

Ставропольский государственный медицинский университет

МЕЖДУНАРОДНЫЕ,  
РОССИЙСКИЕ  
И МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЕ  
КОНФЕРЕНЦИИ

# УЧАСТИЕ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ КАФЕДРЫ В МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ



**Masalskiy S.S., Smolkin Y.S.,  
Kalmykova A.S., Uhanova O.P.**

«The heterogeneity of the causal  
allergens of asthma in children».  
EAACI Digital Congress 6-10 jun 2020,  
London, United Kingdom, abstract #579

# УЧАСТИЕ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ КАФЕДРЫ В МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ



**Аспирант Кубанова Л.Т. Griscelli syndrome type 2: a case report**

VI Международная летняя школа по первичным иммунодефицитам НАЭПД совместно с НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (20.06.2021)

# УЧАСТИЕ В РОССИЙСКИХ КОНФЕРЕНЦИЯХ

Доклады студентов и молодых ученых на Конгрессе педиатров России с международным участием (5 докладов)



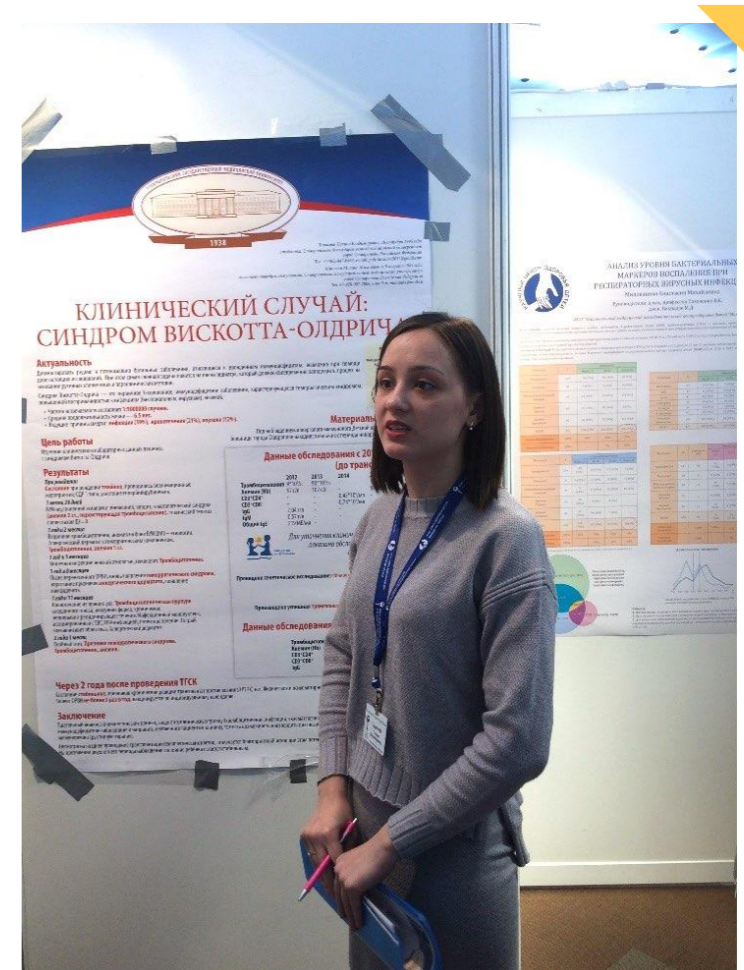
Аспирант Масальский С.С. Анализ применения маркеров аллергического воспаления астмы как предикторов обострения у подростков

17-18.02. 2018 г. Москва



Студентка Харитоновна Е.А. Клинические и лабораторные критерии эффективности аллергенспецифической терапии у детей

15-17.02. 2019 г. Москва



Студентка Тарасова П.М. Клинический случай синдрома Вискотта-Олдрича

17-18.02. 2018 г. Москва

# УЧАСТИЕ В РОССИЙСКИХ КОНФЕРЕНЦИЯХ

Союз педиатров России.  
Конгресс педиатров России  
Молодые ученые – 2022



Студенты А. Попова, В. Радченко

«Диагностическая значимость TREC и KREC для выявления иммунных нарушений новорожденных»

XXIII Конгресс педиатров России  
с международным участием  
«Актуальные проблемы педиатрии»

## ИММ2 — ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ TREC И KREC ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Попова А.Д., Радченко В.А., Хачирова Л.С.  
Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Определение эксцизионных колец генов реарранжировки Т-клеточных (TREC) и В-клеточных (KREC) рецепторов используется в качестве универсальных маркеров ряда первичных иммунодефицитов (ПИД) и рекомендуется для популяционного скрининга. Показано, что определение TREC и KREC позволяет выявлять пациентов и с другими Т-клеточными лимфопениями, нуждающихся в диспансерном наблюдении и лечении.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ определения TREC и KREC у 43 детей (27 мальчиков и 16 девочек), умерших на первом году жизни от тяжелых инфекций (Рис. 1). Недоношенные дети составили 65,1%. Врожденные пороки развития диагностированы у 44,2% детей (Рис. 1).



Рис 1. Пороки развития (слева) и структура инфекционной патологии у умерших детей (справа)

Кровь была взята на фильтровальные карты 903 Wallac Russia CE Card (GE Healthcare Bio-Sciences Corp, USA). Исследование TREC и KREC методом ПЦР проводилось в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» (Москва) с помощью мультиплексной тест-системы «БиТ-тест». Для оценки межгрупповых различий количественных признаков применяли критерий Манна-Уитни, при множественных сравнениях – Ньюмена-Кейлса, Данна.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

У 60,5% умерших детей с фатальными инфекциями определялось снижение показателей TREC и KREC. Среднее число копий TREC для всех образцов составило 147/105 L [59,1; 345], KREC – 264/105 L [85,1; 624]. У 5 (11,6%) умерших детей выявлено резкое снижение уровней TREC и KREC (табл. 1), что подтверждалось клинико-патоморфологическими признаками ПИД.

Таблица 1 — Характеристика пациентов с предполагаемым ПИД

ПОКАЗАТЕЛИ	п1	п2	п3	п4	п5
Пол	Муж.	Жен.	Муж.	Муж.	Муж.
Сроки гестации	39 нед.	40 нед.	38 нед.	39 нед.	36 нед.
Вес при рождении	3 400 г	4 250 г	3 450 г	2 900 г	2 600 г
Настороживающие признаки ПИД	Сепсис	Канцероз, пневмония, ЦМВИ	РС-инфекция	Генерал. вирусная инфекция	Гемифагот, лимфо-миелопоз
TREC (на 10 <sup>4</sup> Л)	7,8*10 <sup>2</sup>	0	6,8*10 <sup>2</sup>	1,1*10 <sup>2</sup>	1,1*10 <sup>2</sup>
Возрастная норма	> 6*10 <sup>2</sup>	> 6*10 <sup>2</sup>	> 6*10 <sup>2</sup>	> 6*10 <sup>2</sup>	> 6*10 <sup>2</sup>
KREC (на 10 <sup>4</sup> Л)	0	0	7,3*10 <sup>2</sup>	2,7*10 <sup>2</sup>	7,3*10 <sup>2</sup>
Возрастная норма	5,0*10 <sup>2</sup> –5,0*10 <sup>3</sup>	5,0*10 <sup>2</sup> –5,0*10 <sup>3</sup>	5,0*10 <sup>2</sup> –5,0*10 <sup>3</sup>	5,0*10 <sup>2</sup> –5,0*10 <sup>3</sup>	5,0*10 <sup>2</sup> –5,0*10 <sup>3</sup>
Лимфоциты*10 <sup>9</sup> /л	2,5*10 <sup>9</sup> /л	0,2*10 <sup>9</sup> /л	1,2*10 <sup>9</sup> /л	1,46*10 <sup>9</sup> /л	4,7*10 <sup>9</sup> /л
Возраст на момент смерти	7 мес.	79 дней	9 мес.	—	—
Патоморфологические признаки	Жировой некроз тимуса	Аплазия тимуса	Дисплазия тимуса	Экзандоз тимуса	Лимфосаркома

Примечание: \* в качестве возрастной нормы указаны референсные значения, принятые по месту выполнения исследования в ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ».

Выявлено снижение уровня TREC у недоношенных детей – 127,5 [58,4; 372,5] по сравнению с доношенными – 408,5 [185; 869], p<0,01 (рис. 2).

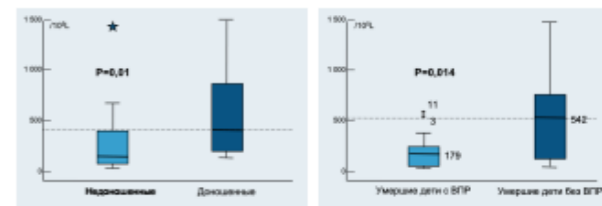


Рис. 2. Показатели TREC у доношенных и недоношенных детей

Рис. 3. Показатели TREC у детей в зависимости от БПР

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами (критерий Манна-Уитни)

Статистически значимое снижение по сравнению с доношенными детьми определялось только в группе глубоконедоношенных детей со сроками гестации менее 28 недель (табл. 2).

Установлено снижение показателей TREC у детей с пороками развития (рис. 3).

Таблица 2 — Показатели TREC и KREC у недоношенных детей в зависимости от сроков гестации

Сроки гестации	Mean TREC	Mean KREC
21-27 нед. 6 дней (n=9)	59,7 [46,8; 61,1] *	236 [30,4; 258]
28-31 нед. 6 дней (n=9)	183 [80,8; 264,5]	154 [70,4; 162,5]
32-36 нед. 6 дней (n=10)	232,5 [100; 610]	521 [264; 938]
Доношенные дети (n=10)	408,5 [125; 1510]	467,5 [149; 968]

\* статистическая значимость различий по сравнению с группой доношенных детей (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна)

### ВЫВОДЫ

— 01 —

Ретроспективное определение TREC и KREC в сухих пятнах крови неонатального скрининга позволяет идентифицировать нозологические синдромы отдельных ПИД как причины ранней детской смертности. У 11,6% умерших детей определяется значительное снижение TREC и/или KREC, что подтверждается клиническими и патоморфологическими признаками врожденных ИДС.

— 02 —

Снижение уровня TREC наблюдается у недоношенных детей со сроками гестации менее 28 недель, а также в группе пациентов с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов, желудочно-кишечного тракта, почек и мочевыделительных путей, болезнью Дауна.

# УЧАСТИЕ В РОССИЙСКИХ КОНФЕРЕНЦИЯХ

Союз педиатров России.  
Конгресс педиатров России  
Молодые ученые – 2023

Аспиранты Кузнецова В.В., Козьмова Н.А.

«Селективный дефицит IgA у ребенка с врожденной дисплазией коры надпочечников. Существует ли генетическая взаимосвязь?»

XXIV Съезд педиатров России  
с международным участием  
«Актуальные проблемы педиатрии»

## СЕЛЕКТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ IGA У РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ. СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

Кузнецова В.В., Козьмова Н.А.  
Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Селективный дефицит иммуноглобулина А относится к самым частым первичным иммунодефицитам. Его распространенность в мире зависит от этнического происхождения и в среднем составляет 1 случай на 700 чел. Выделяют несколько фенотипов заболевания: бессимптомный (60%), легкие инфекции дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (12%), тяжелые инфекции (2%), аллергические (15%) и аутоиммунные заболевания (11%), опухоли (11%).

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить редкий случай менингоэнцефалита у мальчика с селективным дефицитом IgA (slgAD) и врожденной дисплазией коры надпочечников (ВДКН).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ истории болезни, данных генетического исследования (полноэкзомное секвенирование), систематический анализ литературы (Scopus, Clinicalkey, PubMed, eLIBRARY).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

**Анамнез жизни.** Ребенок от 2-ой беременности, рожден на 35 неделе гестации, ОША 8-9 баллов. С первых дней жизни – признаки врожденной дисплазии коры надпочечников. В 10 месяцев выявлена делеция в 3-м экзоне гена, кодирующего фермент 21-гидроксилаза (CYP21A2), ассоциированная с тяжелой сольтеряющей формой заболевания.

В раннем и дошкольном возрасте – частые ОРВИ, рецидивирующий стоматит, энтероколит. В 2017 г. верифицирован ПИД с нарушением антителиобразования: slgAD (IgA – 0 г/л, IgG – 6,9 г/л, IgM – 9,1 г/л).

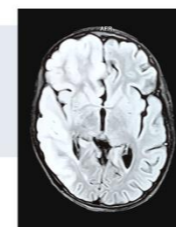
Анамнез заболевания. Пациент Д. 09.11.2012, 9 лет.	Диагноз: Менингоэнцефалит?
05.03.2017 – Боль в горле, ринорея, рвота	Дифференцировать с нарушениями мозг. кровообращения, объемным процессом головного мозга
07.03.2017 – Повышение t до 38°, судороги, многократная рвота, сопор, ч/з сутки кома	
08.03.2017 – Госпитализирован в реанимационное отделение КДКБ	Осл: Левосторонний гемипарез

**Объективный статус.** Состояние тяжелое. Лихорадка, судороги, кома 1-й степени, пятнисто-папулезная сыпь на туловище, конечностях, признаки ДН 2, потребовавшие ИВЛ в течение 7 дней, энтероколит, очаговая симптоматика (анизокория, левосторонний гемипарез).

<b>ОАК:</b> L – 38,0*10 <sup>9</sup> /л Эр – 4,5*10 <sup>12</sup> /л Hb – 129 г/л ЭР – 90% Hb – ЛФ – 5% M – 4%, Э – 1% <b>СРБ:</b> 6,9 мг/л ПКТ: 0,8 нг/мл	<b>Ликвор:</b> белок – 0,17 г/л реакция Панди + цитоз 19 кл/мкл НГ – 63% ЛФ – 5% макрофаги – 32% глюкоза – 4,98 ммоль/л хлориды – 141,5 ммоль/л	<b>ДНК ВПГ, ЦМВ, ВЭБ в ликворе – не обнаружены.</b> <b>ПЦР Covid-19 крови отр. Бак. посев крови – отр.</b> <b>ПЦР кала – обнаружена РНК энтеровируса</b>
---	---	--



**Rn-графия легких**  
двусторонняя полисегментарная пневмония с поражением правого легкого до 50-60%



**МРТ головного мозга**  
признаки вирусного менингоэнцефалита

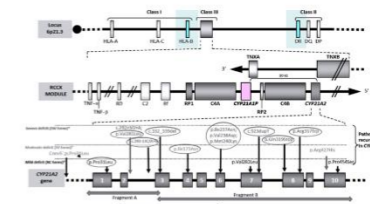
**Диагноз: A87.0 Менингоэнцефалит энтеровирусной этиологии. Полисегментарная пневмония**

**Осл:** Структурная фокальная эпилепсия. Билатеральные тонико-клонические судороги.

**Соп:** Врожденная дисплазия коры надпочечников. Селективный дефицит IgA

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

#### I. Врожденная дисплазия надпочечников и система HLA



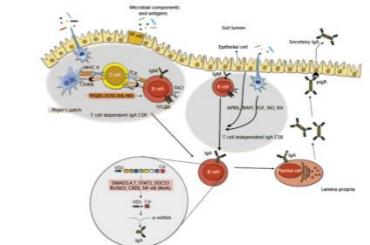
Ген CYP21A2 находится в неравновесном сцеплении с галлотипами HLA

**Алтели высокого риска ВДКН**  
HLA-B\* 14:02  
HLA-DRB1\* 03:01

**Molecular Diagnosis of Steroid 21-Hydroxylase Deficiency.** Arriba M, Ezquieta B. A Practical Approach. Front Endocrinol (Lausanne); 2022;13:834549. doi: 10.3389/fendo.2022.834549 (adapt.)

#### II. Генетика селективного дефицита иммуноглобулина А

Секвенирование. Панель «Иммунологическая» (08.04.22): дефект сигнальных молекул не установлен



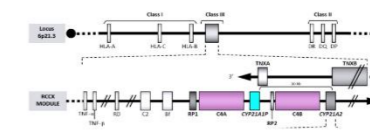
Ошибки в дифференцировке IgA-плазмобластов

**TAC1, TNF RSF13B (13%), CLEC16A, CTLA4, ICOS, FAS, IL6, IL10, TGFR**

- Низкое количество IgA-секретирующих клеток
- Отсутствие переключения на синтез IgA
- Отсутствие мРНК в антителопродуктах
- Дефект цитокинов, участвующих в синтезе IgA

**Mechanisms in Selective IgA Deficiency.** Zhang J., van Cooten D., Li J., Savelkoul H.F.J. Innate Front. Immunol. 2021; 12:649112. doi: 10.3389/fimmu.2021.649112. (адаптировано)

#### III. Селективный дефицит иммуноглобулина А и система HLA



**Алтели высокого риска SlgAD**  
HLA-A\* 01:01  
HLA-B\* 14:02  
HLA-B\* 08:01  
HLA-DQB1\* 02  
HLA-DRB1\* 03:01

**Molecular Diagnosis of Steroid 21-Hydroxylase Deficiency.** Arriba M, Ezquieta B. A Practical Approach. Front Endocrinol (Lausanne); 2022;13:834549. doi: 10.3389/fendo.2022.834549 (adapt.)

#### IV. Почему развился менингоэнцефалит с неблагоприятным исходом?



### ВЫВОДЫ

- Гены предрасположенности к врожденной дисплазии коры надпочечников и селективному дефициту IgA включают одни и те же молекулы HLA, а также находятся в соседних локусах хромосомы, что свидетельствует о возможной генетической взаимосвязи двух заболеваний.
- Атипичное течение инфекции у больного с slgAD обусловлено длительной терапией глюкокортикоидами по поводу ВДКН, нарушением барьера слизистый и профиля комменсальной флоры.

### РЕКОМЕНДАЦИИ

- Дальнейшие исследования для уточнения взаимосвязи врожденной дисплазии коры надпочечников и селективного дефицита IgA
- Контроль физиологического режима заместительной терапии ГКС
- Исследование комменсальной микробиоты при селективном дефиците IgA
- Усиленный режим противовирусной терапии у пациентов с дефектами антителиобразования

# УЧАСТИЕ В РОССИЙСКИХ КОНФЕРЕНЦИЯХ

V Всероссийский съезд Ассоциации  
детских иммунологов и аллергологов  
России (09-10.12.2022)



Аспирант Л.Т. Кубанова  
«Клинический случай  
хронической гранулематозной  
болезни, сочетанной  
с синдромом Клайнфельтера»



Аспирант Л.Т. Кубанова  
«Респираторные проявления  
у пациентов с врожденными  
дефектами иммунитета  
в Ставропольском крае»

Аспирант В.В. Кузнецова  
«Селективный дефицит IgA  
и врожденная дисплазия коры  
надпочечников. Существует  
ли взаимосвязь?»



# УЧАСТИЕ В МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ



Студентка Екатерина Харитонова

**«Клинические и лабораторные критерии  
эффективности аллергенспецифической  
терапии у детей»**

58-й итоговая студенческая научная  
конференция с международным участием  
«Время смотреть в будущее»  
(г. Владикавказ, 17-18 мая 2019 г)

