

А.П. Продеус^{1,2}, Н.Д. Одинаева¹, С.В. Воронин³, И.Н. Захарова^{4,5},
И.А. Тузанкина⁶, Н.Н. Володин⁷, К.В. Жданов⁸, А.Н. Пампура^{4,9}, Д.И. Садыкова¹⁰,
Е.И. Кондратьева^{1,3}, А.А. Корсунский¹¹, Е.А. Дегтярева¹², К.В. Савостьянов⁵,
С.А. Трусова¹³, А.Ю. Лобенская¹⁴, Е.С. Никонова¹, А.С. Лебедева¹,
Е.В. Лошкова¹, В.Д. Денисова^{1,11}, А.Г. Румянцев^{7,9}

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МАРШРУТИЗАЦИИ, МОНИТОРИНГУ И ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ ГРУПП РИСКА И ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ОШИБКАМИ ИММУНИТЕТА*

¹ГБУЗ МО «НИКИ детства» МЗ Московской области, г. Мытищи МО,
²ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Москва,
³ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» МЗ РФ, г. Москва, ⁴ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ,
г. Москва, ⁵ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, г. Москва, ⁶ФГБУН «Институт иммунологии
и физиологии» УО РАН, г. Екатеринбург, ⁷ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ,
г. Москва, ⁸ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА», г. Санкт-Петербург, ⁹ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
МЗ РФ, г. Москва, ¹⁰ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, г. Казань, ¹¹ФГАУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва, ¹²ФГАУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы», г. Москва,
¹³ГБУ КО «Региональный перинатальный центр», г. Калининград, ¹⁴СПб ГБУЗ «Диагностический центр
(медико-генетический)», г. Санкт-Петербург, РФ



Цит.: А.П. Продеус, Н.Д. Одинаева, С.В. Воронин, И.Н. Захарова, И.А. Тузанкина, Н.Н. Володин, К.В. Жданов, А.Н. Пампура, Д.И. Садыкова, Е.И. Кондратьева, А.А. Корсунский, Е.А. Дегтярева, К.В. Савостьянов, С.А. Трусова, А.Ю. Лобенская, Е.С. Никонова, А.С. Лебедева, Е.В. Лошкова, В.Д. Денисова, А.Г. Румянцев. Методические рекомендации по маршрутизации, мониторингу и тактике ведения иммунокомпрометированных детей групп риска и пациентов с врожденными ошибками иммунитета. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (6): 218–245. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-6-218-245.

A.P. Prodeus^{1,2}, N.D. Odinaeva¹, S.V. Voronin³, I.N. Zakharova^{4,5}, I.A. Tuzankina⁶,
N.N. Volodin⁷, K.V. Zhdanov⁸, A.N. Pampura^{4,9}, D.I. Sadykova¹⁰, E.I. Kondratyeva^{1,3},
A.A. Korsunskiy¹¹, E.A. Degtyareva¹², K.V. Savostyanov⁵, S.A. Trusova¹³,
A.Yu. Lobenskaya¹⁴, Ye.S. Nikonova¹, A.S. Lebedeva¹, E.V. Loshkova¹,
V.D. Denisova^{1,11}, A.G. Rumyantsev^{7,9}

GUIDELINES FOR ROUTING, MONITORING AND MANAGEMENT TACTICS OF IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN AT RISK AND PATIENTS WITH CONGENITAL IMMUNE DEFECTS*

*Рецензенты: Зайцева О.В., Захарова Н.И., Калюжин О.В. Утверждены в качестве методических рекомендаций Учебно-методической комиссией ФГБУЗ МО НИКИ Детства МЗ МО. Протокол № 8 от 20.11.2024.

*Reviewed by Drs. O.V. Zaytseva, N.I. Zakharova and O.V. Kalyuzhin. Approved as official Guidelines for Practitioners by the Educational and Methodological Commission of the Research and Clinical Institute of Childhood with the Moscow Oblast Healthcare Ministry (Mytishchi, Moscow Oblast, Russia), Record № 8 dated Nov. 11, 2024.

Контактная информация:

Никонова Екатерина Сергеевна – зав. отделением аллергологии и иммунологии НИКИ детства, научный сотрудник отдела наследственных и орфанных заболеваний
Тел.: +7 (498) 699-53-20
E-mail: docnikonova@outlook.com
Статья поступила 11.10.24
Принята к печати 24.11.24

Contact details:

Nikonova Yekaterina Sergeyevna – Head of the Allergology and Immunology Department, Researcher with the Hereditary and Orphan Diseases Department of the Research and Clinical Institute of Childhood with the Moscow Oblast Healthcare Ministry
Phone: +7 (498) 699-53-20
E-mail: docnikonova@outlook.com
Received on Oct. 11, 2024
Submitted for publication on Nov. 24, 2024

¹Research and Clinical Institute of Childhood with the Moscow Oblast Healthcare Ministry, Mytishchi, Moscow Oblast, ²National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, ³Academician N.P. Bochkov Research Center of Medical Genetics (RCMG) of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, ⁴Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, ⁵National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, ⁶Scientific Research Institute of Immunology and Physiology with the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Sverdlovsk Oblast, ⁷National Scientific and Practical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, ⁸Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Russian Federal Biomedical Agency, Saint Petersburg, ⁹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, ¹⁰Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, ¹¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, ¹²Patrice Émery Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, ¹³Kaliningrad Oblast Regional Perinatal Center, Kaliningrad, ¹⁴Medical and Genetic Diagnostic Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: A.P. Prodeus, N.D. Odinaeva, S.V. Voronin, I.N. Zakharova, I.A. Tuzankina, N.N. Volodin, K.V. Zhdanov, A.N. Pampura, D.I. Sadykova, E.I. Kondratyeva, A.A. Korsunskiy, E.A. Degtyareva, K.V. Savostyanov, S.A. Trusova, A.Yu. Lobenskaya, Ye.S. Nikonova, A.S. Lebedeva, E.V. Loshkova, V.D. Denisova, A.G. Rumyantsev. Guidelines for routing, monitoring and management tactics of immunocompromised children at risk and patients with congenital immune defects. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (6): 218–245. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-6-218-245.

Список сокращений и условных обозначений

G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор);
GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор);
IgA – иммуноглобулин А;
IgE – иммуноглобулин Е;
IgG – иммуноглобулин G;
IgM – иммуноглобулин М;
IL-6 – интерлейкин-6;
TREC – кольцевые участки, вырезанные из ДНК в Т-лимфоците при его созревании (T-cell receptor excision circles);
KREC – кольцевые участки ДНК, вырезанные при созревании В-клеток, из локуса, кодирующего каппа-цепь (каппа-deleting recombination excision circle);
АКН – абсолютное количество нейтрофилов;
АЛТ – аланинаминотрансфераза;
АРТ – антиретровирусная терапия;
АСТ – аспартатаминотрансфераза;
ВИН – вторичная иммунная недостаточность;
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;
ВОИ – врожденные ошибки иммунитета;
ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных;
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
ИДС – иммунодефицитное состояние;
ИИ (INSTI) – integrasestrand transferase inhibitors (ингибиторы интегразной цепочечной трансферазы);
ИП (PI) – protease inhibitor (ингибиторы протеазы);
ИС – иммунная система;
ИФН – интерферон;
КИН – комбинированная иммунная недостаточность;
ККМ – красный костный мозг;
КТ – компьютерная томография;
КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки;
ЛДГ – лактатдегидрогеназа;
ЛС – лекарственные средства;
МО – медицинская организация;
НИОТ (NRTI) – nucleoside reverse transcriptase inhibitors (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы);
ННИОТ (NNRTI) – non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы);

ОГК – органы грудной клетки;
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция;
 ПИД – первичный иммунодефицит;
 ПИДС – первичные иммунодефицитные состояния;
 ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени;
 РКИ – рандомизированные контролируемые исследования;
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов;
 СПИД – синдром первичного иммунодефицита;
 СРБ – С-реактивный белок;
 ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;
 ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (иммунодефицит);
 ТМК – телемедицинская консультация;
 УДД – уровни достоверности доказательности;
 УЗИ – ультразвуковое исследование;
 УУР – уровни убедительности рекомендаций;
 ФНО – фактор некроза опухоли-α;
 ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит;
 ЦМВ – цитомегаловирус;
 ЦНС – центральная нервная система;
 ЩФ – щелочная фосфатаза.

Область применения

Настоящие методические рекомендации устанавливают алгоритмы маршрутизации, диагностики и лечения детей с врожденными ошибками иммунитета (ВОИ) (далее – алгоритмы) и иммунокомпрометированных пациентов группы риска, созданные определить объем выполнения медицинской помощи детям при снижении показателей TREC/KREC по результатам неонатального скрининга.

Рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи детям с ВОИ и пациентам групп риска, выявленным в результате неонатального скрининга на иммунодефициты.

Термины и определения

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) – генетически обусловленный иммунодефицит, характеризующийся практически полным отсутствием зрелых Т-лимфоцитов при наличии или отсутствии В- и НК-лимфоцитов, что ведет к ранним, крайне тяжелым инфекциям вирусной, бактериальной и грибковой этиологии, в т.ч. и оппортунистической природы и, в отсутствие патогенетической терапии, смерти в первые 2 года жизни [1, 2].

Синдром делеции хромосомы 22 или синдром Ди Джорджи – совокупность морфологических, иммунологических и неврологических изменений, которые являются следствием делеции длинного плеча одной копии хромосомы 22 [2].

Синдром Ниймеген – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением репарации ДНК, которое характеризуется микроцефалией, комбинированным первичным иммунодефицитом (ПИД), повышенной чувствительностью к радиоактивному излучению и предрасположенностью к опухолям различной природы, чаще гемопоэтической [2].

Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток – состояние, сопровождающееся снижением уровня IgG в крови ниже 1,0 г/л в сочетании с уровнем IgM в крови ниже 0,2 г/л и уровнем IgA в крови ниже 0,1 г/л при уровне периферических CD19+ В-клеток ниже, чем 2% [2].

Введение

Наблюдается устойчивый рост числа новорожденных и детей раннего возраста, страдающих различными видами несостоятельности иммунного ответа. Нередко поздняя диагностика нарушений иммунного ответа и ПИД и несвоевременное начало лечения могут привести к тяжелому течению заболевания, существенному ухудшению прогноза и качества жизни пациентов и членов их семей, увеличению смертности и инвалидизации детей.

Самый простой и доступный метод ранней диагностики таких болезней – массовое обследование новорожденных, или неонатальный скрининг. Наиболее тяжелые дефекты иммунной системы могут быть обнаружены с помощью количественного определения ДНК TREC и KREC (маркеров Т- и В-клеточного лимфопоэза, определяющего уровень наивных лимфоцитов) в сухом пятне крови на карте неонатального скрининга методом ПЦР-РВ.

Проведение расширенного неонатального скрининга в РФ является безусловным прорывом отечественной системы здравоохранения. В то же время опыт первого года проведения

неонатального скрининга открыл ряд неурегулированных вопросов. Так, согласно методическим рекомендациям [3], группа детей с низкими показателями значений ДНК TREC и KREC в рамках скрининга подлежит ретестированию вне программы неонатального скрининга, что требует разработки маршрутизации этой группы детей. Кроме того, дети из так называемой «серой зоны» считаются условно здоровыми по результатам скрининга, в то же время имеют высокий риск по ВОИ. Такие дети «ускользают» из внимания педиатров и иммунологов, что задерживает своевременную диагностику иммунодефицита после его клинического дебюта.

С целью урегулирования этих и других вопросов медицинского обеспечения иммунокомпрометированных пациентов группы риска представлены данные рекомендации.

1. Общая информация

1.1. Определение

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это жизнеугрожающие заболевания с выраженной генетической гетерогенностью, в основе которых лежат дефекты различных звеньев иммунитета. Комитетом экспертов Международного Союза иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies – IUIS) предложено заменить термин «первичные иммунодефициты» на «врожденные ошибки иммунитета» (ВОИ) [3, 4].

Иммунокомпрометированные пациенты – это пациенты, которые имеют повышенный риск возникновения инфекций вследствие дефекта/дефектов иммунной системы первичного или вторичного генеза. Иммунокомпрометированными принято считать следующие категории детей:

- дети, рожденные до 38-й недели гестации;
- дети, рожденные свыше 41-й недели гестации;
- дети с задержкой внутриутробного развития;
- дети, госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии в первые дни жизни;
- дети с врожденными пороками развития (врожденные пороки сердца, пороки мочеполовой системы, синдром короткой кишки и др.) и другие.

1.2. Этиология и патогенез

ВОИ генетически детерминированы. Мутации почти в 500 генах ассоциированы с развитием 485 ВОИ. Различные мутации в одном гене могут приводить к различным фенотипам клинических вариантов и функциональных лабораторных показателей, равно как и наоборот. В результате генетического дефекта нарушаются функции различных звеньев иммунной системы, изменяется количество иммунологически значимых клеток или молекул [4].

1.3. Эпидемиология

ВОИ традиционно считались редкими заболеваниями, поражающими от 1 из 10 000 до 1 из 50 000 новорожденных. Однако в связи с продолжающимся открытием новых врожденных дефектов иммунитета и улучшением методов диагностики распространенность этих состояний будет расти. Риск развития мутаций повышается в закрытых этнических группах с высоким уровнем кровного родства [5].

В Российской Федерации по итогам расширенного неонатального скрининга в 2023 г. частота встречаемости ПИД составила 1:6872 обследованных новорожденных [6].

1.4. Кодирование по МКБ-10

МКБ-10 предусматривает следующие коды:

- D80 – Иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител;
- D81 – Комбинированные иммунодефициты;
- D82 – Иммунодефициты, связанные с другими значительными дефектами;
- D83 – Общий вариабельный иммунодефицит;
- D84 – Другие иммунодефициты.

Различные нарушения иммунной системы без установленной причины могут кодироваться как D89.9 – Нарушение, вовлекающее иммунный механизм, неуточненное.

1.5. Классификация

Актуальная классификация с регулярными обновлениями публикуется на сайте <https://iuis.org/> Комитетом экспертов Международного Союза иммунологических обществ на английском языке. Классификация пересматривается каждые 2 года. Перевод классификации можно найти на сайте Российского научного общества иммунологов <https://rnoi.ru/>, перевод классификации 2020 г. можно найти в Российском иммунологическом журнале <https://www.researchgate.net/publication/360107715>.

Ниже приведена обновленная в 2022 г. IUIS классификация ВОИ [7]:

I. Иммунодефициты с поражением клеточного и гуморального иммунитета:

- 1) тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИН) T-B+;
- 2) тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИН) T-B-;
- 3) комбинированные иммунодефициты, менее тяжелые, чем ТКИН.

II. Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с сопутствующими синдромальными особенностями:

- 1) иммунодефициты с врожденной тромбоцитопенией;
- 2) дефекты репарации ДНК;
- 3) дефекты тимуса в сочетании с врожденными аномалиями;
- 4) иммуноостные дисплазии;
- 5) гипер-IgE синдромы (HIES);
- 6) дефекты витамина B₁₂ и метаболизма фолатов;

7) ангидротические эктодермодисплазии с иммунодефицитом (EDA-ID);

8) дефекты кальциевых каналов;

9) другие комбинированные иммунодефициты с синдромальными особенностями.

III. Преимущественный дефицит анти-тел:

1) тяжелый дефицит всех изотипов сывороточных иммуноглобулинов с выраженным снижением или отсутствием В-клеток; агаммаглобулинемия;

2) выраженное снижение не менее двух изотипов сывороточных иммуноглобулинов с нормальным или сниженным количеством В-клеток, фенотип общего вариабельного иммунодефицита (ОВИН);

3) тяжелый дефицит сывороточных IgG и IgA при нормальном/повышенном уровне IgM и нормальном количестве В-клеток, гипер IgM;

4) дефицит изотипов, легких цепей или функциональная недостаточность при нормальном количестве В-клеток.

IV. Болезни иммунодисрегуляции:

1) семейные гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы (FHL syndromes);

2) гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы с гипопигментацией;

3) дефекты Т-регуляторных клеток;

4) аутоиммунные состояния с/без лимфопролиферации;

5) иммунодисрегуляция с колитом;

6) аутоиммунные лимфопролиферативные синдромы (ALPS, Canale-Smith syndrome);

7) предрасположенность к ВЭБ-инфекции и лимфопролиферативным состояниям.

V. Врожденные дефекты числа и функций фагоцитов:

1) врожденные нейтропении;

2) дефекты подвижности фагоцитов;

3) дефекты респираторного взрыва;

4) другие нелимфоидные дефекты (пульмонарный альвеолярный протеиноз и др.).

VI. Дефекты «внутреннего» и врожденного иммунитета:

1) менделевская восприимчивость к микобактериям (MSMD);

2) верруциформная эпидермодисплазия (ВПЧ-инфекция);

3) предрасположенность к тяжелым вирусным инфекциям;

4) герпетические энцефалиты (HSE);

5) предрасположенность к инвазивным микозам;

6) предрасположенность к кожно-слизистому кандидозу;

7) дефицит TLR-сигнального пути с чувствительностью к бактериям;

8) другие ошибки врожденного иммунитета, связанные с негемопоэтическими тканями;

9) другие ошибки врожденного иммунитета, связанные с лейкоцитами.

VII. Аутовоспалительные синдромы:

1) интерферопатии 1-го типа;

2) дефекты, ассоциированные с влиянием инфламмасом;

3) состояния, не связанные с воспалением.

VIII. Дефекты комплемента.

IX. Костномозговые дисплазии.

X. Фенокопии врожденных ошибок иммунитета.

В МКБ-11, принятой ВОЗ в 2019 г., ВОИ остались под названием «первичные иммунодефициты» и относятся к новому разделу 04. Болезни иммунной системы. Синдромы костномозговых дисплазий относятся к разделу 03. Болезни крови и кроветворных органов. Согласно распоряжению Правительства РФ № 2900-р Россия начала переход на МКБ-11 с 1 января 2022 г., переходный период должен был продлиться до конца 2024 г. Однако в феврале 2024 г. Правительство РФ приняло решение временно отказаться от перехода на МКБ-11 в связи с уточнением с ВОЗ некоторых патологий нового классификатора. Классификация МКБ-11 доступна на английском языке по ссылке <https://icd.who.int/en>.

1.6. Клинические проявления

Клинические проявления ВОИ могут быть очень разнообразны и характеризоваться не только инфекционными процессами (тяжелыми, частыми и хроническими, с атипичным течением), но и другими нарушениями работы иммунной системы (аутоиммунные, аутовоспалительные, атопические проявления, повышенная склонность к развитию опухолей) и осложнениями различных медицинских манипуляций в связи с нарушениями репаративных функций. Нередко ВОИ могут сопровождать различные врожденные пороки развития (ВПР). Известно, что ПИД имеют множество фенотипических масок и часто «мимикрируют» под другие болезни [8]. Дебют клинических проявлений может происходить в любом возрасте, однако наиболее тяжелые формы ВОИ могут быть фатальными в первые дни и месяцы жизни без необходимой коррекции и лечения. При этом чем раньше установлен диагноз, тем выше вероятность осуществить своевременный контроль и адаптацию пациента к болезни с обеспечением нормального качества жизни, снижения количества и качества инфекционных и других осложнений и др. [3, 9, 10].

К клиническим признакам, позволяющим заподозрить наличие болезней, ассоциированных с ВОИ, относятся:

- инфекции с аггравированным течением, в т.ч. вызванные оппортунистической флорой;
- отсутствие эффекта от проводимой терапии, в т.ч. антибактериальной терапии, проводимой без эффекта более 2 месяцев;
- поражение нескольких систем организма;
- кандидозная инфекция кожи, слизистых оболочек;

НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

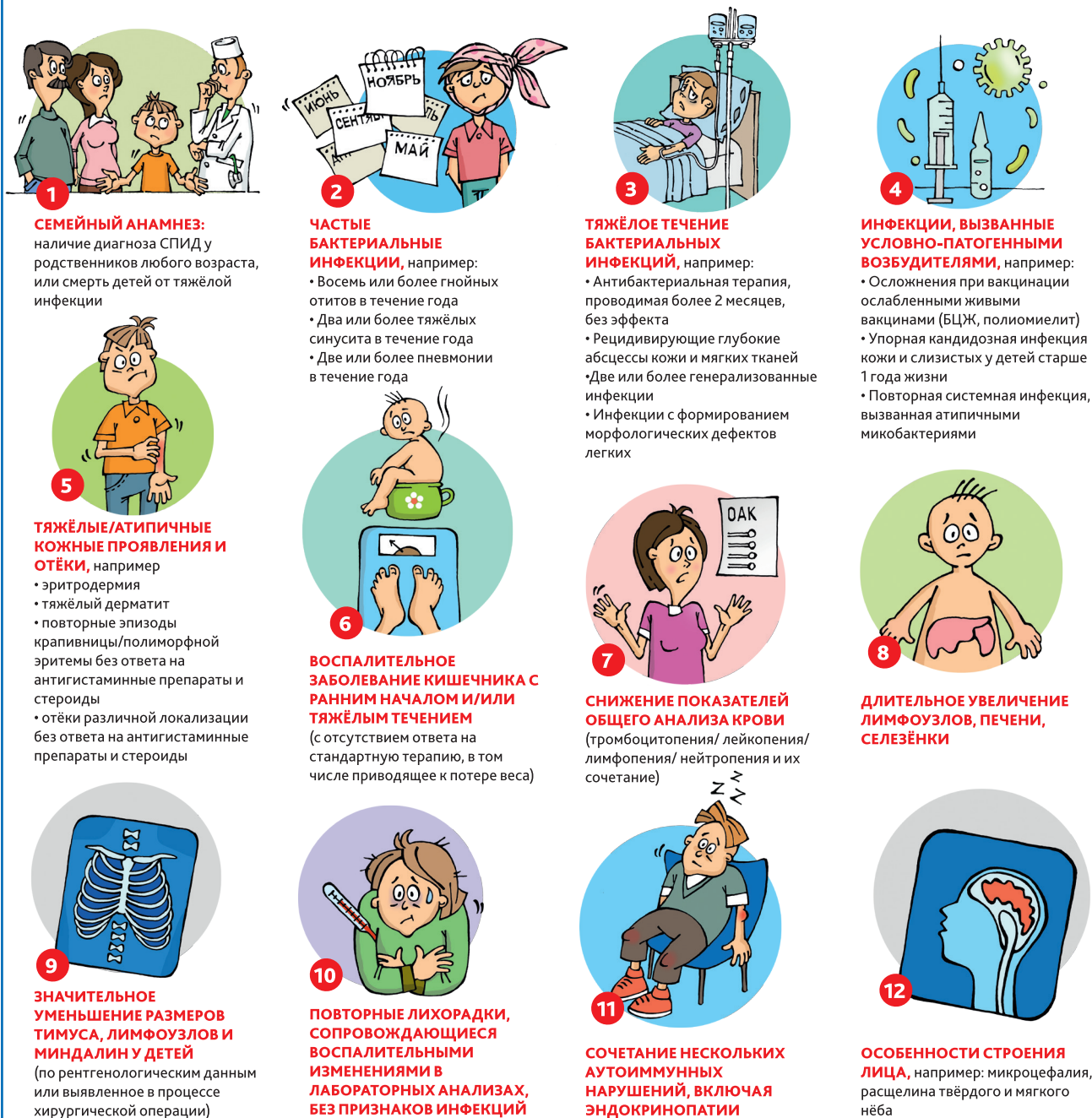


Рис. 1. 12 настораживающих признаков первичных иммунодефицитов (адаптировано из: <https://www.fondpodsolnuh.ru>).

- рецидивирующие глубокие абсцессы кожи и внутренних органов;
- холодные абсцессы;
- необходимость внутривенного введения антибиотиков для лечения острых воспалительных эпизодов;
- повторные вирусные инфекции, вызванные одними и теми же возбудителями (респираторно-синцитиальные вирусы, группа герпес-вирусов с генерализованными поражениями,

включая энцефалит, папилломовирусы, нейссерии и др.);

- инфекции, вызванные непатогенными микобактериями, вакцинными штаммами бактерий и вирусов;

- тяжело и атипично протекающие оппортунистические инфекции;

- хроническая диарея с потерей веса любой этиологии – аутоиммунной, аутовоспалительной, инфекционной и др.;

- нарушения репарации тканей и связанные с этим осложнения медицинских манипуляций;
- стойкие эозинофилии;
- цитопении – нейтропении, лимфопении, тромбоцитопении, анемии, панцитопении;
- отеки без ответа на традиционную терапию (антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, адреномиметики и др.);
- пороки развития и стигмы дизэмбриогенеза;
- изменения размеров и структуры тимуса при УЗИ;
- особенности наследственного анамнеза.

Ввиду отсутствия специфических симптомов Национальная ассоциация экспертов в области первичных иммунодефицитов (НАЭПИД) вместе с Благотворительным Фондом помощи детям и взрослым с нарушениями иммунитета «Подсолнух» разработали приведенный ниже актуальный и лаконичный перечень настоящих признаков, характерных для различных форм ПИД. Фонд «ПОДСОЛНУХ» (официальный сайт: <https://www.fondpodsolnuh.ru>) с 2006 г. занимается системной помощью детям и взрослым с тяжелыми врожденными нарушениями иммунитета, оказывает комплексную поддержку пациентам всех возрастов (рис. 1).

Представленный перечень позволяет сориентировать в нужном направлении не только врачей любой специальности, участвующих в диагностическом поиске, но и самих пациентов и их родителей.

Крайне важен семейный анамнез: следует насторожиться, если у родственников был диагностирован ПИД, или регистрировались случаи смерти детей от тяжелой инфекции.

Важно обращать внимание на частоту и тяжесть бактериальных инфекций у ребенка: более 8 отитов и/или более 2 синуситов и/или более 2 пневмоний в течение года скорее всего будут ассоциированы с ИДС. Безусловно, длительная антибактериальная терапия с сомнительной эффективностью; рецидивирующие глубокие абсцессы кожи; генерализованные инфекции, в т.ч. с формированием дефектов легких; упорная кандидозная инфекция; системная инфекция, вызванная атипичными микобактериями, являются причиной для проведения иммунологического обследования.

Педиатра должны насторожить осложнения при вакцинации живыми вакцинами, тяжелые кожные проявления, например, повторные эпизоды крапивницы без ответа на антигистаминные препараты и глюкокортикоиды.

Следует заподозрить иммунодефицит у детей с несколькими аутоиммунными заболеваниями, тяжелыми воспалительными заболеваниями кишечника, повторными эпизодами лихорадки на фоне воспалительных изменений в лабораторных анализах.

При первичной диагностике, наряду с очевидными нарушениями (тромбоцитопения/лей-

Таблица 1

Заболевания и патологические состояния, связанные со снижением количественных показателей TREC и KREC при проведении неонатального скрининга [9, 12]

Низкие уровни TREC
Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН) Синдром делеции 22q Комбинированный иммунодефицит Атаксия–телеангиэктазия Дефицит DOCK 8 Иммунодефициты с эктодермальной дисплазией Трисомия 21 Трисомия 18 Синдром Кабуки CHARGE синдром Синдром Нунана Синдром Якобсена Синдром Ниймегена Синдром Фринса Иммунокостная дисплазия Шимке Синдром МакКьюсика CLOVES ECC Rac2 дефект Синдром Ренпеннинга TAR синдром Другие цитогенетические нарушения, включая делецию 6p, кольцевую хромосому 14, кольцевую хромосому 17, удвоение хромосомы 17p, микроделецию 14q Вторичные причины: Недоношенность Врожденный порок сердца Хилоторакс Множественные врожденные аномалии Желудочно-кишечные нарушения, включая гастрошизис Транссудация Водянка Неонатальный лейкоз Материнская аутоиммунная болезнь Материнская ВИЧ-инфекция Материнская иммуносупрессия Препараты, принимаемые матерью, включая ритодрин
Низкие уровни KREC
Тяжелый комбинированный иммунодефицит (Т-/В-клеток) Х-сцепленная агаммаглобулинемия (XLA) XLA-подобные расстройства Синдром Ниймегена Материнская иммуносупрессия Препараты, принимаемые матерью, включая ритодрин и другие лекарственные препараты, расслабляющие мускулатуру матки

копения/лимфопения/нейтропения/панцитопения), необходимо учитывать фенотипические проявления: микроцефалия, расщелина твердого и мягкого нёба.

Дополнительной подсказкой может быть как значительное уменьшение размеров лимфоузлов и миндалин, так и длительное увеличение размеров лимфоузлов, печени и селезенки.

2. Неонатальный скрининг на ПИДС (ВОИ)

Неонатальный скрининг – это популяционное медицинское обследование новорожденных, которое проводится в первые дни жизни ребенка (на 1–4-е сутки) и позволяет выявить или

заподозрить серьезные врожденные патологии до начала клинических проявлений.

2.1. Законодательная база

Массовый неонатальный скрининг в РФ проводится с 2006 г. согласно приказу МЗ РФ от 22.03.2006 № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». Он направлен на выявление 5 заболеваний: муковисцидоз, галактоземия, адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз и фенилкетонурия. Все эти наследственно-генетические заболевания встречаются редко, однако их своевременное выявление позволяет избежать необратимых последствий и выбрать правильную тактику лечения. Неонатальный скрининг на 5 нозологий проводится в МО второй группы (медико-генетические консультации субъектов РФ). Их перечень размещен на сайте ФГБНУ «МГНЦ» им. акад. Н.П. Бочкова ([https://med-gen.ru/spetcialistam/medikogeneticheskaja-sluzhba/](https://med-gen.ru/spetzialistam/medikogeneticheskaja-sluzhba/)).

Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» введено понятие расширенный неонатальный скрининг. С 1 января 2023 г. перечень детектируемых нозологий увеличен до 36. В их числе наследственные болезни обмена, спинальная мышечная атрофия и ПИДС (коды МКБ-10 D80–D84). Расширенный неонатальный скрининг проводится в МО третьей А группы (10 межрегиональных центров). В случае выявления положительных результатов неонатального скрининга у ребенка в регионе проводится повторный забор биоматериала и отправляется в медицинское учреждение третьего Б уровня (данным референс-центром является ФГБНУ «МГНЦ» им. акад. Н.П. Бочкова).

Выявленные в рамках скрининга пациенты с ПИДС должны быть отправлены к иммунологу по месту жительства, а, в случае необходимости, дополнительно проконсультированы (в т.ч. с применением телемедицинских технологий) и/или госпитализированы в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева – референс-центр по профилю «Первичные иммунодефициты». Регистр пациентов с ПИДС ведется на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, информация в регистр может быть внесена иммунологом по месту жительства. Необходимость проведения дополнительных генетических обследований (полноэкзомное секвенирование или расширенное клиническое исследование экзона) для пациентов решается в рамках комиссии ФГБНУ «МГНЦ» им. акад. Н.П. Бочкова и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с дальнейшим занесением результатов обследования в регистр.

Важно отметить, что некоторые варианты ВОИ могут быть упущены при проведении анализа TREC, например, дефицит аденозинде-

заминазы (ADA) с поздним началом, синдром голых лимфоцитов из-за отсутствия главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, дефицит зета-ассоциированного белка 70 (ZAP70), дефицит лиганда CD40 и эссенциальный NF-каппа-B, дефицит модулятора. В этих случаях Т-клетки в тимусе развиваются, но их дефект возникает уже после V(D)J-рекомбинации [13].

Экстремальное снижение показателей или полное отсутствие TREC и KREC является следствием дефекта обоих ростков лимфопоэза и диагностическим признаком наиболее тяжелой формы ПИДС – тяжелой комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) (Severe Combined Immunodeficiency – SCID).

В отличие от качественных и полуколичественных показателей, количественные показатели TREC и KREC позволяют выявлять менее тяжелые заболевания и патологические состояния, ассоциированные с дефектами иммунитета (табл. 1). Известно, что некоторые из этих нарушений влияют на нормальное развитие Т-клеток, включая синдром делеции 22q11.2, атаксию–телеангиэктазию, синдром Ниймеген и синдром CHARGE [14]. Различные хромосомные нарушения также влияют на развитие Т-клеток, включая трисомию 21, синдром Якобсена и другие цитогенетические аномалии. Врожденные аномалии, в т.ч. пороки сердца, пороки развития желудочно-кишечного тракта и другие множественные врожденные пороки развития, могут быть связаны с вторичной лимфопенией. Большинство из этих нарушений, за исключением полного синдрома Ди Джорджи и синдрома CHARGE, обычно не приводят к снижению количества Т-клеток настолько низко, чтобы его можно было рассматривать как ТКИН [14–16].

2.2. Пороговые значения (cut-off) для TREC и KREC

В Национальном руководстве по неонатальному скринингу под ред. акад. РАН С.И. Куцева (2023) [17], а также в методических рекомендациях Минздрава РФ (Воронин С.В. и соавт., 2023) [3] пороговые значения TREC и KREC для неонатального скрининга в РФ определены как 100 копий на 10^5 лейкоцитов. При получении отрицательного результата (>100) новорожденный расценивается как условно здоровый и не подлежит наблюдению иммунолога, кроме случаев наличия у негостораживающих признаков ВОИ (рис. 1) [3]. Пациентов, получивших в рамках скрининга результаты ниже указанного значения, направляют на два поочередных этапа подтверждающей диагностики согласно утвержденному протоколу [3, 17].

Пороговые значения, установленные для скрининга, существенно ниже нормальных показателей TREC и KREC для новорожденных [18, 19] позволяют выявить крайне тяжелые и

жизнеугрожающие формы ВОИ, которые требуют экстренной диагностики и лечения:

- ТКИН (тяжелая комбинированная иммунная недостаточность) – Т-В- или Т-В+;
- синдром Ди Джорджи – часть пациентов;
- синдром Ниймеген – часть пациентов;
- агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток;
- КИН с атаксией–телеангиоэктазией (синдром Луи–Бар) – часть пациентов;
- WHIM-синдром – часть пациентов;
- синдром Кабуки – часть пациентов;
- синдром Якобсена – часть пациентов;
- синдром МакКьюсика – часть пациентов;
- другие синдромальные формы ПИД – часть пациентов.

В качестве нижнего референсного значения для здоровых новорожденных детей на территории РФ при исследовании сухих пятен крови установлены следующие показатели [20–25]:

TREC – 450 копий на 10^5 клеток (лейкоцитов);

KREC – 250 копий на 10^5 клеток (лейкоцитов).

Таким образом, новорожденные с количественными показателями TREC и KREC выше «cut-off», установленного в рамках неонатального скрининга (≥ 100 копий на 10^5 клеток), но ниже референсного порога TREC и KREC (< 450 и < 250 копий на 10^5 клеток соответственно) формируют так называемую «серую зону», динамически представляя собой группу риска на ВОИ. Эта когорта детей считается «условно здоровыми» по результатам неонатального скрининга, в то же время имеет высокий риск по ВОИ. Это задерживает своевременную диагностику постнатальных ВОИ после дебюта клинических проявлений, диспансерное наблюдение и лечение больных. Дети «серой зоны» подлежат динамическому наблюдению по месту жительства у педиатров, аллергологов-иммунологов и других специалистов в зависимости от клинических показаний.

3. Организация динамического наблюдения иммунокомпрометированных детей из групп риска («серой зоны») и пациентов с ВОИ

3.1. Организационные вопросы

Для медицинского обеспечения детей «серой зоны» информация о результатах неонатального скрининга ВОИ (количественные показатели TREC и KREC) должна быть представлена в педиатрическую службу по месту жительства. Рутинное наблюдение пациентов из указанных групп осуществляет педиатр по месту жительства. Он обязан:

- 1) проводить регулярные осмотры пациента (1 раз в 4 месяца);
- 2) при необходимости назначать лабораторные исследования, согласно разделу 4 (общий (клинический) анализ крови развернутый, общий анализ мочи, биохимический ана-

лиз крови, исследование маркеров воспаления и уровня общих иммуноглобулинов, диагностика инфекционных заболеваний);

3) оформлять необходимые документы для консультации врачом-иммунологом;

4) направлять пациента на прием к врачу-иммунологу в случае его наличия в МО или организовывать проведение ТМК по системе «врач–врач» с врачом-иммунологом из регионального центра;

5) продолжать динамическое наблюдение и обследование пациента совместно с врачом-иммунологом, согласно рекомендациям, полученным на консультации.

В структуре регионального центра или организации, выполняющей функции динамического наблюдения пациентов из группы риска, должны быть предусмотрены:

- амбулаторно-консультативный прием аллерголога-иммунолога, компетентного в вопросах ведения иммунокомпрометированных детей групп риска, а также в ведении пациентов с ВОИ;

- телемедицинские консультативные приемы по системе «врач–врач» по направлению участкового педиатра или другого курирующего специалиста;

- стационарное отделение аллергологии-иммунологии для детей с возможностью изолированного размещения пациента с подозрением на ВОИ с целью проведения диагностических и лечебных мероприятий;

- клиническая лаборатория с возможностью проведения необходимых лабораторных исследований, в т.ч. иммунологических (см. раздел 4);

- инструментально-диагностическая база (УЗИ тимуса, КТ ОГК, рентгенография ОГК и др.);

- методическая поддержка (разработка и внедрение алгоритмов маршрутизации пациентов, создание региональной медико-правовой базы, региональных приказов), ведение регистра пациентов.

3.2. Алгоритм маршрутизации пациента со сниженными показателями TREC и/или KREC, родившегося после 37-й недели гестации

При получении по результатам неонатального скрининга значений TREC в интервале 100–449 копий на 10^5 лейкоцитов и/или KREC в интервале 100–249 копий на 10^5 лейкоцитов участковому педиатру или другому курирующему специалисту следует:

- 1) организовать динамическое наблюдение за состоянием здоровья пациента и быть настороженным к возможным проявлениям ВОИ;

- 2) в возрасте 4 недель провести повторный тест уровня TREC/KREC в сухих пятнах крови;

- 3) в случае нормализации результатов и отсутствия клинических проявлений ВОИ считать пациента условно здоровым;

4) в случае сохранения сниженных значений уровней TREC и/или KREC направить пациента на консультацию к врачу-иммунологу как можно раньше, но не позднее возраста 8 недель (очно или в рамках ТМК по системе «врач–врач» в региональном центре);

5) в рамках подготовки к консультации провести лабораторные исследования:

- общий (клинический) анализ крови развернутый;
- общий (клинический) анализ мочи;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин общий и его фракции, глюкоза, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ЩФ);
- исследование гуморального иммунитета (общие иммуноглобулины классов М, G, A, E);
- в случае наличия очага инфекции – оценку маркеров воспаления и поиск этиологически значимого патогена (посев, ПЦР);

6) продолжить динамическое наблюдение и обследование пациента совместно с врачом-иммунологом, согласно рекомендациям, полученным на консультации.

Консультация врачом-иммунологом должна быть проведена не позднее возраста 8 недель. В рамках консультации и последующего наблюдения за пациентом врачу-иммунологу следует:

- 1) внимательно изучить всю подготовленную медицинскую документацию и тщательно собрать анамнез;
- 2) провести клиническую оценку состояния пациента, на основании клинико-анамнестических данных предположить или исключить наличие ВОИ;
- 3) с учетом полученных данных и клинической картины состояния пациента при необходимости назначить дополнительное лабораторное обследование в возрасте 8 и 12 недель (повторный тест уровня TREC/KREC, иммунофенотипирование, повторное исследование гуморальных параметров иммунитета (общие иммуноглобулины М, G, A, E) и другие лабораторные тесты, согласно разделу 4 или клиническим рекомендациям (КР) при подозрении конкретной ВОИ);
- 4) с учетом полученных данных и клинической картины состояния пациента, при необходимости назначить дополнительное инструментальное обследование (проведение рентгенографии ОГК и/или КТ, УЗИ для оценки состояния тимуса и других органов лимфатической системы);
- 5) в случае нормализации лабораторных показателей и отсутствия клинических признаков ВОИ считать пациента условно здоровым;
- 6) в случае сохранения отклонения лабораторных результатов от референсных значений и/или наличия клинических признаков ВОИ внести пациента в регистр пациентов с ВОИ и осуществлять дальнейшее динамическое наблюдение

совместно с участковым педиатром или другим курирующим специалистом.

Такой подход к наблюдению пациентов из зоны высокого риска по развитию жизнеугрожающих состояний позволит обеспечить адекватную профилактику инфекций, включая возможное назначение профилактических антибиотиков и антимикотиков, организовать регулярный мониторинг состояния здоровья пациента, включая отслеживание роста, развития и своевременное выявление инфекционных заболеваний, принять решение о вакцинации с учетом иммунного профиля и, в соответствии с национальными рекомендациями, избегая живых вакцин до уточнения диагноза. Также в случае подтверждения диагноза ПИД обеспечить междисциплинарный подход к лечению, включая сотрудничество с иммунологами, инфекционистами, гематологами и другими специалистами.

3.3. Алгоритм маршрутизации пациента со сниженными показателями TREC и/или KREC, родившегося до 37-й недели гестации

Если пациент родился до 37-й недели гестации, снижение уровня TREC ниже 450 копий на 10^5 лейкоцитов и/или KREC ниже 250 копий на 10^5 лейкоцитов требует ретеста для исключения сниженных результатов, связанных с недоношенностью.

В данном случае участковому педиатру или другому курирующему специалисту следует:

- 1) организовать динамическое наблюдение за состоянием здоровья пациента и быть настороженным к возможным проявлениям ВОИ;
- 2) по достижении ребенком 37 недель постконцептуального возраста провести ретест уровня TREC/KREC в сухих пятнах крови;
- 3) в случае нормализации результатов и отсутствия клинических проявлений ВОИ считать пациента условно здоровым;
- 4) в случае сохранения сниженных значений уровней TREC и/или KREC действовать согласно алгоритму в п. 3.2. данных методических рекомендаций.

3.4. Алгоритм маршрутизации пациентов, попавших в отделение реанимации в первый месяц жизни

Вне зависимости от уровня TREC/KREC при рождении пациенту из указанной группы в течение 24 ч от момента попадания в отделение реанимации требуется проведение повторного теста уровня TREC/KREC.

В случае получения результатов TREC выше 450 копий на 10^5 лейкоцитов и KREC выше 250 копий на 10^5 лейкоцитов и отсутствия клинических признаков ВОИ следует считать пациента условно здоровым с точки зрения подозрения на ВОИ.

В случае попадания результатов TREC в интервал 100–449 копий на 10^5 лейкоцитов и/или KREC в интервал 100–249 копий на 10^5

лейкоцитов неонатологу реаниматологу или другому курирующему специалисту следует:

1) быть настороженным в отношении возможных проявлений ВОИ;

2) организовать консультацию пациента врачом-иммунологом (очно или в рамках ТМК по системе «врач–врач» в региональном центре);

3) в рамках подготовки к консультации провести лабораторные исследования:

- общий (клинический) анализ крови развернутый;

- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин общий и его фракции, глюкоза, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ЩФ, СРБ);

- исследование гуморальных параметров иммунитета (общие иммуноглобулины М, G, A, E), повторить исследование TREC/KREC;

- в случае наличия очага инфекции – провести оценку маркеров воспаления и поиск этиологически значимого патогена (посев, ПЦР);

4) совместно с врачом-иммунологом принять решение о тактике ведения такого пациента, провести иммунофенотипирование лимфоцитов.

В случае благоприятного исхода участковый педиатр или другой курирующий специалист должен организовать обследование и динамическое наблюдение за пациентом, согласно п. 3.2. настоящих методических рекомендаций.

4. Лабораторные исследования для уточнения диагноза и динамического наблюдения пациентов указанных групп (см. п. 3)

4.1. Цель лабораторных исследований

В рамках диагностического поиска и динамического наблюдения за указанными пациентами врач аллерголог-иммунолог вправе назначать лабораторные исследования с целью уточнения диагноза и оценки лабораторных показателей в динамике. Частота назначения и выбор необходимых исследований для разных групп пациентов описаны в соответствующих разделах данных методических рекомендаций. При подозрении конкретного диагноза ВОИ лечащий врач должен руководствоваться соответствующими клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи пациентам с предполагаемым диагнозом (в случае их наличия).

4.2. Общий (клинический) анализ крови развернутый (B03.016.003)

Развернутый анализ крови (включая СОЭ и лейкоцитарную формулу) позволяет оценить количественные и качественные характеристики форменных элементов крови – эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, включая популяции лейкоцитов. На основании полученных данных можно судить об адекватности гемопоэза в красном костном мозге (ККМ) и степени зрелости клеток, попавших из ККМ в кровоток.

Отклонения от референсных значений могут также говорить о развитии воспалительного и/или инфекционного процесса (в т.ч. косвенно указывать на его этиологию) и свидетельствовать о наличии других патологических процессов.

Изменения в общем анализе крови, на которые нужно обратить особое внимание:

- лимфопения ($<2,5 \times 10^9/\text{л}$ или <2500 лейкоцитов в 1 мкл крови) может свидетельствовать о ВОИ, так как при лабораторном обследовании во многих случаях ВОИ выявляется лимфопения (1000 лимфоцитов в 1 мкл крови и менее); однако нормальное число лимфоцитов не исключает диагноз ВОИ и может являться результатом трансплацентарной передачи лимфоцитов от матери, экспансии NK и В-лимфоцитов;

- нейтропения ($<2 \times 10^9/\text{л}$ или <2000 нейтрофилов в 1 мкл крови);

- эозинофилия ($>0,7 \times 10^9/\text{л}$ или >700 эозинофилов в 1 мкл крови) может сопровождать нейтропению, гиперпродукцию IgE, аутоиммунные процессы и встречаться при многих нозологических синдромах ПИД;

- панцитопения как крайний вариант проявлений цитопении, наблюдаемый при агранулоцитозе;

- повышение СОЭ является неспецифическим признаком воспаления, который может свидетельствовать о развитии инфекционного, аутоиммунного, аутовоспалительного или онкологического процесса.

4.3. Общий (клинический) анализ мочи (B03.016.006)

Общий анализ мочи необходим для оценки возможной потери белка, что может влиять на показатели гуморального иммунитета, а также для оценки функции почек и исключения инфекционного процесса мочевыделительных путей.

4.4. Биохимический анализ крови

Биохимический анализ крови необходим для оценки работы внутренних органов, а также исследования уровня белкового обмена для исключения белково-энергетической недостаточности и связанного с ней снижения значений гуморальных параметров иммунитета:

- A09.05.010 Исследование уровня общего белка в крови;

- A09.05.011 Исследование уровня альбумина в крови;

- A09.05.014 Определение соотношения белковых фракций методом электрофореза;

- A09.05.017 Исследование уровня мочевины в крови;

- A09.05.020 Исследование уровня креатинина в крови;

- A09.05.021 Исследование уровня общего билирубина в крови;

- A09.05.022 Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови;

- А09.05.023 Исследование уровня глюкозы в крови;

- А09.05.039 Определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови;

- А09.05.041 Определение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) в крови;

- А09.05.042 Определение активности аламинаминотрансферазы (АЛТ) в крови;

- А09.05.046 Определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови.

4.5. Маркеры воспаления

Оценка маркеров воспаления проводится для выявления инфекционного и воспалительного процесса (в т.ч. без выраженных клинических проявлений):

- А09.05.009 С-реактивный белок (СРБ) – его повышение связано с любой воспалительной реакцией (в т.ч. в результате развития инфекции, аутоиммунной патологии или любого поражения тканей), так как он является белком острой фазы воспаления;

- А09.05.009 Прокальцитонин – маркер воспаления (преимущественно бактериальной природы).

4.6. Определение уровня сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA, IgE

Оценка уровня сывороточных иммуноглобулинов может выявить снижение уровня гуморальных параметров иммунитета:

- А09.05.054.001 Исследование уровня общего иммуноглобулина Е в крови;

- А09.05.054.002 Исследование уровня общего иммуноглобулина А в крови;

- А09.05.054.003 Исследование уровня общего иммуноглобулина М в крови;

- А09.05.054.004 Исследование уровня общего иммуноглобулина G в крови.

Снижение возрастных значений уровня иммуноглобулинов должно быть подтверждено двукратно [26].

При определении уровня сывороточных иммуноглобулинов важно учитывать низкие возрастные нормы у детей первого года жизни. Оценка уровня иммуноглобулинов нередко является малоинформативной в постановке диагноза ТКИН, однако для других форм ВОИ, а также в рамках динамической оценки показателей антительного иммунного ответа у иммунокомпрометированных пациентов данный вариант лабораторного исследования является показательным.

Не стоит забывать также, что высокие уровни IgG в первые месяцы жизни обусловлены персистенцией материнского иммуноглобулина, полученного трансплацентарно, и могут иметь место у младенцев.

4.7. Количественное определение уровня TREC/KREC в сухих пятнах крови

На данный момент исследование уровня TREC/KREC не внесено в актуальную версию Номенклатуры медицинских услуг, поэтому не имеет соответствующего кода. Однако данный

тест несомненно является одним из ключевых способов диагностики и динамического наблюдения для пациентов с подозрением на ВОИ. Результаты количественного определения уровня TREC/KREC методом ПЦР в реальном времени необходимо интерпретировать согласно референсным значениям из инструкции производителя к применяемому набору реагентов.

4.8. Иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основные) (А12.30.012.005) [27]

Исследование позволяет выявить основные субпопуляции лимфоцитов и оценить изменения в клеточном звене иммунитета. В результате лабораторного исследования врач должен получить информацию об относительных и абсолютных значениях таких субпопуляций лимфоцитов, как:

- Т-лимфоциты CD3+ (в т.ч. Т-хелперы CD3+CD4+, Т-цитотоксические лимфоциты CD3+CD8+ и наивные Т-лимфоциты CD3+CD4+CD45R0-CD45RA+);

- В-лимфоциты (CD19+);

- NK- и NKT-лимфоциты (CD3-CD16+CD56+ и CD3+CD16+CD56+);

- активированные лимфоциты (CD3-HLA-DR+ и CD3+HLA-DR+).

При наличии возможности целесообразно проводить оценку таких субпопуляций лимфоцитов, как [28]:

- В-лимфоциты наивные (CD19+CD27-IgD+);

- В-лимфоциты памяти непереключенные (CD19+CD27+IgD+);

- В-лимфоциты памяти переключенные (CD19+CD27+IgD-);

- В-лимфоциты незрелые (CD19+CD21low);

- В-лимфоциты транзиторные (CD19+IgMhiCD38hi);

- плазмобласты (CD19+IgM-CD38hi);

- Т-лимфоциты памяти (CD3+CD4+CD45R0+CD45RA-);

- Т-регуляторные лимфоциты (CD4+CD25+CD127-) и др.

4.9. Бактериологические посевы биоматериала с определением чувствительности к антибактериальным препаратам

Посевы биоматериала на аэробные, факультативно-анаэробные, анаэробные микроорганизмы, а также грибы с определением чувствительности выделенных штаммов к антимикробным препаратам со слизистых оболочек и из очагов инфекции (включая посев крови и мочи при соответствующей симптоматике), а также посевы кала, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, ликвора и биопсийного материала необходимо проводить всегда при наличии инфекционных очагов для выявления возбудителя и определения его чувствительности к антимикробным препаратам (так как в случае ВОИ очень высока вероятность развития хро-

нических или рецидивирующих инфекций, а также инфекций с крайне тяжелым течением и резистентностью к назначенному лечению). Рекомендуется описывать не только фенотипические признаки резистентности к антимикробным препаратам, но и исследовать механизмы формирования резистентности, в т.ч. с помощью ПЦР-тестов на гены резистентности (например, для выявления генов *KPC*, *OXA*, *vanA*, *vanB*, *MRSA*, *VIM*, *IMP* и *NDM*).

4.10. Лабораторная диагностика вирусных инфекций

В случае подозрения на присоединение вирусной инфекции (например, инфекции, вызванной одним из герпес-вирусов) необходимо проводить ПЦР-диагностику или серологическую диагностику вирусных инфекций. Следует учесть, что пациентам с подозрением на ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител для диагностики вирусных и других инфекций методом выбора является ПЦР-PB, так как серологические методы диагностики не информативны в данной группе пациентов [29].

4.11. Другие лабораторные исследования

При наличии возможности и клинической необходимости можно проводить и другие, не указанные в данном разделе, иммунологические исследования:

- исследование уровня компонентов комплемента и его фракций в крови;
- исследование уровня поствакцинальных антител;
- исследование фагоцитарной активности и реакции кислородного взрыва;
- исследование митогенного ответа;
- исследование экспрессии отдельных белков (SAP/XIAP, WASP, BTK, CD40 и CD40L, FOXP3 и др.);
- исследование экспрессии внутриклеточных цитокинов и их уровня в биологических жидкостях;
- другие специфические иммунологические тесты.

Кроме того, в случае выявления сопутствующих патологий лабораторные исследования необходимо проводить согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи по сопутствующим нозологиям (например, аутоиммунным заболеваниям).

4.12. Генетические исследования

При необходимости подтвердить генетический механизм выявленного ВОИ после консультации с врачом-генетиком могут быть назначены специальные генетические исследования в профильных генетических лабораториях.

5. Вакцинация пациентов со сниженными показателями TREC/KREC по результатам расширенного неонатального скрининга

Пациенты со сниженными показателями TREC и KREC имеют высокий риск наличия

ВОИ. В этой связи вакцинация данной категории детей должна проводиться с учетом следующих принципов [30]:

1) иммунологическая оценка: перед вакцинацией необходимо провести детальное иммунологическое обследование для определения типа и степени иммунодефицита;

2) живые вакцины: избегать применения живых аттенуированных вакцин, таких как БЦЖ, вакцина против кори, паротита и краснухи (КПК), вакцина против ветряной оспы, до уточнения диагноза и оценки функции иммунной системы;

3) инаktivированные вакцины: инаktivированные вакцины, включая вакцины против дифтерии, столбняка, коклюша (АКДС или АДС), полиомиелита (ИПВ), гемофильной инфекции типа b (Hib), пневмококковой и менингококковой инфекции, гепатита В, могут быть использованы, согласно национальным рекомендациям и индивидуальным иммунологическим особенностям пациента;

4) мониторинг и оценка ответа на вакцинацию: после вакцинации для подтверждения эффективности вакцинации следует провести оценку иммунного ответа, включая измерение уровня специфических антител;

5) индивидуальный план вакцинации: разработать индивидуальный план вакцинации на основе текущего состояния иммунной системы пациента и в сотрудничестве с иммунологом;

6) профилактика инфекций: обеспечить адекватную профилактику инфекций, при необходимости включая антибактериальную и антимикотическую профилактику;

7) консультация иммунолога: в случае необходимости привлечь специалиста в области иммунологии для консультации и совместного планирования вакцинации.

6. Болезни периода новорожденности, ассоциированные с ИДС

Заболевания раннего неонатального периода обусловлены прежде всего расстройствами, возникшими внутриутробно или в процессе родов.

Указанные нарушения течения гестационного процесса протекают с различной степенью выраженности перинатальной гипоксии. Следствием этого является развитие тимуса плода в условиях хронического кислородного голодания и его морфофункциональная незрелость к моменту рождения, которые играют важную роль в устойчивости организма ребенка к инфекции и другим заболеваниям, способствуя нарушениям адаптации к внеутробному существованию [31].

В первые дни жизни возникают гнойно-септические заболевания, пиодермия, бактериальные и вирусные поражения дыхательных путей и кишечника. Легкость инфицирования объясняется особенностями иммунной системы, характерными для этого периода.

В позднем неонатальном периоде также могут выявляться заболевания, связанные с патологией внутриутробного и раннего неонатального периодов, перечисленные выше: вялотекущие внутриутробные и приобретенные инфекции, в т.ч. пупочный сепсис, перинатальное поражение ЦНС гипоксически-травматического генеза [32].

6.1. Становление иммунной системы у детей в условиях внутриутробного развития и в периоде новорожденности

Иммунная система, выполняя роль регулятора клеточного гомеостаза ребенка, наряду с ЦНС и эндокринной системой участвует в поддержании и сохранении постоянства внутренней среды организма ребенка и установлении оптимального баланса во взаимоотношениях с окружающей средой. Иммунологические механизмы участвуют в патогенезе основных заболеваний перинатального периода. Вместе с тем адекватное функционирование системы мать–плацента–плод определяется в т.ч. иммунологическими взаимоотношениями между ними. В этой связи большое значение имеют особенности формирования иммунной системы плода в зависимости от характера течения гестационного процесса. Она формируется под воздействием материнского химеризма (обмена клеточной иммунной системы матери), интраплацентарным пассажем иммуноглобулинов и цитокинов, факторов роста, воздействием микробиома и инфекций матери.

У плода фагоциты, присутствующие на стадии развития желточного мешка, играют важную роль в развитии воспалительной реакции, которая борется с бактериальной и грибковой инфекцией. Гранулоциты могут быть выявлены на 2-м месяце беременности, и моноциты могут быть обнаружены на 4-м месяце. Уровень их функций возрастает с увеличением гестационного возраста, но при рождении все еще остается низким. Иммунный ответ обеспечивают врожденные факторы, в т.ч. иммунные клетки, в большей степени нейтрофильное звено.

При рождении ультраструктуры нейтрофилов нормальные, но у большинства новорожденных хемотаксис нейтрофилов и моноцитов снижается из-за низкой функциональной активности и адгезии клеток к поверхности. Эти функциональные дефициты нейтрофилов сохраняются у недоношенных новорожденных.

Клетки врожденного иммунитета – натуральные киллеры или НК-клетки появляются в печени плода через 5 недель с начала гестации и к 6-й неделе составляют от 5% до 8% клеток печени. К 18-й неделе гестации их доля возрастает до 15–25%. Они обладают способностью к антителоопосредованной клеточной цитотоксичности. Более низкая функциональная активность НК-клеток новорожденных по сравнению со взрослыми объясняет причину повышенной восприимчивости первых к ряду инфекций, таких как герпетическая инфекция.

Адаптивный иммунитет формируется во II триместре беременности. Клеточная иммунная система начинает функционировать в соответствии с формированием тимуса и пейеровых бляшек кишечника.

В-клетки плода способны синтезировать небольшие количества иммуноглобулинов, а защиту от микробных возбудителей обеспечивает пассивное приобретение материнских иммуноглобулинов, циркулирующих в течение нескольких месяцев. Гуморальный иммунитет начинается развиваться примерно тогда же, когда и клеточный. Пре-В-клетки появляются в печени плода после 8 недель от начала гестации. Зрелые В-клетки, экспрессирующие поверхностные иммуноглобулины, появляются к 10-й неделе гестации и уже на 18-й неделе абсолютное число циркулирующих и селезеночных В-клеток приближается к взрослому уровню. В норме продукция иммуноглобулинов плода незначительна, а недостаточность гуморального иммунитета связана с функционированием Т-регуляторных лимфоцитов.

Предшественники Т-лимфоцитов были обнаружены в желточном мешке, печени и мезенхимальной ткани грудной клетки 8-недельного эмбриона человека. Примерно к 14-й неделе беременности начинает функционировать тимус, в котором накапливаются стволовые гемопоэтические клетки для развития лимфоцитов. Кроме того, на 14-й неделе гестации Т-клетки присутствуют в эмбриональной печени и селезенке, что указывает на формирование к этому возрасту зрелых Т-клеток во вторичных периферических лимфоидных органах. Тимус наиболее активен во II и III триместре беременности и в ранний постнатальный период. Он быстро растет во внутриутробном периоде и хорошо заметен на рентгенографии грудной клетки у здоровых новорожденных, достигая наибольшего размера в возрасте 10 лет, и затем подвергается постепенной инволюции в течение многих лет.

Количество Т-клеток в крови плода постепенно увеличивается в течение II триместра гестации и достигает почти нормального уровня на 30–32-й неделе беременности. При рождении младенцы имеют относительный Т-лимфоцитоз по сравнению со взрослыми. Тем не менее Т-клетки новорожденных не работают так эффективно, как взрослые Т-лимфоциты. Например, Т-клетки новорожденных не могут адекватно реагировать на антигены и вырабатывать цитокины [32].

6.2. Функционирование иммунной системы в неонатальном периоде

Иммунная функция плода развивается на протяжении всей беременности, таким образом, незрелость иммунной системы наиболее выражена у недоношенных детей, родившихся на более ранних сроках беременности.

Большинство иммунных механизмов не полностью функционируют даже у доношенных детей.

Абсолютный и относительный лимфоцитоз вплоть до пубертатного периода отражает физиологический процесс «обучения» клонов В-клеток распознаванию чужеродных антигенов. Завершение этого процесса к 5–7 годам ведет к изменению формулы крови, в которой нейтрофилы начинают доминировать, а лимфоциты в основном несут иммунную память.

Период новорожденности является первым критическим периодом, когда определяются функциональный дисбаланс Т-лимфоцитов, расхождение фенотипов и функции этих клеток, в свою очередь, В-клетки несут на своей поверхности маркеры, ограниченно способные к синтезу иммуноглобулинов, в основном IgM. Содержание в крови новорожденных детей Т-лимфоцитов не отличается существенно (или несколько снижено) от содержания этих клеток в крови взрослых людей. В целом, клеточный иммунитет к рождению сформирован достаточно, имеет высокий процент Т-клеток, но функциональная активность этих клеток, особенно по отношению к микробным антигенам, становится достаточной лишь к 6–12 месяцам жизни.

Для наилучшего понимания патологических процессов с вовлечением иммунного механизма их следует условно разделить на две основные группы – иммунозависимые и иммуноассоциированные. При иммунозависимых состояниях (первичных и вторичных иммунодефицитах, злокачественных, лимфопролиферативных, аллергических, аутоиммунных и иммунокомплексных заболеваниях) изменения лимфоидной системы являются ведущими и требуют назначения основного корригирующего, заместительного, стимулирующего или супрессирующего лечения. При иммуноассоциированных процессах (инфекционных, воспалительных, метаболических, дистрофических и др.) изменения иммунного статуса выполняют важную, но чаще всего вспомогательную роль, а соответствующая терапия является дополнительной. В случае генетически обусловленных дефектов иммунной системы изменения могут быть неявными, без купирования которых лечение будет неэффективным [31].

6.3. Группы риска по развитию инфекционных осложнений

В России на протяжении многих лет выстраивалась система педиатрических лечебно-профилактических учреждений, в которых происходило наблюдение за детьми с самого рождения. В результате динамического наблюдения и оценки показателей и факторов, предшествующих развитию тех или иных заболеваний, были сформированы так называемые «группы риска детей периода новорожденности». Группа риска означает более высокую, чем

у других, вероятность развития какого-либо заболевания у ребенка.

Согласно действующим методическим рекомендациям [33] выделяют несколько групп риска.

К группе высокого риска можно отнести:

- новорожденных детей, перенесших внутриутробно или сразу после рождения какое-либо заболевание, патологическое состояние (дети с внутриутробным инфицированием, после асфиксии, родовой травмы, ГБН);
- недоношенных детей;
- переношенных детей;
- детей от многоплодной беременности;
- детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом [34].

К группе повышенного риска можно отнести детей, не имеющих после рождения явной клинической картины заболевания, но с неблагоприятными факторами в биологическом и генеалогическом анамнезе. К таким факторам относятся:

- профессиональные вредности и алкоголизм родителей;
- экстрагенитальные заболевания матери;
- возраст матери старше 30 лет к моменту рождения ребенка;
- патология беременности: токсикозы, угрозы прерывания, кровотечения, инфекции;
- перинатальная патология: затяжные/стремительные роды, длительный безводный промежуток, оперативные вмешательства и др.;
- наличие в родословной родственников с генетическими заболеваниями, аллергической патологией, метаболическими нефропатиями, эндокринными заболеваниями, поражениями костной системы, нервными и психическими болезнями, онкологической патологией, ИДС и др. [34].

Распределение детей по группам риска позволяет обратить внимание педиатра на эту повышенную вероятность и, если возможно, не допустить развития болезни или выявить патологию как можно раньше и своевременно начать лечение.

Недоношенные новорожденные, как описывалось выше, относятся к группе высокого риска по развитию инфекционных осложнений. Эти осложнения обусловлены незрелостью иммунного ответа. Сепсис и/или менингит примерно в 4 раза чаще возникают у недоношенных детей и развиваются у почти 25% новорожденных с очень низкой массой тела при рождении, являются следствием длительной установки внутрисосудистых катетеров и эндотрахеальных трубок, наличия участков разрушения кожных покровов и снижением или нарушений функции Т- и В-клеток, заметного снижения уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови в связи с течением основного заболевания или с возрастом новорожденного недоношенного ребенка [35].

Таблица 3

Признаки ИДС

Инфекционные признаки
1. Необычно частые инфекции 2. Необычная тяжесть инфекций 3. Необычная продолжительность инфекций 4. Необычные осложнения 5. Необычные возбудители
Неинфекционные признаки
1. Преждевременная потеря зубов 2. Необъяснимые бронхоэктазы 3. Плохое заживление ран 4. Хроническая диарея или мальабсорбция 5. Аутоиммунные заболевания 6. Гематологические расстройства 7. Плохое самочувствие («failure to thrive»)

6.4. Дети, рожденные от переносимой беременности

Переносимыми принято считать детей, рожденных на сроке свыше 42 недель беременности. Перенашивание беременности возникает в связи с различными патологиями со стороны матери (ожирение, гормональные нарушения, иммунологические расстройства в организме матери), а также со стороны плода (гипоплазия надпочечников, врожденная гиперплазия надпочечников). При переносимой беременности нередко развивается фетоплацентарная недостаточность с формированием задержки внутриутробного развития плода (дегенерация плаценты с развитием внутриутробной гипоксии плода), асфиксией (с меконием и без него) и внутриутробной инфекцией, что способствует увеличению перинатальной смертности [36].

6.5. Дети, рожденные от многоплодной беременности

Частота многоплодных беременностей в настоящее время возрастает в связи с распространением экстракорпоральных протоколов репродуктивной помощи. При многоплодной беременности более чем у половины женщин происходит задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР): в 67% случаев в связи с диссоциированным развитием плодов (гипотрофия обоих плодов либо физиологическое развитие одного из плодов с гипотрофией другого), в 2,2% – фетоплацентарный трансфузионный синдром (формирование выраженных гемодинамических расстройств в результате феномена «обкрадывания» – с развитием ЗВУР и маловодия у одного плода, у другого – многоводие и универсальный отек, выпоты в плевральную полость, перикард). Не менее важна проблема низкой массы тела при рождении и недоношенность (при беременности двойней – 33–85%, тройней – до 100%) [34].

6.6. Дети, рожденные от матерей с сахарным диабетом

В основе диабетической фетопатии и эмбриофетопатии лежит дезорганизация гормонального статуса плода с формированием хронической гипоксии. Нарушается развитие внутренних органов (увеличение их относительно нормальных размеров с параллельной ферментативной незрелостью этих органов), нарушается синтез сурфактанта за счет блокирующего действия кортизола, также возможно развитие микроангиопатий с формированием ЗВУР [34].

7. Болезни детей и подростков, ассоциированные с иммунодефицитом (в т.ч. ранее не диагностированным)

Выделяют врожденные (первичные или генетически детерминированные ИДС) и приобретенные (вторичные ИДС или вторичная иммунная недостаточность – ВИН) дисфункции иммунной системы (ИС).

ВИН характеризуется расстройством функционирования ИС, обусловленным нарушением процессов дифференцировки, пролиферации и адаптации клеток ИС, не связанных с генетическими дефектами. ВИН развивается на фоне ранее нормально функционирующей ИС и может появляться в любом возрасте. В практическом здравоохранении ВИН представляет большую медико-социальную проблему. Это обусловлено тем, что ВИН составляет чисто клиническое понятие, и такой диагноз в МКБ не существует (кроме СПИДа).

У части детей разного возраста на фоне имеющейся тяжелой соматической патологии (сахарный диабет, аутоиммунные, онкологические и другие заболевания) имеется предрасположенность к развитию ИДС со снижением толерантности к инфекциям вследствие как самого течения заболевания, так и на фоне терапии. Дисфункции ИС у этой категории пациентов, в частности ВИН, являются наиболее частой причиной формирования более тяжелого клинического течения и ухудшения прогноза основного заболевания [37].

К наиболее частым состояниям, которые могут сопровождать как врожденную, так и приобретенную форму иммунодефицита и требуют обязательного иммунологического обследования относятся:

- генерализованные инфекции (сепсис);
- гнойные менингиты;
- бронхиты и пневмонии с частыми рецидивами в анамнезе в сочетании с заболеваниями ЛОР-органов (гнойные синуситы, отиты, лимфадениты), торпидные к стандартной терапии;
- бронхоэктатическая болезнь;
- хронические бактериальные инфекции кожи и подкожной клетчатки (пиодермия, фурункулез, абсцессы, флегмоны, септические гранулемы);
- хронические грибковые поражения кожи и слизистых оболочек, кандидоз, паразитарные заболевания;
- рецидивирующие афтозные стоматиты в сочетании с частыми ОРВИ;

Приобретенные (вторичные) иммунодефициты [39]

Этиологический фактор	Условия возникновения	Основной иммунный дефект
Заболевания обмена веществ	Сахарный диабет, почечная недостаточность, цирроз печени, синдром Иценко–Кушинга	Снижение активности показателей теста трансформации лимфоцитов, нарушение хемотаксиса и способности нейтрализации бактерий
Нарушение питания	Квашиоркор	Лимфопения, снижение количества Т-клеток, гиперчувствительности замедленного типа, положительной реакции Т-клеток на митоген, нарушение способности нейтрализации бактерий, снижение количества С3 компонента комплемента и уровня секреторного IgA (см. главу 4)
Инфекционные заболевания	Вирусные: ВИЧ-инфекция, корь, вирусные гепатиты В, ЦМВ, краснуха Бактериальные: туберкулез, лепра	Снижение функциональной активности Т-клеток (см. гл. 4.8)
Поднаркозные хирургические вмешательства	Обширные хирургические вмешательства	Снижение функциональной активности Т-клеток и выработки антител
Недоношенность	Недоношенные новорожденные	Лимфопения, снижение количества Т-клеток и активности показателей теста трансформации лимфоцитов, нарушение хемотаксиса и способности нейтрализации бактерий, снижение уровня IgM и IgA, нарушения в системе комплемента (см. главу 4)
Онкологические заболевания	Лимфопения, лейкоз	Лимфопения, снижение количества Т-клеток и активности показателей теста трансформации лимфоцитов, нарушение хемотаксиса и способности нейтрализации бактерий Вариабельные показатели уровня иммуноглобулинов и системы комплемента Снижение выработки поствакцинального иммунитета (см. главу 4)
Генетические дефекты	Синдром Дауна	Лимфопения, снижение количества Т-клеток и активности показателей теста трансформации лимфоцитов, гипогаммаглобулинемия (см. главу 4)
	Серповидно-клеточная анемия	Снижение выработки антител при первичном и вторичном иммунном ответе (см. главу 4)
Аутоиммунные заболевания	Ревматоидный артрит, системная красная волчанка	Лимфопения, снижение количества Т-клеток и активности показателей теста трансформации лимфоцитов
Синтропные заболевания (наиболее частые синтропии)		
Аутоиммунная синтропия	Сахарный диабет 1 типа, хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), целиакия	Комбинированные дефекты
Атопическая синтропия	Бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит	Комбинированные дефекты
Иммуносупрессивная терапия	Иммуносупрессивная терапия кортикостероидами	Лимфопения, транзитное снижение количества Т-клеток и активности показателей теста трансформации лимфоцитов, нарушение хемотаксиса и способности нейтрализации бактерий, снижение уровня иммуноглобулинов (см. главу 4)
	Цитотоксическая терапия	Снижение количества и функциональной активности Т- и В-клеток, нейтропения
	Циклоспорин	Снижение количества и функциональной активности Т- и В-клеток (см. главу 4)
	Лучевая терапия	Снижение количества и функциональной активности Т- и В-клеток (см. главу 4)
	Фенитоин	Снижение количества IgA и активности клеточного иммунитета (см. главу 4)

- рецидивирующая герпес-вирусная инфекция различной локализации;
- гастроэнтеропатия с хронической диареей неясной этиологии, дисбактериоз кишечника;

- лимфаденопатия, повторный лимфаденит;
- длительный субфебрилитет [38].

Если под наблюдением педиатра находится пациент с перечисленными выше патологиями,



Рис. 2. Алгоритм диагностики ИДС.

то предположение о возможной ВИН основывается на результатах анализа комплексного обследования, включающего: подробный сбор анамнеза жизни, анализ истории болезни, оценку клинических проявлений заболевания, результатов клинико-лабораторного и иммунологического обследования.

На первом этапе практическому врачу при выявлении инфекционных и/или неинфекционных признаков характерных для вторичных иммунодефицитов (табл. 3) для лабораторной диагностики рекомендовано использовать простые, доступные для любого медицинского учреждения, но в то же время информативные методы, например гемограмма (в которой, в частности, можно выявить снижение содержания форменных элементов периферической крови и др.), определение уровня сывороточных иммуноглобулинов (снижение содержания IgA, IgM, IgG в сыворотке) и др. (рис. 2). Поскольку повышенная инфекционная заболеваемость характерна и для ПИДС, и для ВИН, пациентам с признаками ИДС рекомендуется консультация врача аллерголога-иммунолога, который определит необходимость исследования ИС, какие конкретно показатели следует исследовать (показатели фагоцитоза, уровень Ig в сыворотке, интерферон (ИФН), система ком-

племента и др.) и назначит адекватные методы лечения.

Лабораторная диагностика состояния иммунитета пациентов с использованием ПЦР в режиме реального времени на основе определения уровней TREC и KREC обладает высокой специфичностью и чувствительностью. Результаты испытаний свидетельствуют о возможности эффективного использования мультиплексной ПЦР-диагностики как для комплексного первичного тестирования/скрининга новорожденных, так и для оценки состояния иммунитета в целях выявления взрослых больных с ПИД и в рамках диагностики пациентов с вторичными иммунодефицитами, например, с инфекцией ВИЧ.

Снижение TREC и KREC ниже возрастных значений может быть проявлением приобретенных или стертых форм первичных и вторичных иммунодефицитов в любом возрасте. Часто причиной этого являются онкологические, гематологические, аутоиммунные заболевания, терапия иммуносупрессивными препаратами, инфицирование ВИЧ. Нередко снижение TREC и KREC обнаруживается у пациентов с вариабельными иммунодефицитами и у часто болеющих детей. Также восстановление количества TREC и KREC отражает эффективность репарации иммунной системы после перечисленных

состояний, а также после перенесенной трансплантации костного мозга [40, 41].

8. Лекарственно-индуцированная нейтропения и агранулоцитоз

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Приобретенные нейтропении» [42] нейтропения представляет собой состояние, сопровождающееся снижением абсолютно-го количества нейтрофилов (АКН) (палочко-ядерных и сегментоядерных) в периферической крови $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ у детей до 1 года и $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ у детей старше 1 года и взрослых. Нейтропения зачастую сопровождается неуправляемой инфекцией. С нейтропенией также тесно связано понятие агранулоцитоза – крайне тяжелой формы нейтропении со снижением уровня нейтрофилов в периферической крови $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, фактически являющейся маркером сепсиса, протекающего с некробиозом тканей и эндотоксемией, часто завершающегося полиглангулярной недостаточностью и шоком.

Среди нейтропений выделяют врожденную (генетически детерминированную), приобретенную и хроническую доброкачественную нейтропению детского возраста.

Лекарственно-индуцированная нейтропения относится к приобретенным состояниям с потенциально высоким риском для здоровья [43–45]. Она чаще всего возникает на фоне применения противоопухолевых лекарственных средств (ЛС), хотя возможна реализация лекарственно-индуцированной нейтропении на фоне приема и других широко используемых в педиатрической практике лекарственных препаратов. Если применение препарата вызывает резкое снижение АКН до уровня $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, то такое явление называется лекарственно-индуцированным агранулоцитозом. Важно также разграничить агранулоцитоз вследствие полихимиотерапии и агранулоцитоз, вызываемый применением других ЛС. Первое состояние представляет собой прогнозируемую нежелательную реакцию, тогда как второе является плохо прогнозируемым осложнением фармакотерапии.

В 1922 г. врач Вернер Шульц сообщил в Берлинском обществе внутренних болезней о нескольких случаях гангренозных процессов в области полости рта и глотки с выраженным снижением общего числа лейкоцитов, поражающих почти исключительно гранулоциты, и летальным исходом после непродолжительной лихорадочной болезни [46]. Он дал этому состоянию название «агранулоцитоз». С тех пор в мировой литературе появились многочисленные публикации на эту тему. В этом отношении агранулоцитоз демонстрирует типичные клинические особенности, которые можно использовать для диагностики этого состояния. Обычно оно проявляется как тяжелая форма

нейтропении с количеством нейтрофилов $<500/\text{мкл}$ крови. Однако гематологи часто считают «истинным» агранулоцитозом только количество нейтрофилов $<100/\text{мкл}$ крови ($<0,1 \times 10^9/\text{л}$) только в сочетании с лихорадкой или признаками сепсиса [47]. Последние состояния чаще встречаются у госпитализированных пациентов. Существует высокий риск тяжелых инфекций, а также риск сепсиса с септическим шоком на фоне нейтропении и агранулоцитоза. В редких случаях может возникнуть апластическая анемия с панцитопенией, снижением количества всех клеток крови. Общий риск заражения уже повышен даже при менее выраженном снижении или дефиците нейтрофилов. Обычно агранулоцитоз протекает бессимптомно до начала инфекции. Усталость, лихорадка, озноб, а также боли в мышцах и суставах часто являются начальными симптомами заболевания, эти симптомы обычно воспринимаются как гриппоподобная инфекция. Типичная триада симптомов при агранулоцитозе характеризуется: 1) лихорадкой, которая часто является единственным симптомом, 2) болью в горле и связанным с ней затруднением глотания и 3) воспалительными поражениями слизистой оболочки, например, афтами [48]. Нередко число нейтрофилов увеличивается до возникновения агранулоцитоза. Это можно объяснить тем, что инициирующая инфекция вызывает высвобождение гранулоцитов, которые все еще хранятся в костном мозге. Чем раньше распознан агранулоцитоз, тем благоприятнее его прогноз. Случаи с летальным исходом обычно ассоциированы с поздней диагностикой и отсутствием оптимальной терапии.

Основные триггеры нейтропении и агранулоцитоза – дозозависимые или идиосинкразические реакции на лекарства. Существуют две различные клинические ситуации, связанные с риском реализации агранулоцитоза: короткие курсы приема лекарственных препаратов по поводу острых заболеваний и вынужденный прием потенциально миелотоксичных лекарственных средств в течение нескольких недель, месяцев или пожизненно. При назначении препаратов с известным риском агранулоцитоза всегда следует учитывать появление на фоне терапии симптомов простуды, особенно лихорадки. Пациентов, получающих такие лекарственные средства, следует проинструктировать о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае повышения температуры тела.

В качестве возможных триггеров агранулоцитоза рассматривают большое количество групп лекарственных препаратов, часть из которых считается «классическими» миелотоксическими препаратами, осведомленность о которых высока, например, нейтропения вплоть до агранулоцитоза может возникать, в частности, при использовании цитостатиков в терапии рака или при применении высоких доз

**Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием
лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза**

Группа лекарственных средств/лекарственное средство	Частота встречаемости	Механизм действия
Антибиотики		
Пенициллин G натриевая соль, ампициллин, нафциллин, оксациллин, амоксициллин+клавулановая кислота, карбенициллин, тикарциллин, пиперациллин, клоксациллин, цефотаксим, цефепим, цефтриаксон, цефалексин, цефалотин, цефапирин, цефуроксим, цефамандол, цефрадин, имипенем+циластатин, монобактамы, клиндамицин, хлорамфеникол, эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, гентамицин, стрептомицин, ко-тримоксазол, ванкомицин, линкомицин, линезолид, миноциклин, норфлоксацин*	Неизвестна	Формирование гаштенов
Другие синтетические антибактериальные средства		
Изониазид, этамбутол, нитрофурантоин, нифуроксазид, фузидовая кислота, рифампицин, тиацетазон, тинидазол*	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественникам
Противолепрозные средства: дапсон*	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза
Противовирусные лекарственные средства		
Абакавир, индинавир, ацикловир, ганцикловир, валганцикловир, зидовудин*	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование аутоантител к предшественникам миелопоэза
Противогрибковые лекарственные средства		
Амфотерицин В, тербинафин, флуцитозин, гризеофульвин*	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование аутоантител к предшественникам миелопоэза
Антигельминтные лекарственные средства		
Левамизол, мебендазол*	Неизвестна	Неизвестен
Противомалярийные, противопротозойные лекарственные средства		
Хинин, хлорохин, гидроксихлорохин, пириметамин, амодиахин, метронидазол, мепакрин*	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза
Лекарственные средства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы		
Антигипертензивные лекарственные средства		
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: каптоприл, лизиноприл, рамиприл*	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественникам
Блокаторы кальциевых каналов: нифедипин*	Неизвестна	Неизвестен
Бета-адреноблокаторы: пропранолол*	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза
Диуретики: ацетазоламид, метазоламид, гидрохлоротиазид, спиронолактон, фуросемид, метолазон*	Неизвестна	Неизвестен
Альфа-адреноблокаторы: доксазозин*	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественникам Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза
Альфа-адреномиметики: метилдопа*	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование аутоантител к предшественникам миелопоэза

Группа лекарственных средств/лекарственное средство	Частота встречаемости	Механизм действия
Антиагреганты		
ДипиридамоЛ Клопидогрел*	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза
Тиклопидин**	2,4%	
Антикоагулянты		
Фениндион*	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам- предшественникам
Антиаритмические лекарственные средства		
Аймалин, дизопирамид, пропафенон, хинидин, амиодарон, априндин, фенитоин*	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза
Флекаинид*		Формирование гаптенов
Прокаинамид*	0,56%	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам- предшественникам
Сердечные гликозиды: дигоксин*	Неизвестна	Неизвестен
Вазодилататоры: гидралазин, цинепазид*	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам- предшественникам
Фибраты: беафибрат*	Неизвестна	Неизвестен
Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства		
Производные уксусной кислоты и родственные соединения: диклофенак, индометацин, сулиндак, толметин*	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам- предшественникам
Пиразолонь: аминофеназон, метамизол натрия*		
Производные пропионовой кислоты: беноксапрофен, фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, напроксен*		
Оксикамы: пироксикам, теноксикам*		
Фенаматы: мефенамовая кислота*		
Производные салициловой кислоты: ацетилсалициловая кислота, дифлунизал, месалазин*		
Бутилпиразолидинь: фенилбутазон*		
Опиоидные наркотические анальгетики		
Пентазоцин*	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование аутоантител к предшественникам миелопоэза
Лекарственные средства для лечения заболеваний ЦНС		
Антидепрессанты		
Амоксапин, кломипрамин, дезипрамин, досулепин, доксепин, имипрамин, флуоксетин, миансерин, мапротилин*	Неизвестна	Неизвестен
Анксиолитики		
Диазепам, мепробамат, хлордиазепоксид*	Неизвестна	Неизвестен
Антипсихотики		
Клозапин**	0,7–0,8%	Глутатион-индуцированный апоптоз и вторично развившийся оксидативный стресс на фоне истощения депо аденозинтрифосфорной кислоты
Оланзапин, кветиапин, хлорпромазин, галоперидол, левомепромазин, тиаприд, тиоридазин, зипрасидон, рисперидон*	Неизвестна	
Противоэпилептические лекарственные средства		
Этосуксимид, вальпроат натрия, фенитоин, триметадион, ламотриджин, карбамазепин*	Неизвестна	Неизвестен
Противопаркинсонические лекарственные средства		
Леводопа*	Неизвестна	Неизвестен

Группа лекарственных средств/лекарственное средство	Частота встречаемости	Механизм действия
Противоопухолевые лекарственные средства		
Алкилирующие агенты, антиметаболиты, препараты, блокирующие митотическое деление клеток, антрациклины, ингибиторы топоизомеразы*	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза
Аминоглутетимид, аминоптерин, тамоксифен, флутамид, нилутамид, ритуксимаб, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, понатиниб*	Неизвестна	Неизвестен
Иммунодепрессанты		
Этанерцепт, инфликсимаб, пеницилламин*	Неизвестна	Неизвестен
Гормоны и их аналоги, агонисты и антагонисты		
Калия перхлорат, карбимазол, пропилтиоурацил, тиамазол, метимазол**	0,2–0,5%	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественникам
Преднизолон*	Неизвестна	Неизвестен
Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов		
Бромфенирамин, хлорфенамин, метапирен, теналидин, трипеленнамин, мебгидролин, прометазин*	Неизвестна	Неизвестен
Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов		
Циметидин, фамотидин, ранитидин*	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза
Гипогликемические лекарственные средства		
Хлорпропамид, глибенкламид, толбутамид*	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественникам
Прочие лекарственные средства		
Аллопуринол*	Неизвестна	Неизвестен
Ацетилцистеин*	Неизвестна	Неизвестен
Ацитретин*	Неизвестна	Неизвестен
Йохимбина гидрохлорид*	Неизвестна	Неизвестен
Колхицин*	Неизвестна	Неизвестен
Метоклопрамид*	Неизвестна	Неизвестен
Омепразол*	Неизвестна	Неизвестен
Пирензепин*	Неизвестна	Неизвестен
Рилузол*	Неизвестна	Неизвестен
Ритодрин*	Неизвестна	Неизвестен
Соли золота Ауранофин*	Неизвестна	Неизвестен
Сульфасалазин**	0,6%	Образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественникам Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза
Цианамид*	Неизвестна	Неизвестен
Ингибиторы иммунных контрольных точек		
Ипилимумаб	Неизвестна	Иммуноопосредованная цитопения Апластическая анемия Амегакариоцитарная тромбоцитопения
Ниволумаб		
Пембролизумаб		
Атезолизумаб		
Авелумаб		
Дурвалумаб		
Цемиплимаб*		

Определения для уровней доказательности [51]: уровень А — данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень В** — доказательства из рандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай–контроль», метаанализов и/или постмаркетинговых исследований; уровень С* — доказательства из одного или нескольких опубликованных отчетов о клинических случаях или серии клинических случаев.

Схемы приема антиретровирусных препаратов при ВИЧ-инфекции у детей*

Возрастная группа	Основной компонент препарата из группы НИОТ (используйте 2)	Компонент ННИОТ (NNRTI), ИП (PI) или ИИ (INSTI) (используйте 1)
Младенцы с рождения до возраста <14 дней	Зидовудин плюс ламивудин (или эмтрицитабин)	Невирапин или Вес ≥ 2 кг: ралтегравир
Дети ≥ 14 дней до < 4 недели	Зидовудин плюс ламивудин (или эмтрицитабин)	Лопинавир/ритонавир или Вес ≥ 2 кг: ралтегравир
Дети ≥ 4 недель, вес > 3 кг	Абакавир (или зидовудин) плюс ламивудин (или эмтрицитабин)	Долутегравир Вес > 25 кг: таблетки абакавира/ламивудина/долутегравира фиксированной дозировки доступны в качестве полноценной схемы приема 1 раз в день
Дети ≥ 2 лет, вес ≥ 14 кг	Эмтрицитабин плюс тенофовир алафенамид	Биктегравир Таблетки эмтрицитабина/тенофовира алафенамида/биктегравира фиксированной дозировки (доступны в двух дозах) доступны в качестве полноценной схемы приема 1 раз в день

*Каждая схема лечения разработана так, чтобы включать 2 антиретровирусных (АРВ) препарата из группы НИОТ плюс на выбор один компонент из групп ННИОТ, ИП или ИИ.
INSTI – ингибитор переноса цепи интегразой; ННИОТ – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; НИОТ – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; ИП – ингибитор протеазы.

цитотоксических иммунодепрессантов, например, азатиоприна, метотрексата, антиконвульсантов [49]. Побочные нежелательные явления этих препаратов зависят от дозы и их можно предвидеть, учитывая их фармакодинамические и фармакокинетические характеристики, фармакогенетические особенности метаболизма [50–52]. Нейтропения является наиболее важным фактором, ограничивающим продолжение использования препаратов при химиотерапии и радиохимиотерапии рака.

Кроме того, в зависимости от дозы облучения лучевая терапия опухолей, преимущественно солидных, также может вызывать повреждение ДНК в клетках костного мозга, приводящее к нейтропении различной степени тяжести. Вследствие высокого риска обозначенных побочных реакций у таких пациентов тщательно контролируют анализ крови, чтобы можно было предпринять раннее вмешательство при любой степени нейтропении или в начале агранулоцитоза. Как правило, в таких случаях для лечения назначают гемопоэтические факторы роста, такие как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF, например, филграстим, ленограстим, пегфилграстим) или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF, например, сарграмостин, молграмостин) после прекращения терапии цитотоксическими препаратами. Решение описанных проблем является частью стандартной терапии при лечении рака или использовании иммунодепрессантов с цитотоксическим потенциалом и поэтому требует мониторинга уровня TRESC и KREC – для своевременного решения вопроса о назначении заместительной иммунотерапии лекарственными препаратами внутривенных иммуноглобулинов.

Однако существуют и другие группы миелотоксичных лекарственных препаратов, о которых упоминается гораздо реже, например, антигистаминные препараты, блокаторы протонной помпы, однако настороженность у врачей при оказании первичной медико-санитарной помощи должна сохраняться [43, 44, 53–55].

Критериями лекарственно-индуцированного агранулоцитоза являются:

- начало агранулоцитоза в период лечения или в течение 7 суток после применения ЛС с восстановлением количества нейтрофилов $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении 1 мес. после отмены препарата;
- рецидив агранулоцитоза при повторном применении ЛС;
- отсутствие анемии и тромбоцитопении.

Данные критерии не применимы при наличии в анамнезе врожденной или иммуноопосредованной нейтропении, недавно перенесенного инфекционного заболевания (особенно вирусной этиологии), недавно проведенной химио- и/или иммунотерапии (с применением иммуноглобулинов, интерферонов, антител к фактору некроза опухоли, ритуксимаба) и/или лучевой терапии (исключения обусловлены, в первую очередь, возможностью развития на фоне таких методов лечения отсроченной нейтропении/агранулоцитоза через 3–4 недели, которые не укладываются в 7-дневный срок, обозначенный выше) и при наличии основного гематологического заболевания.

К факторам риска развития лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза относят [43, 44]:

- применение комбинаций некоторых ЛС (потенциально опасные межлекарственные взаимодействия);

Лекарственные препараты с высоким риском развития идиосинкразического агранулоцитоза

Группа препаратов	Наименование лекарственных препаратов
Анальгетики/НПВП	Диклофенак, индометацин, ибупрофен, метамизол, напроксен, ацетаминофен, фенилбутазон, пироксикам
Антидепрессанты	Кломипрамин, доксерин, флуоксетин, имипрамин, мапротилин, миансерин
Противосудорожные препараты	Карбамазепин, фенитоин, ламотриджин
Противоинфекционные препараты	Абакавир, ацикловир, ампициллин, атоваквон, амоксициллин/клавулановая кислота, цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефалексин, кларитромицин, гентамицин, ганцикловир, имипенем/циластатин, изониазид, миноциклин, нитрофурантоин, норфлоксацин, оксациллин, пенициллин G, пиперацillin, рифампин, рокситромицин, тербинафин, триметоприм/сульфаметоксазол, ванкомицин, валганцикловир, зидовудин
Противоопухолевые препараты	Флутамид, иматиниб, ритуксимаб
Антипсихотические препараты	Хлорпромазин, клозапин, левомепромазин, оланзапин, перазин, кветиапин, тиоридазин, zipрасидон
Препараты для лечения диффузных заболеваний соединительной ткани и воспалительных заболеваний кишечника	Ауранофин, инфликсимаб, пеницилламин, сульфасалазин
Тиреостатические препараты	Карбимазол, тиамазол, пропилтиоурацил
Сердечно-сосудистые препараты	(ацетил-) дигоксин, амиодарон, безафибрат, каптоприл, доксазозин, метилдопа, новокаиномид, пропранолол, рамиприл, спиронолактон
Препараты для терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта	Циметидин, фамотидин, метоклопрамид, омепразол, пирензепин, ранитидин
Антиагреганты	Клопидогрель, дипиридамо, тиклопидин
Биологические препараты	Ингибиторы фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт), антитела CD20 (ритуксимаб), антитела CD52 (алемтузумаб), интерлейкин-6 (IL-6) антитела (тоцилизумаб), антагонисты IL-1 (анакинра, канакинумаб) и ингибиторы фактора активации В-клеток (белимумаб)
Другие	Ацитретин, аллопуринол, деферипрон, пегинтерферон альфа-2, преднизолон, прометазин, рилузол, левамизол

- генетическую предрасположенность;
- женский пол;
- наличие химио- или лучевой терапии в анамнезе;
- недостаточность питания;
- коморбидную патологию (в частности, почечную недостаточность, аутоиммунные состояния);
- инфекционные заболевания (любой этиологии);
- принадлежность к этнической группе ашкеназы (последний фактор имеет существенное значение для клозапин-ассоциированной нейтропении и агранулоцитоза) [56–58].

Антиретровирусная терапия (АРТ), используемая в детском возрасте (табл. 5), имеет широкий профиль нежелательных побочных реакций, в т.ч. нейтропении, вследствие влияния антиретровирусных препаратов на процессы пролиферации и дифференцировки клеток предшественников гранулоцитопоэза [59–62].

Даже после отмены АРТ нейтропения может сохраняться в течение нескольких месяцев, поэтому мониторинг содержания ТREC и KREC необходим в этой когорте пациентов для определения тактики наблюдения.

8.1. Лекарственные препараты как триггеры идиосинкразического агранулоцитоза

Еще одной важной проблемой является идиосинкразическая манифестация нейтропении и агранулоцитоза [45].

Существует ряд нецитотоксических препаратов, при применении которых наблюдаются случаи так называемого «идиосинкразического» агранулоцитоза. Идиосинкразические побочные эффекты лекарств также называются реакциями типа В (от англ. «bizarre») [63] или реакциями гиперчувствительности и возникают очень редко. Идиосинкразические побочные эффекты препарата могут проявляться в различных формах. Чаще всего они представляют собой кожные реакции, такие как крапивница,

генерализованная экзантема, синдром Стивена–Джонсона и др. Кроме того, могут развиваться повреждения печени, аутоиммунные реакции или гематологические изменения (анемия или агранулоцитоз) [64]. В случае идиосинкразических лекарственных реакций не наблюдается четкой дозовой зависимости провоцирующих веществ. Однако считается, что вероятность возникновения идиосинкразического (типа В) агранулоцитоза увеличивается при введении веществ, потенциально способных вызвать такую реакцию в более высоких дозах. Риск также увеличивается в случаях синергической токсичности, когда одновременно назначаются несколько препаратов с потенциальным риском нейтропении или агранулоцитоза. Кроме того, было замечено, что препараты, принимаемые в дозах менее 10 мг/день, практически не вызывают идиосинкразических побочных эффектов (реакции типа В) [65].

Идиосинкразический агранулоцитоз имеет летальность около 5%. Значительной летальности заболевания способствует поздняя диагностика. Однако если возникший идиосинкразический агранулоцитоз распознается достаточно рано и препарат, вызвавший его, отменен, количество нейтрофилов обычно нормализуется через 1–2 недели при условии, что к тому времени не произойдет необратимого повреждения [66]. Общая годовая заболеваемость идиосинкразическим агранулоцитозом, вызванным лекарственными средствами, варьирует от исследования к исследованию, возможно, из-за разных методов оценки, этнических или популяционных различий. В Европе заболеваемость составляет от 1,6 до 9,2 случаев на 1 млн. населения в год; в США годовая заболеваемость составляет от 2,4 до 15,4 на 1 млн. [67, 68]. Несмотря на такую низкую заболеваемость, не следует недооценивать риск возникновения у пациентов агранулоцитоза вследствие медикаментозного лечения, поскольку для большого количества препаратов существуют достоверно значимые доказательства этого риска. Кроме того, следует учитывать, что тяжелая нейтропения обычно выявляется у госпитализированных больных, поскольку определение показателей крови является частью обычной рутинной диагностики в стационаре. В ряде случаев, вероятно, диагноз агранулоцитоза останется неучтенным, например, у амбулаторных пациентов при летальном исходе на дому, так как регистрация основана на добровольном сообщении. По этим причинам частота возникновения агранулоцитоза может быть недооценена.

В табл. 6 представлен обзор препаратов, которые связаны с запуском идиосинкразического агранулоцитоза [47, 48, 66, 67].

Возможными немедикаментозными причинами агранулоцитоза в редких случаях являются дефекты костного мозга, например, миелодиспластический синдром, сепсис, спленоме-

галия, а также хронические заболевания с различными моделями воспаления (аутоиммунная, лимфопролиферативная, микробно-воспалительная, метаболическая, аллергическая) [69], а также с дефицитом питательных веществ, таких как витамин В₉ (фолиевая кислота), дефицит витамина В₁₂ (кобаламина), витамина D, в таких ситуациях показана таргетная коррекция выявленных дефицитных состояний [70–74].

Заключение

Ведение иммунокомпрометированных пациентов, выявленных в ходе расширенного неонатального скрининга на ПИД, требует комплексного подхода, включающего мониторинг, профилактику и активное лечение. Ранняя диагностика и индивидуализированное лечение могут значительно улучшить качество жизни и прогноз у этих пациентов, снизить инвалидизацию. Важно поддерживать междисциплинарное сотрудничество между педиатрами, иммунологами и другими специалистами для обеспечения оптимального ухода и наблюдения за этой уязвимой категорией пациентов.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's Note: Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Prodeus A.P.  0000-0001-5435-1859
 Odinayeva N.D.  0000-0001-5214-8072
 Voronin S.V.  0000-0002-9918-9565
 Zakharova I.N.  0000-0003-4200-4598
 Tuzankina I.A.  0000-0001-7496-0950
 Volodin N.N.  0000-0002-2667-8229
 Zhdanov K.V.  0000-0002-3679-1874
 Pampura A.N.  0000-0001-5039-8473
 Sadykova D.I.  0000-0002-6662-3548
 Kondratyeva E.I.  0000-0001-6395-0407
 Korsunskiy A.A.  0000-0002-9087-1656
 Degtyareva E.A.  0000-0003-4865-732X
 Savostyanov K.V.  0000-0003-4885-4171
 Trusova S.A.  0000-0001-6582-9571

Список литературы

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Щербина А.Ю. Клинические рекомендации (протоколы лечения) по диагностике и лечению пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью. М., 2015. <https://nodgo.org/sites/default/files/27%20%28%D0%93%29%D0%A2%D0%9A%D0%98%D0%9D.pdf>.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J. Clin. Immunol. 2020 Jan; 40 (1): 24–64. DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x.
3. Воронин С.В., Зинченко Р.А., Ефимова И.Ю. и др. Неонатальный скрининг, постнатальная диагностика и тактика доклинического лечения и профилактики первичных иммунодефицитов у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102 (2): 11–33. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-11-33.
4. Щербина А.Ю., Мухина А.А., Румянцев А.Г. Врожденные дефекты иммунитета как модель для изучения патологии человека. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102 (2): 8–10. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-8-10.
5. Morton DH, Morton CS, Strauss KA, et al. Pediatric medicine and the genetic disorders of the Amish and Mennonite people of Pennsylvania. American Journal of Medical Genetics. 2003; 121C (1): 5–17. DOI: 10.1002/ajmg.c.20002.
6. Воронин С.В., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В. и др. Расширенный неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: первые итоги и перспективы. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (1): 16–29. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29.
7. Tangye G, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J. Clin. Immunol. 2022 Oct; 42 (7): 1473–1507. DOI: 10.1007/s10875-022-01289-3. PMID: 35748970. PMCID: PMC9244088.
8. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016; 3 (1): 52–58. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58>.
9. Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Продеус А.П. и др. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и Т-/В-клеточные лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (2): 8–15. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-8-15>.
10. Корсунский И.А., Продеус А.П., Румянцев А.Г. и др. Скрининг новорожденных на первичные иммунодефициты и группу риска иммунорегуляторных расстройств, требующих диспансерного наблюдения. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98 (3): 49–54. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-49-54>.
11. Гордукова М.А., Оскорбин И.П., Мишукова О.В. и др. Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. Медицинская иммунология. 2017; 19 (5): 467–478. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-467-478>.
12. Shinwari K, Bolkov M, Tuzankina IA, Chereshnev VA. Newborn Screening through TREC, TREC/KREC system for Primary Immunodeficiency with limitation of TREC/KREC. Comprehensive review. Anti-inflammatory & Anti-allergy Agents in Medicinal Chemistry. 2021; 20 (2): 132–149. DOI: 10.2174/1871523019999200730171600.
13. Thakar MS, Hintermeyer MK, Gries MG, et al. A Practical Approach to Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Using the T Cell Receptor Excision Circle Assay. Front. Immunol. 2017 Nov 8; 8: 1470. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01470. PMID: 29167668. PMCID: PMC5682299
14. Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA, et al. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. J. Clin. Immunol. 2014; 34 (3): 289–303. DOI: 10.1007/s10875-014-0006-7.
15. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA. 2014; 312 (7): 729–738. DOI: 10.1001/jama.2014.9132.
16. Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008–2011). J. Clin. Immunol. 2012; 32 (1): 82–88. DOI: 10.1007/s10875-011-9609-4.
17. Неонатальный скрининг: национальное руководство. Серия «Национальные руководства». С.И. Куцев, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023: 360. ISBN 978-5-9704-7737-3.
18. Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Любимова Н.Е. и др. Модифицированный метод количественного определения уровней TREC и KREC в периферической крови у больных с иммунодефицитными состояниями. Инфекция и иммунитет. 2022; 12 (5): 981–996. DOI: 10.15789/2220-7619-MMF-2039.
19. Дeryбина С.С., Тузанкина И.А., Черемохин Д.А. и др. Пилотный проект неонатального скрининга на первичные иммунодефициты в Свердловской области – от скрининга к диспансеризации. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102 (3): 95–106. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-3-95-106.
20. Попова Л.Ю., Алеманова Г.Д., Чайникова И.Н. и др. Селективный скрининг иммунных нарушений у новорожденных и детей раннего возраста. Молекулярная медицина. 2023; 21 (2): 39–45. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-02-06>.
21. Пенкина Н.И., Ермолаева Н.Н., Кудлай Д.А. и др. Ретроспективная диагностика иммунорегуляторных нарушений у детей, требующих диспансерного наблюдения. Врач. 2023; 34 (5): 88–93. <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-05-16>.
22. Ипполитова Л.И., Иванцова Е.Н., Кудлай Д.А. и др. TREC и KREC у новорожденных разного гестационного возраста. Молекулярная медицина. 2023; 21 (3): 65–72. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-03-09>.
23. Делятева Е.А., Мела Б.М., Кудлай Д.А. и др. Значение иммунологического скрининга в прогнозировании инфекционных осложнений кардиохирургии. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (1): 87–94. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-87-94.
24. Инструкция по применению набора реагентов для выявления делеции 7 экзона гена SMN1 и оценки содержания эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и рекомбинационных колец капша-делеционного элемента (KREC) у новорожденных методом ПЦР в режиме реального времени НеоСкрин SMA/TREC/KREC. <https://dna-technology.ru/equipmentpr/nabory-reagentov-dlya-pcr-reproduktivnaya-genetika/neoskrin-smatreckrec>.
25. Инструкция по применению набора реагентов для выделения и количественного определения ДНК TREC и KREC и качественного выявления гомозиготной делеции экзона 7 гена SMN1 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR) в цельной крови и в сухих пятнах крови ТК-SMA. <https://nevacert.ru/reestr/med-reestr/rzn-202218080-63344.html>.
26. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2019; 7 (6): 1763–1770. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.004.
27. Kanegane H, Hoshino A, Okano T, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. Allergol. Int. 2018 Jan; 67 (1): 43–54. DOI: 10.1016/j.alit.2017.06.003. PMID: 28684198.
28. Aghamohammadi A, Plebani A, Lougharis V, Durandy A. Predominantly Antibody Deficiencies. In: Primary Immunodeficiency Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017: 183–244. DOI: 10.1007/978-3-662-52909-6_3.
29. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Primary Antibody Deficiencies and

- Infections. Clin. Microbiol. Rev. 2009; 22 (3): 396–414. DOI: 10.1128/CMR.00001-09.
30. *Sobh A, Bonilla FA.* Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2016 Nov-Dec; 4 (6): 1066–1075. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.09.012. PMID: 27836056.
31. Лекции по педиатрии. Том 9. Иммунология. В.Ф. Демин, С.О. Ключников, И.Г. Козлов, А.П. Продеус, ред. М.: РГМУ, 2010: 320.
32. Пропедевтика детских болезней: Учебник для студентов высшего сестринского образования. А.А. Баранов, ред. М.: Медицина, 1998: 331. ISBN 5-225-02791-1.
33. Приказ Министерства здравоохранения Рязанской области от 8.04.2014 № 508 «Об утверждении методических рекомендаций по антенатальному и постнатальному прогнозированию групп риска новорожденных и определению групп здоровья детей периода новорожденности». <https://docs.cntd.ru/document/430630493>.
34. Неонатология: национальное руководство в двух томах. Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев, ред. Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023; Т. 2. <https://dgp18.ru/wp-content/uploads/2020/04/%D0%92%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%BD-%D0%9D%D0%95%D0%9E%D0%9D%D0%90%D0%A2%D0%9E%D0%9B%D0%9E%D0%93%D0%98%D0%AF%D0%9D%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%B D%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B5-%D1%80%D1%83%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE.pdf>.
35. *Кушнарцева М.В., Виноградова Т.В., Кешишян Е.С. и др.* Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61 (3): 12–21. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21>.
36. *Steven Ringer.* Postterm infant. UpToDate: сайт. 10.04.2023. URL: <https://www.uptodate.com/contents/postterm-infant> (дата обращения: 29.06.2024).
37. *Лусс Л.В.* Вторичные иммунодефицитные состояния у детей. Взгляд клинициста к назначению иммуномодулирующей терапии. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018; 4 (55): 4–18. DOI: 10.24411/2500-1175-2018-00017.
38. *Хаитов Р.М.* Иммунология: учебник. 4-е изд. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2021. ISBN 978-5-9704-6398-7. DOI: 10.33029/9704-6398-7-IMM-2021-1-520.
39. *Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Гришина Т.И. и др.* Основы клинической иммунологии и аллергологии детского возраста: учебное пособие. Д.Ю. Овсянников, ред. М.: РУДН, 2022: 136.
40. *Гордучкова М.А., Оскорбин И.П., Мишукова О.В. и др.* Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. Медицинская иммунология. 2015; 17 (5): 467–478. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-467-478>.
41. *Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Любимова Н.Е. и др.* Модифицированный метод количественного определения уровней TREC и KREC в периферической крови у больных с иммунодефицитными состояниями. Инфекция и иммунитет. 2022; 12 (5): 981–996. DOI: 10.15789/2220-7619-MMF-20239.
42. Клинические рекомендации «Приобретенные нейтропении» (утв. Минздравом России). М., 2018. <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-priobretennye-neitropenii-utv-minzdravom-rossii/>
43. Correction Notice-The European Guidelines on Diagnosis and Management of Neutropenia in Adults and Children: A Consensus Between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST Action. Erratum in: Hemasphere. 2023 Apr 27; 7 (5): e897. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000897. PMID: 37008163. PMID: PMC10065839.
44. *Fioredda F, Skokowa J, Tamary H, et al.* The European Guidelines on Diagnosis and Management of Neutropenia in Adults and Children: A Consensus Between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST Action. Hemasphere. 2023 Mar 30; 7 (4): e872. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000872.
45. *Rattay B, Benndorf RA.* Drug-Induced Idiosyncratic Agranulocytosis - Infrequent but Dangerous. Front. Pharmacol. 2021 Aug 13; 12: 727717. DOI: 10.3389/fphar.2021.727717. PMID: 34483939. PMID: PMC8414253.
46. *Schultz W.* Iber Eigenartige Halserkrankungen. Dtsch. Med. Wochenschr. 1922; 48: 1495–1497. DOI: 10.1055/s-0028-1165943.
47. *Andrus E, Maloisel F.* Idiosyncratic Drug-Induced Agranulocytosis or Acute Neutropenia. Curr. Opin. Hematol. 2008; 15: 15–21. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282f15fb9
48. *Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E, et al.* Dipyrrone (Metamizole): Considerations on Monitoring for Early Detection of Agranulocytosis. Schmerz. 2017; 31: 5–13. DOI: 10.1007/s00482-016-0160-3.
49. *Gregoriano C, Ceschi A, Rauber-Lothy C, et al.* Acute Thiopurine Overdose: Analysis of Reports to a National Poison Centre 1995-2013. PLoS One. 2014; 9: e86390. DOI: 10.1371/journal.pone.0086390.
50. *Hernandez M, Cullell N, Cendros M, et al.* Clinical Utility and Implementation of Pharmacogenomics for the Personalisation of Antipsychotic Treatments. Pharmaceutics. 2024 Feb 7; 16 (2): 244. DOI: 10.3390/pharmaceutics16020244. PMID: 38399298. PMID: PMC10893329.
51. *Konte B, Walters JTR, Rujescu D, et al.* HLA-DQB1 6672G>C (rs113332494) is associated with clozapine-induced neutropenia and agranulocytosis in individuals of European ancestry. Transl. Psychiatry. 2021 Apr 12; 11 (1): 214. DOI: 10.1038/s41398-021-01322-w. PMID: 33846298. PMID: PMC8042025.
52. *Legge SE, Walters JT.* Genetics of clozapine-associated neutropenia: recent advances, challenges and future perspective. Pharmacogenomics. 2019 Mar; 20 (4): 279–290. DOI 10.2217/pgs-2018-0188. PMID: 30767710. PMID: PMC6563116.
53. *Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлеева Е.Е., Кравченко Е.В.* Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8 (3): 109–122. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122>.
54. *Glocker C, Grohmann R, Burkhardt G, et al.* Antipsychotic drug-induced neutropenia: results from the AMSP drug surveillance program between 1993 and 2016. J. Neural. Transm. (Vienna). 2023 Feb;130 (2): 153–163. DOI: 10.1007/s00702-023-02589-7. PMID: 36653686. PMID: PMC9902410.
55. *Mart G, Malkan UY, Buyukasik Y.* Determination of etiology in patients admitted due to isolated leukopenia. Medicine (Baltimore). 2022 Aug 19; 101 (33): e30116. DOI: 10.1097/MD.00000000000030116. PMID: 35984149. PMID: PMC9387957.
56. *Грибкова И.В.* Ингибиторы иммунных контрольных точек при опухолевых заболеваниях системы крови у детей. Онкогематология. 2023; 18 (2): 25–34. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-2-25-34>.
57. *Li N, Feng Y, Chen X, et al.* Hematologic and lymphatic system toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a real-world study. Front. Pharmacol. 2023 Oct 31; 14: 1213608. DOI: 10.3389/fphar.2023.1213608. PMID: 38026965. PMID: PMC10644043.
58. *Legge SE, Hamshere ML, Ripke S, et al.* Genome-wide common and rare variant analysis provides novel insights into clozapine-associated neutropenia. Mol. Psychiatry. 2017 Oct; 22 (10): 1502–1508. DOI: 10.1038/mp.2016.97.
59. *Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К. и др.* Гематологические нарушения у ВИЧ-инфицированных детей на фоне антиретровирусной терапии. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2021; 13 (3): 73–80. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-3-73-80>.
60. *Duguma N, Tesfaye Kiya G, Adissu Maleko W, Bimerew LG.* Hematological parameters abnormalities and associated factors in HIV-positive adults before and after highly active antiretroviral treatment in Goba Referral Hospital, southeast Ethiopia: A cross-sectional study. SAGE Open Med. 2021 May 28; 9: 20503121211020175. DOI: 10.1177/20503121211020175. PMID: 34104440. PMID: PMC8165838.
61. *Katamba C, Muzooru C, Muwanguzi E, et al.* Hematological abnormalities in HIV-antiretroviral therapy naive clients as seen at an immune suppression syndrome clinic at Mbarara Regional Referral Hospital, southwestern Uganda. J. Blood Med. 2018 Jun 27; 9: 105–110. DOI: 10.2147/JBM.S157148. PMID: 29983600. PMID: PMC6027.
62. *Usman A, Balogun O, Shuaib BI, et al.* Prevalence of Cytopenia and its Correlation with Immunosuppression in Narve HIV-1 Infected Patients Initiating First-Line Antiretroviral Therapy: A Pilot Study. Infect. Chemother.

2023 Dec; 55 (4): 479–489. DOI: 10.3947/ic.2023.0080. PMID: 38183393. PMCID: PMC10771947.

63. *Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, Park BK.* Immunological Principles of Adverse Drug Reactions: the Initiation and Propagation of Immune Responses Elicited by Drug Treatment. *Drug Saf.* 2000; 23: 483–507. DOI: 10.2165/00002018-200023060-00002.

64. *Uetrecht J, Naisbitt DJ.* Idiosyncratic Adverse Drug Reactions: Current Concepts. *Pharmacol. Rev.* 2013; 65: 779–808. DOI: 10.1124/pr.113.007450.

65. *Uetrecht JP.* New Concepts in Immunology Relevant to Idiosyncratic Drug Reactions: the «danger Hypothesis» and Innate Immune System. *Chem. Res. Toxicol.* 1999; 12: 387–395. DOI: 10.1021/tx980249i.

66. *Andrus E, Zimmer J, Affenberger S, et al.* Idiosyncratic Drug-Induced Agranulocytosis: Update of an Old Disorder. *Eur. J. Intern. Med.* 2006; 17: 529–535. DOI: 10.1016/j.ejim.2006.07.012.

67. *Andersohn F, Konzen C, Garbe E.* Systematic Review: Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 657–665. DOI: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-0000.

68. *Strom BL, Carson JL, Schinnar R, et al.* Descriptive Epidemiology of Agranulocytosis. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 1475–1480. DOI: 10.1001/archinte.1992.00400190095018.

69. *Böhm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I.* Drug Hypersensitivity. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018 Jul 23; 115 (29-30): 501–512. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0501. PMID: 30135011. PMCID: PMC6121083.

70. *Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Хавкин А.И. и др.* Витамин D: генетическая регуляция воспаления на примере аутоиммунной, метаболической и микробной моделей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023; 8: 151–166. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-151-166>.

71. *Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Хавкин А.И.* Современное представление о витамине D и генетической регуляции воспаления на примере различных клинических моделей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022; 203 (7): 192–203. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-192-203>

72. *Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н. и др.* Оценка обеспеченности витамином D в различные возрастные периоды. *Медицинский совет.* 2021; 12: 294–303. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46557630>.

73. *Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Одинаева Н.Д. и др.* Сезонные колебания уровня витамина D у детей при различных заболеваниях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022; 202 (6): 5–13. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-202-6-5-13>.

74. *Kondratyeva EI, Odinaeva ND, Klimov LY, et al.* Vitamin D Status Among Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Multicenter Prospective, Non-randomized, Comparative Study. *Front. Pediatr.* 2022 Jul 26; 10: 915943. DOI: 10.3389/fped.2022.915943. PMID: 35967569. PMCID: PMC9368197.