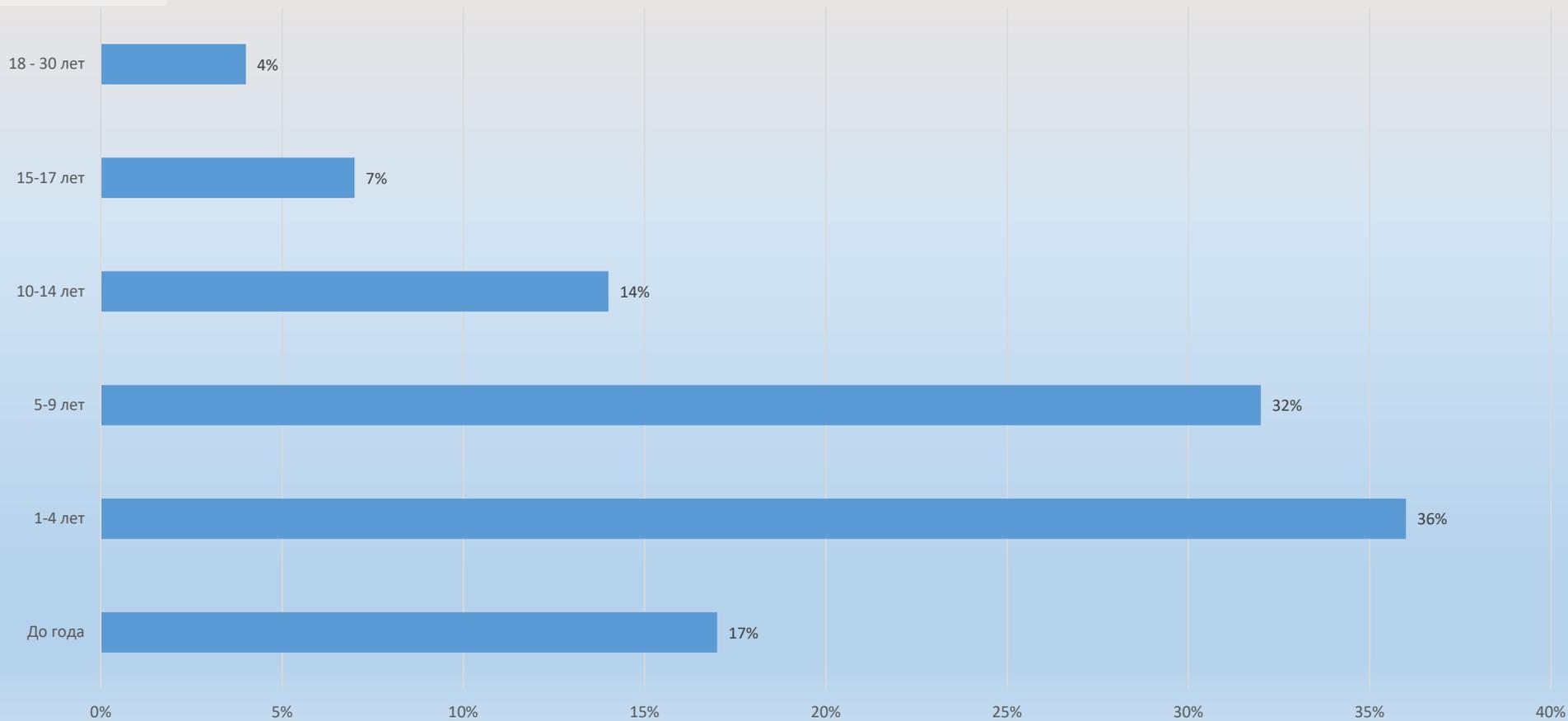




**ДЕТСКАЯ  
ОБЛАСТНАЯ  
БОЛЬНИЦА**

ИРКУТСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ

## Возраст постановки диагноза

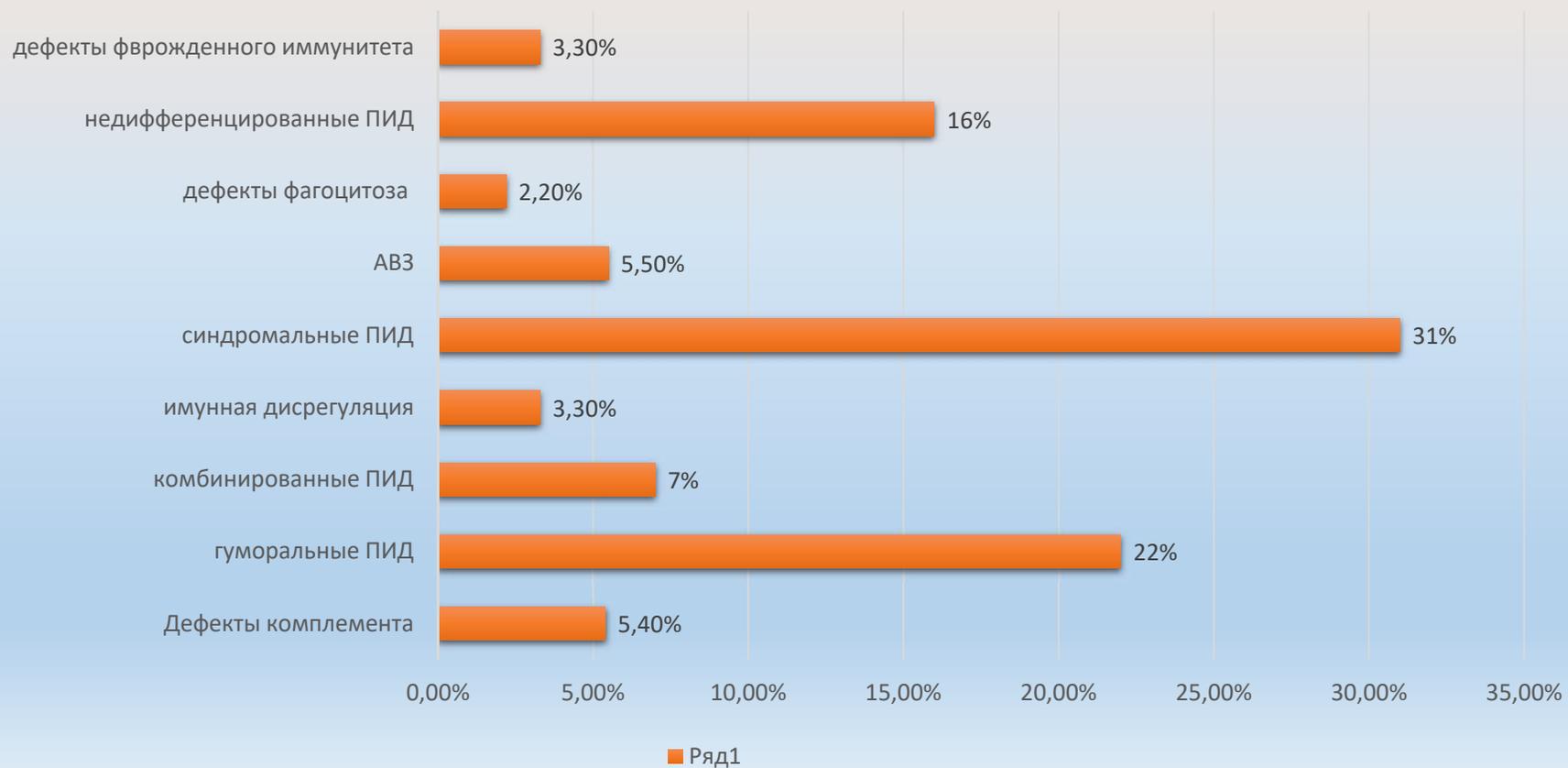




ДЕТСКАЯ  
ОБЛАСТНАЯ  
БОЛЬНИЦА

ИРКУТСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ

## Нозологическая структура ПИДС в Иркутской области



## Лабораторная диагностика ПИД

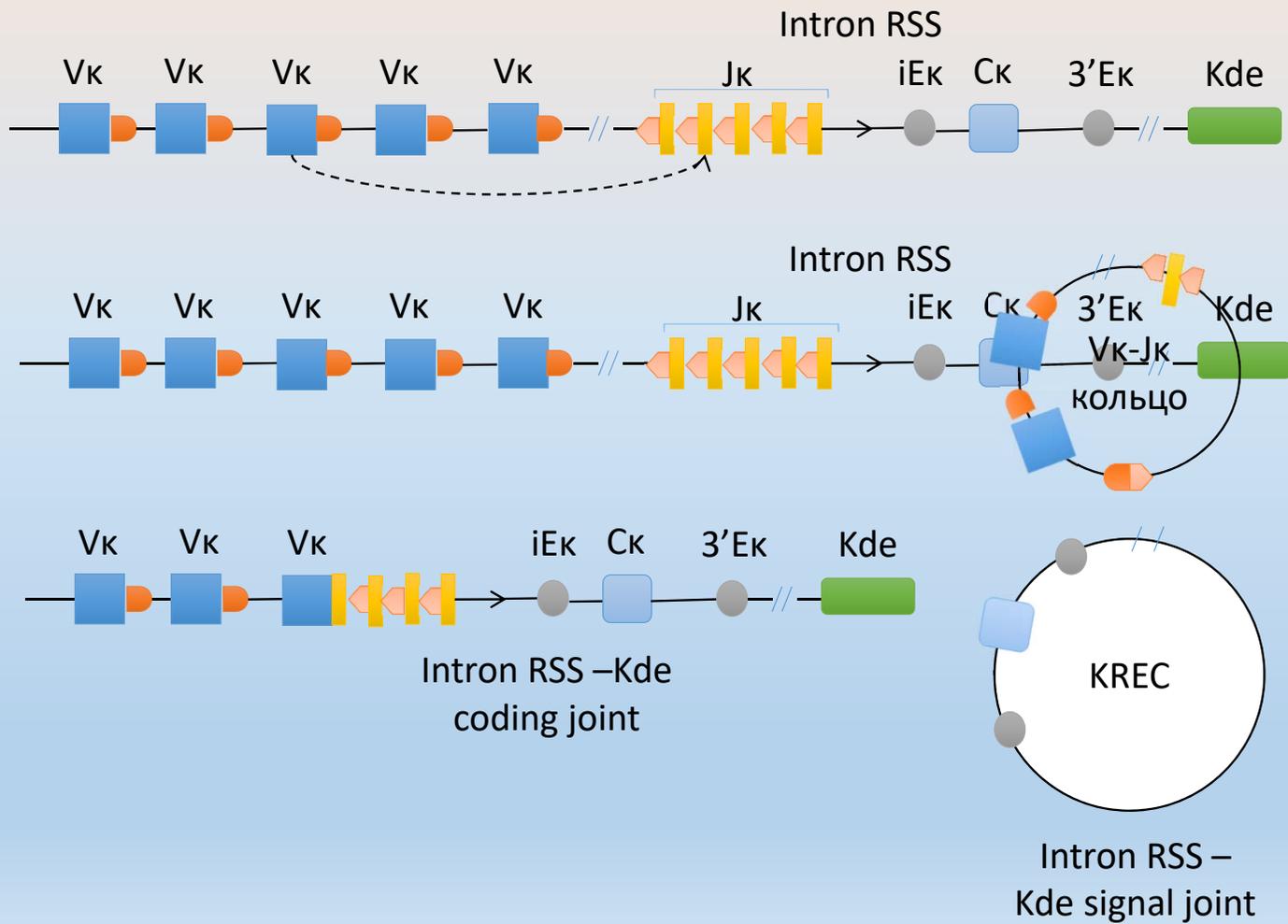




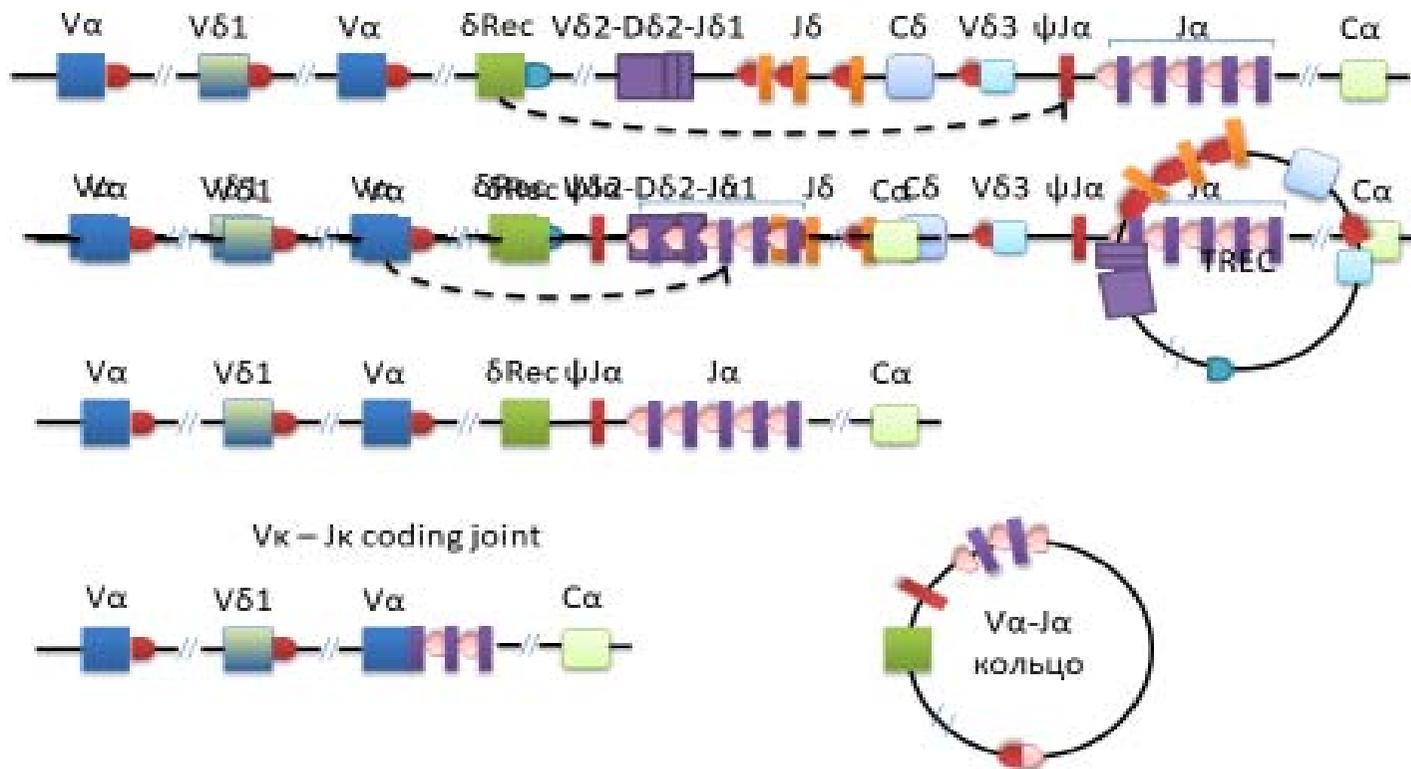
## **TREC и KREC – маркеры недавно иммигрировавших на периферию Т- и В- лимфоцитов**

- **TREC и KREC** являются кольцевыми ДНК-структурами и образуются как побочный продукт формирования специфических рецепторов Т- и В-лимфоцитов.
- Снижение уровня **TREC и KREC** является косвенным отражением лимфопении и нарушения созревания Т- и/или В-лимфоцитов, сопровождающих целый ряд иммунодефицитных состояний.

# Созревание В-клеточного рецептора и KREC



## Созревание Т-клеточного рецептора и TREC





ДЕТСКАЯ  
ОБЛАСТНАЯ  
БОЛЬНИЦА

ИРКУТСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ

## **В каких случаях проводят исследование TREC и KREC для диагностики иммунодефицитов:**

- расширенный неонатальный скрининг на первичные иммунодефициты (ПВД) и тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИН);
- диагностика иммунодефицитных состояний различного генеза;
- оценка функциональной способности клеточного и гуморального иммунитета, в том числе после иммуносупрессии.



ДЕТСКАЯ  
ОБЛАСТНАЯ  
БОЛЬНИЦА

ИРКУТСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ

# Какой материал используется?

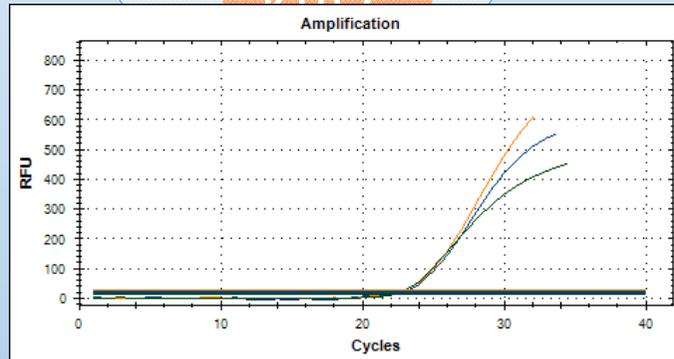
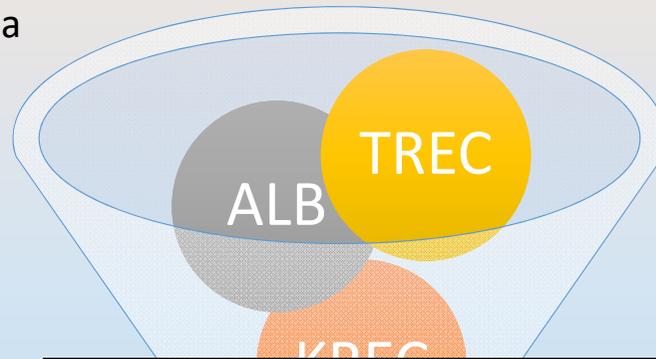
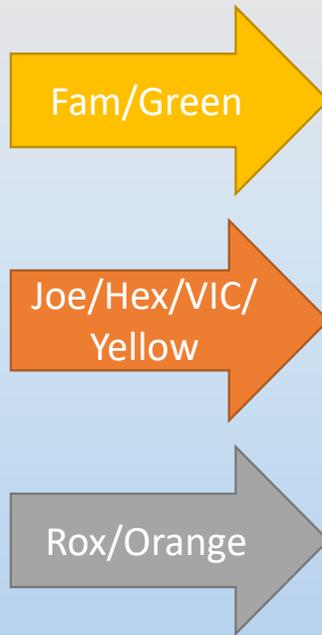
- Биоматериал –  
цельная кровь  
(с К 2 ЭДТА)
- Сухая капля крови



## Дизайн тест-системы

### Мишени для подбора праймеров и флуоресцентно-меченых зондов

Каналы детекции сигнала



Внутренний контроль – фрагмент гена ALB человека:

- Исключение ложно-положительных результатов
- Оценка эффективности экстракции НК

**Калибраторы:** линейризованные плазмиды, содержащие целевые фрагменты, с известной концентрацией

**Способ экстракции НК:**

Ручной – «РИБО-преп», ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии

Материал для исследования: цельная кровь и сухие пятна крови

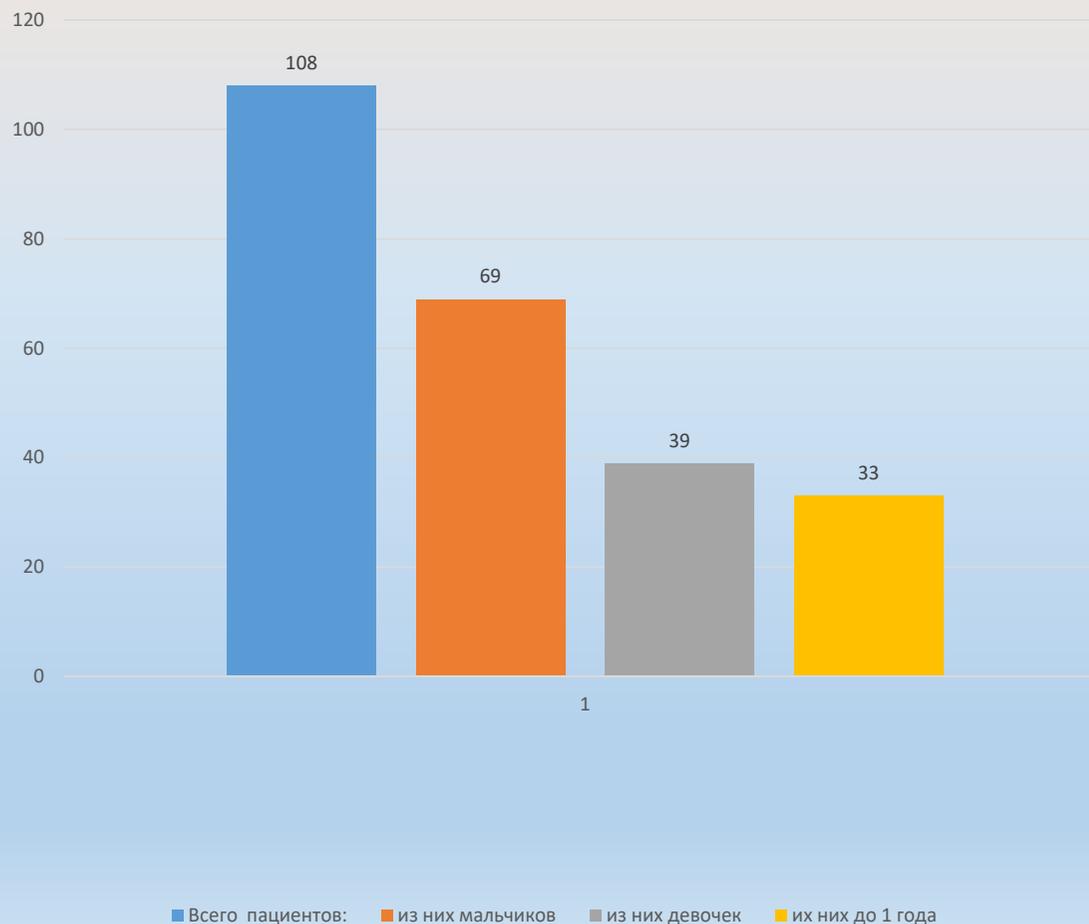


ДЕТСКАЯ  
ОБЛАСТНАЯ  
БОЛЬНИЦА

ИРКУТСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ

|                         | 2022 г. | 2023г. | 2024г. |
|-------------------------|---------|--------|--------|
| <b>Всего пациентов:</b> | 56      | 22     | 30     |
| <b>из них мальчиков</b> | 33      | 17     | 19     |
| <b>из них девочек</b>   | 23      | 5      | 11     |
| <b>их них до 1 года</b> | 12      | 8      | 13     |
| <b>Ср. возраст</b>      | 6       | 4      | 5      |

## Количество пациентов за 2022-2024гг





ДЕТСКАЯ  
ОБЛАСТНАЯ  
БОЛЬНИЦА

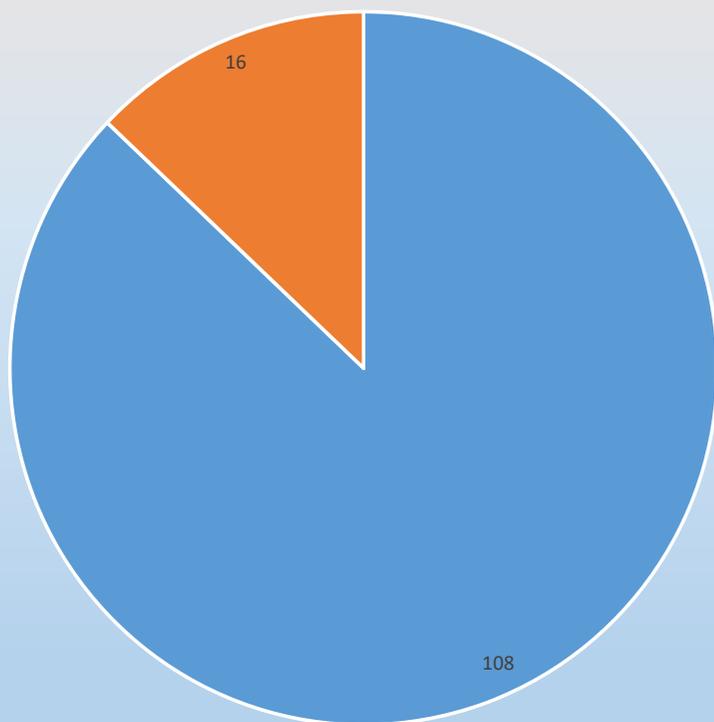
ИРКУТСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ

## Количество положительных TREC и KREC





## Доля обнаруженных ПИД



■ 1 ■ 2

За 2022-2024гг.  
было обследовано  
**106** пациентов из  
них у **16** было  
обнаружено  
снижение  
количество **TREC**  
**/ KREC**, что  
составило **14,8 %**

## Пациент С., 2 мес на момент исследования

(дата рождения сентябрь 2023г.)

В анамнезе: ХБП5 ( перитонеальный диализ), гидроцефалия (установка перитонеального шунта, несколько эпизодов шунтинфекции, диализный перитонит), судорожный синдром, установка гастростомы.

На момент взятия биоматериала находился на стационарном лечении в отделении ОАР.

Смерть на 10 месяце жизни.

**TREС – 29,72 (при норме 0-1год >200)**

**KREС – 74,57 ( Норма 0-1 год >250)**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
Иркутская областная государственная детская клиническая больница  
г. Иркутск, бульвар Гагарина, 4  
igodkb@igodkb.ru  
Телефон Call-центра: +7 (3952) 728-771

Выявление ДНК TREC и KREC методом ПЦР в крови, количественное исследование  
(для оценки степени дифференцировки, зрелости и активности Т и В лимфоцитов)

|                          |               |
|--------------------------|---------------|
| Пациент                  | ██████████    |
| Отделение                | ОАР           |
| Дата рождения            |               |
| Пол                      | Муж.          |
| Дата взятия биоматериала |               |
| Возраст на момент забора | 2 мес.        |
| Биоматериал              | Цельная кровь |

| Тест | Результат | Ед. измерения                       | Референсные значения в цельной крови (по возрастным группам) |
|------|-----------|-------------------------------------|--|
| TREC | 29,72     | копий на 10 <sup>9</sup> лейкоцитов | 0-1 год: ≥200<br>1-6 лет: ≥80<br>6-18 лет: ≥30               |
| KREC | 74,57     | копий на 10 <sup>6</sup> лейкоцитов | 0-1 год: ≥250<br>1-6 лет: ≥100<br>6-18 лет: ≥40              |

**Положительный:** концентрация TREC ниже нормы на порядок и более.  
**Заключение:** Количество эксцизионных кольцевых молекул ДНК, образующихся при перестройке Т клеточного рецептора (TREC), являющихся суррогатными маркерами вышедших из тимуса наивных Т лимфоцитов, ниже референтного интервала. Рекомендуется повторное исследование из образца цельной крови.

**Положительный:** концентрация KREC ниже нормы на порядок и более.  
**Заключение:** Количество эксцизионных кольцевых молекул ДНК, образующихся при перестройке В клеточного рецептора (KREC), являющихся суррогатными маркерами наивных В лимфоцитов, ниже референтного интервала. Рекомендуется повторное исследование из образца цельной крови.

**ВНИМАНИЕ!**

Результат проведенного анализа может быть сомнительным у пациентов, принимающих препараты, могущие повлиять на лейкопоэз. Например, приём Г-КСФ, системное применение стероидов, какая-либо иная иммуносупрессивная терапия, переливание препаратов крови, лучевая терапия и т.п., а также у младенцев, матери которых во время беременности принимали препараты и/или подвергались процедурам, влияющим на формирование костного мозга и иммунной системы плода.

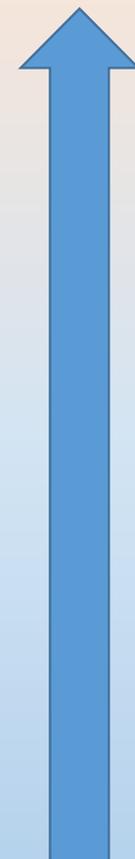
Результаты данного исследования могут быть правильно интерпретированы только в комплексе с результатами других лабораторных и инструментальных исследований, а также клинической картиной. Решение о дальнейшем обследовании и терапии пациента принимается исключительно лечащим врачом!

Исследования проводил: Костюкевич Е.Ю

Выпускающий врач: Костюкевич Е.Ю, Савинцева И.Н

Дата выдачи: 29.11.2023

- - результат от 29.11.2023г. не принят во внимание
- В дальнейшем значительное ухудшение состояния
- Дважды перитонит
- Дважды замена шунт системы
- Сепсис ( все виды госпитальной инфекции)
- Резкое падение уровня альбумина и невозможность его восполнения
- Вспомнили наш результат
- Начали давать иммуноглобулин.....но





ДЕТСКАЯ  
ОБЛАСТНАЯ  
БОЛЬНИЦА

ИРКУТСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ

## Трудности которые мы преодолеваем:

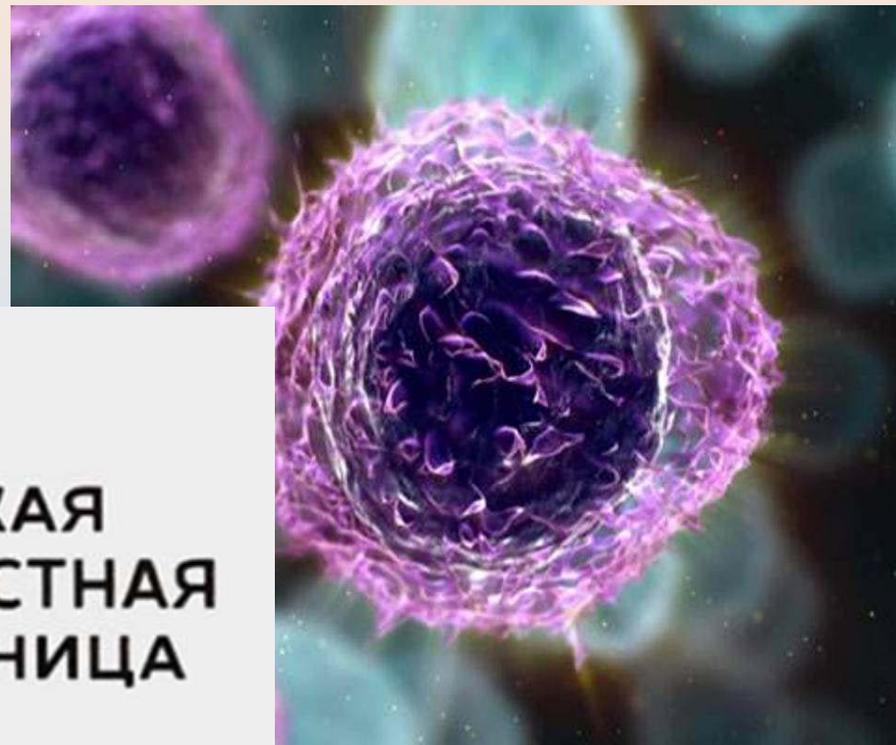
- Расширенный перинатальный скрининг-результаты «серой зоны»?
- У МО нет возможности выполнять это исследование в системе ОМС ( нет в территориальной программе)
- Высокая стоимость теста (для родителей)

*Хоть человеческая жизнь дороже всего на свете,  
но мы всегда поступаем так, словно в мире  
существует нечто ещё более ценное, чем  
человеческая жизнь... Но что?..*

*«Ночной полёт»*

*Антуан де Сент Экзюпери*

*Спасибо за внимание*



**ДЕТСКАЯ  
ОБЛАСТНАЯ  
БОЛЬНИЦА**

ИРКУТСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ