

## ПЕДИАТРИЯ / PEDIATRICS

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.97>

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ У ДЕТЕЙ

История болезни

Бурлуцкая А.В.<sup>1</sup>, Статова А.В.<sup>2,\*</sup>, Савельева Н.В.<sup>3</sup>, Триль В.Е.<sup>4</sup>, Науменко Г.В.<sup>5</sup>, Полянский А.В.<sup>6</sup><sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-9653-6365;<sup>2</sup> ORCID : 0000-0003-3632-1386;<sup>3</sup> ORCID : 0000-0001-9091-8584;<sup>4</sup> ORCID : 0000-0001-5711-5579;<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (astatova[at]yandex.ri)

**Аннотация**

Первичные иммунодефициты (ПИД) – гетерогенная группа генетических заболеваний. Для подтверждения диагноза осуществляются оценка лабораторно-инструментальных методов исследования, иммунологическое обследование, молекулярно-генетический анализ. Ежегодная рождаемость в России детей с ПИД составляет не менее 1 на 16-17 тыс. новорожденных. С 2010 г. отмечается значительный рост числа диагностированных пациентов с ПИД. В основе этой многообразной группы состояний лежат генетически обусловленные дефекты иммунной системы. ПИД насчитывает более 500 заболеваний, которые подразделяют на 10 групп в зависимости от основного иммунологического патомеханизма. В статье представлены два клинических случая с первичным иммунодефицитом у мальчика 2-х лет и девочки 9 лет.

**Ключевые слова:** первичные иммунодефициты, скрининг, TREC, KREC.

## CLINICAL CASES OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY IN CHILDREN

Case study

Burlutskaya A.V.<sup>1</sup>, Statova A.V.<sup>2,\*</sup>, Saveleva N.V.<sup>3</sup>, Tril V.Y.<sup>4</sup>, Naumenko G.V.<sup>5</sup>, Polyanskii A.V.<sup>6</sup><sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-9653-6365;<sup>2</sup> ORCID : 0000-0003-3632-1386;<sup>3</sup> ORCID : 0000-0001-9091-8584;<sup>4</sup> ORCID : 0000-0001-5711-5579;<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

\* Corresponding author (astatova[at]yandex.ri)

**Abstract**

Primary immunodeficiencies (PID) are a heterogeneous group of genetic diseases. To confirm the diagnosis, laboratory and instrumental methods of testing, immunological examination, and molecular genetic analysis are evaluated. The annual birth rate in Russia of children with PID is at least 1 in 16-17 thousand newborns. Since 2010, there has been a significant increase in the number of diagnosed PID patients. This diverse group of conditions is based on genetically determined defects of the immune system. PID has more than 500 diseases, which are subdivided into 10 groups depending on the underlying immunological pathomechanism. This article presents two clinical cases with primary immunodeficiency in a 2-year-old boy and a 9-year-old girl.

**Keywords:** primary immunodeficiencies, screening, TREC, KREC.**Введение**

Иммунная система (ИС) состоит из врожденного и адаптивного звена. Врожденный иммунитет – первая линия защиты. В норме реализуется с помощью физических, химических и биологических барьеров (кожа, слизистые, реснички, кашель/чихание, желудочный сок, комменсальная микрофлора) и клеточных и гуморальных факторов защиты (клетки врожденного иммунного ответа, система комплемента, воспаление через цитокины, лизоцим и другие антибактериальные белки).

Адаптивный иммунитет запускается в ответ на внедрение патогена, обладает свойством иммунологической памяти.

Составляющие адаптивной ИС: Т-лимфоциты – главные клетки ИС; CD4-лимфоциты (Т-хелперы, супрессоры и т.д.) регулируют иммунный ответ и CD8-лимфоциты (Т-киллеры) – специфическую цитотоксичность, также Т-лимфоциты отвечают за иммунологическую память.

В-лимфоциты обеспечивают гуморальный ответ: продуцируют антитела.

Цитокины (интерлейкины – ИЛ, факторы роста, фактор некроза опухоли, колониестимулирующий фактор, интерфероны) – молекулы, секретируемые клетками во внеклеточную среду с целью воздействовать на другие клетки или на себя, подавать сигнал к запуску тех или иных процессов в клетках-мишенях.

Иммунодефициты (ИД) подразделяются на первичные (гуморальные, клеточные, комбинированные) и вторичные (возникающие вследствие кровопотерь, синдрома приобретенного ИД, онко- и гематологических заболеваний, других врожденных и тяжелых хронических заболеваний).

Большинство первичных и вторичных ИД – это гуморальные, клеточные и комбинированные варианты ПИД. Самые тяжелые дефекты – клеточные, самые распространенные – гуморальные.

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это жизнеугрожающие заболевания с генетической гетерогенностью, основанные на дефектах различных звеньев иммунитета. Спектр ПИД охватывает инфекции, аутоиммунные заболевания, предрасположенность к опухолям, хроническое воспаление, цитопении вследствие костномозговой недостаточности, тяжелые аллергии и рецидивирующие отеки [1], [2], [3].

Таблица 1 - Классификация ПИД

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.97.1>

№	Название группы ПИД	Разнообразие форм и генов ПИД
1	Комбинированные Т- и В-клеточные дефекты	3 подгруппы, 57 формы ПИД, 66 генов
2	Синдромальные дефекты	9 подгрупп, 68 форм ПИД, 69 генов
3	Гуморальные дефекты	4 подгруппы, 51 форма ПИД, 45 генов
4	Иммунная дисрегуляция	7 подгрупп, 51 форма ПИД, 52 генов
5	Дефекты фагоцитоза	4 подгруппы, 35 форм ПИД, 42 гена
6	Дефекты врожденного иммунитета	9 подгрупп, 61 форма ПИД, 74 негана
7	Аутовоспалительные заболевания	3 подгруппы, 59 форм ПИД, 54 гена
8	Дефекты системы комплимента	30 форм ИД, 36 генов
9	Костномозговая недостаточность	44 формы ИД, 44 гена
10	Фенокопии ПИД	15 форм: соматические мутации – 7 генов, 8 форм ИД с аутоантителами к цитокинами

Примечание: S.G. Tanguet et al., 2022

Отмечено, что диагноз ПИД может быть поставлен не только на первом году жизни, но и в подростковом возрасте, и все годы своей жизни ребенок может быть компенсирован либо страдать различными заболеваниями. Генетическими методами выявлено более 300 врожденных нарушений, и их количество растет с открытием новых генетических мутаций.

В настоящее время ПИД расшифровываются с помощью специальных генетических исследований. К нарушениям гуморального иммунитета относятся:

- селективный дефицит иммуноглобулина (Ig) А – наиболее частая патология;
- Х-сцепленная агаммаглобулинемия;
- гипериммуноглобулинемия М;
- дефицит субклассов IgG;
- дефект синтеза специфических антител;
- транзиторная гипогаммаглобулинемия.

Структура ПИД:

- гуморальные дефекты – более 50%;
- комбинированные ИД – 20%;
- дефекты фагоцитоза – 18%;
- первичные клеточные ИД – 10%;
- дефекты в системе комплемента – 2%.

Основное проявление ПИД – инфекционный синдром, в связи с чем, в середине прошлого века на первый план выходили ПИД с грубыми дефектами иммунитета, приводившими к рецидивирующим, тяжелым, нередко смертельным инфекциям, вызванным широко распространенными инфекционными возбудителями. Пациенты с

дефектом продукции антител (классический пример – X-сцепленная агаммаглобулинемия), как правило, страдают отитом, пневмонией и сепсисом, вызванными грамположительными или, реже, грамотрицательными бактериями.

Еще одним примером может служить группа ПИД с дефектами различных белков пути активации  $\gamma$ -интерферона и интерлейкина-12. У этих пациентов особая чувствительность к микобактериозам, а также системным инфекциям, вызванным нетуберкулезными микобактериями и вакцинальным штаммом *M. bovis* (БЦЖ), характерна повышенная чувствительность. Исследования показывают, что более 90% пациентов с нестандартными микобактериозами, включая БЦЖ-инфекцию, имеют генетически обусловленные дефекты иммунной системы.

Группа пациентов с врожденными дефектами иммунитета также включает тех, у кого тяжелое или атипичное течение распространенных или только что появившихся вирусных инфекций. Например, больные с дефектами в пути интерферонов первого типа могут сохранять полное здоровье десятки лет, не проявляя симптомов иммунодефицита, пока не столкнутся с конкретным вирусом, который может стать фатальным. Такое наблюдается, например, при респираторном дистресс-синдроме из-за гриппа у пациентов с дефектом IRF7 или в случае инвалидирующих последствий герпетического энцефалита при дефекте TLR3. Недавний пример подтверждения этой особой чувствительности – обнаружение первичных или вторичных дефектов внутриклеточного иммунитета у пациентов с тяжелым или смертельным течением COVID-19 [12].

При подозрении на ПИД необходимо прежде всего тщательно собрать анамнез.

*Следует обратить внимание на:*

- наличие у родственников онкологических заболеваний (злокачественных новообразований, гемобластозов), аутоиммунных, системных, хронических инфекций, диагностированных ПИД;
- указания в семейном анамнезе на раннюю смерть детей от инфекционных заболеваний, случаев мертворождения в семье; близкородственный брак у родителей (отмечено, что некоторые родители сознательно вводят врача в заблуждение, скрывают данные семейного анамнеза);
- неиммунные клинико-лабораторные маркеры определенных форм ПИД в семейном анамнезе (кровотечения, неврологические проявления и др.);
- сообщения о побочных реакциях на прививки;
- осложненное течение вирусных инфекций;
- высокую частоту и степень тяжести перенесенных инфекций;
- необходимость длительных и повторных курсов, высоких доз антибиотиков (АБ) при лечении инфекций.

Клиническая симптоматика может напоминать пролонгированное инфекционное заболевание или тяжелую аллергию, не поддающуюся терапии. Могут отмечаться задержка физического развития, отставание невропсихического развития, варианты поражения желудочнокишечного тракта, лимфоидные нарушения, гематологические отклонения, инфекционное или аллергическое поражение кожи вплоть до тяжелых и упорных поражений (пиодермия, рецидивирующий фурункулез, атопический дерматит, хроническая крапивница и др.).

Клинические синдромы, характерные для ПИД: инфекционный (в 95-100% случаев ПИД), аллергический (18%), аутоиммунный (6%), неопластический (2%).

Для точного диагноза ПИД необходимо не только собрать анамнез, но и тщательно оценить результаты лабораторных и инструментальных исследований. Современная иммунология стремительно развивается, расширяя спектр выявляемых иммунных нарушений и увеличивая количество известных нозологий с каждым годом.

Систематика ПИД основана на определении ведущего патогенетического механизма с особым акцентом на изменении функциональных свойств белков вследствие генетических поломок (потеря или усиление функции) [1], [13]. Число генов, поломки в которых приводят к развитию ПИД, ежегодно увеличивается на 10-15% [3]. Последняя версия классификации ПИД, обновленная в 2022 г. Международным союзом иммунологических сообществ (International Union of Immunologic Societies, IUIS), охватывает 485 уникальных гена и делит все ПИД на 10 групп (табл. 2), которые, в свою очередь, подразделяются на подгруппы и отдельные нозологии [2].

Частота Т-клеточных лимфопений составила примерно 1:4 тыс. детей, частота ПИД – примерно 1:10 тыс. Эти данные оказались неожиданными для исследователей, ранее частота этих состояний представлялась более редкой. Из новорожденных с пониженным количеством Т-лимфоцитов только у 40% диагностировали ПИД. По результатам этой работы, уточнили частоту различных генетических дефектов, приводящих к ПИД. Также выявлен широкий спектр врожденных заболеваний, которым сопутствует Т-клеточная лимфопения, в частности более 1/2 детей с Т-клеточной лимфопенией родились с трисомией по хромосоме 21, на втором месте – трисомия по хромосоме 18.

Расширенный неонатальный скрининг в России с 2023 года включает спинальную мышечную атрофию (СМА) и ПИД, помимо наследственных болезней обмена, выявляемых с помощью тандемной масс-спектрометрии (ТМС). Лабораторная диагностика ТКИН и АГГ на доклинической стадии осуществляется методом ПЦР для определения маркеров Т- и В-клеточного лимфопоэза (TREC и KREC), но для точного диагноза требуется иммунофенотипирование методом проточной цитометрии с последующим молекулярно-генетическим исследованием.

Лечение ПИД включает различные методы: заместительную, иммуносупрессивную, таргетную биологическую, профилактическую противомикробную терапию и другие [5]. Кроме того, к куративным методам относятся трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и генная терапия [6], [7]. Расширение фармакологических возможностей и совершенствование методов клеточной и генной терапии позволяют контролировать или излечить заболевание у большинства пациентов с ПИД. Однако успех лечения зависит от ранней диагностики, что особенно важно для пациентов с тяжелыми формами ПИД. Например, проведение ТГСК до 3,5 месяцев у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН) повышает выживаемость до 91%, в то время как после этого возраста она снижается до 66% [8], [9], [10]. Отсрочка заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов у пациентов с агаммаглобулинемией (АГГ) приводит к 15% летальности, а у выживших – к развитию бронхоэктазов у 50% за 5 лет [11].

Клиническая диагностика ТКИН и АГГ до манифестации заболевания часто невозможна, так как симптомов нет в начальные месяцы жизни. Первое инфекционное проявление, подозреваемое на ПИД, часто ведет к серьезным последствиям или смерти. Поэтому выявление тяжелых форм ПИД с помощью неонатального скрининга до развития инфекционных осложнений существенно улучшит прогноз пациентов и снизит младенческую и детскую смертность в целом [4], [9].

Цель исследования: демонстрация клинических случаев первичных иммунодефицитов у детей 2 лет 9 месяцев и 9 лет.

Методы и принципы исследования: медицинские карты стационарного больного (форма 003/у), мальчика в возрасте 2 года 9 месяцев и девочки в возрасте 9 лет, которые наблюдались в ГБУЗ Детской краевой клинической больницы (ДККБ) г. Краснодар в 2022 году.

## **Результаты и обсуждения**

### **2.1. Первый клинический случай**

Мальчик М. 2 года 9 мес, поступил в пульмонологическое отделение ДККБ с жалобами на непродуктивный кашель, одышку, вялость, снижение аппетита.

Анамнез: ребенок от второй беременности, протекавшей без особенностей, вторых срочных родов, с массой тела 3900 г, длиной 57 см, оценкой по шкале Апгар от 8 до 10 баллов. Выписан из роддома на 6-е сутки. В семье еще 4 детей, у младшей сестры, со слов бабушки, расщелина твердого неба (требующая оперативного лечения).

Согласно данным медицинской документации, ребенок наблюдался неврологом с диагнозом ДЦП с 2021 г., получал лечение в неврологическом отделении ДККБ и находился на инвалидности. Из перенесенных им заболеваний обращали на себя внимание частые респираторные заболевания, в течение последних лет отмечался постоянный кашель. В марте 2022г. больной лечился в ЛОР-отделении ДККБ по поводу двустороннего гнойного синусита, гнойного отита, затяжного бронхита.

Нарушение координации движения и пошатывание при ходьбе имели место с одного года 5 месяцев. С рождения наблюдались извитые сосуды на склерах. Профилактические прививки были сделаны по индивидуальному календарю, без реакций. Аллергологический анамнез – без особенностей

При осмотре: состояние при поступлении тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью II степени, интоксикацией, неврологической симптоматикой. Ребенок вялый, самостоятельно не ходит, сидит с поддержкой. Наблюдается отставание в психомоторном развитии (говорит отдельные слова). Кожные покровы бледные с сероватым оттенком. На коже щек, склерах – сосудистые звездочки, в подлопаточной области справа – два пятна цвета кофе с молоком. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Лимфатические узлы: пальпируются все группы, безболезненные, подвижные, не спаяны с окружающей тканью; подчелюстной лимфатический узел слева увеличен (2x3 см), безболезненный, эластичный, не спаян с окружающей тканью. Носовое дыхание затрудненное, отделяемое слизистое. Грудная клетка деформирована, воронкообразной формы. Частота дыхания – от 52 до 56 в 1 минуту. Одышка смешанного характера с преобладанием инспираторного компонента. Перкуторный над легкими звук не изменен, аускультативно с обеих сторон выслушиваются разнокалиберные влажные крепитирующие и мелкопузырчатые хрипы. Частота сердечных сокращений – 128 в 1 минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушенные, систолический шум на верхушке. Печень +1 см. Масса тела при поступлении в стационар – 9575 г, длина тела – 84,5см.

Лабораторные исследования: общий анализ крови на момент поступления: л. –  $10,7 \times 10^9$  /л, эр. -  $4,59 \times 10^{12}$ /л, Нб - 106г/л, тромбоц. -  $432 \times 10^9$ /л, эоз. – 10,5%, мон. – 10,4%, лимф. – 50,6%.

### **2.2. Общий анализ мочи без особенностей**

Биохимический анализ крови: общий белок – 56 г/л, ALT/AST – 7/29Е/л, мочевины – 4,8 ммоль/л, сывороточное железо – 6,28 мкмоль/л, ОЖСС – 67,4 ммоль/л.

Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови: Ig A – 0,72 г/л, Ig M – 0,37 г/л, Ig G – 6,2 г/л (низкое содержание Ig A, Ig M и Ig G).

Иммуногематологические исследования: CD маркеры

Исследование CD 45+ лимфоцитов 38,4%

Исследование CD 3+ лимфоцитов 70,4% (62-69)

CD 3+abs 3,8 Abs/cent (1,8-3)

Исследование CD 19+ лимфоцитов 24,8% (21-28)

CD 19+abs 1,34 Abs/cent (0,7-1,3)

Исследование CD 4+ лимфоцитов 48,3% (30-40)

CD 3+ CD 4+ abs 2,61 Abs/cent (1-1,8)

Исследование CD 8+ лимфоцитов 15,2% (25-35)

CD 3+ CD 8+ abs 0,82 Abs/cent (0,8-1,5)

Исследование CD 16+ / CD 56+ лимфоцитов 3,6% (8-15)

CD 3-(CD 16+56+) abs 0,19 Abs/cent (0,2-0,6)

Ratio (CD4:CD8) 3,18 (1-1,6)

С учетом особенностей анамнеза (рецидивирующий инфекционный синдром в виде возвратных респираторных инфекций; неврологические нарушения – изменение походки, пошатывание при ходьбе, слабость, вялость, замедленность движений; отставание в физическом развитии; сосудистые звездочки на склерах с рождения), клинических данных и результатов лабораторных и инструментальных исследований был выставлен диагноз первичный иммунодефицит неуточненный. Пациент получал антибактериальную терапию (цефтриаксон), в/в иммуноглобулин человека нормальный, бронхолитическую терапию. В дальнейшем рекомендовано наблюдение гематолога в ДККБ.

### 2.3. Второй клинический случай

Девочка 9 лет, частые эпизоды респираторных заболеваний с затяжным течением, без терапии антибиотиками не выздоравливала. В течение последнего года в анализах отмечаются изменения в виде анемии, тромбоцитопении, лейкопении. Впервые была госпитализирована в отделение Онкологии и гематологии ДККБ г. Краснодара в сентябре 2022 г.

При осмотре: состояние средней степени тяжести за счет анемического и кожно-геморрагического синдромов. Кожные покровы бледные, единичные экхимозы и петехии, по всему туловищу и на конечностях имеется распространенная пигментация, пятна кофе с молоком. Периферические лимфатические узлы не увеличены, единичные. В легких дыхание везикулярное, ЧД 20/мин. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС 104/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

Лабораторные исследования: общий анализ крови представлен в таблице 2.

Таблица 2 - Лабораторные показатели общего анализа крови

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.97.2>

Показатель	Результаты	Референсные значения	Ед. измерения
Лейкоциты	4,39↓	5-12	×10 <sup>9</sup> /л
Эритроциты	2,71↓	3,5-4,7	×10 <sup>12</sup> /л
Гемоглобин	91↓	110-145	г/л
Тромбоциты	54↓	150-450	×10 <sup>9</sup> /л
Нейтрофилы	16,6↓	35-65	%

Иммуногематологические исследования:

Проба Кумбса - отрицательная

CD маркеры:

Исследование CD 45+ лимфоцитов 80,3%

Исследование CD 3+ лимфоцитов 67,2% 66-76

CD 3+abs 4,3 Abs/cent 1,4-2

Исследование CD 19+ лимфоцитов 7,1% 12-22

CD 19+abs 0,45 Abs/cent 0,3-0,5

Исследование CD 4+ лимфоцитов 38,9% (33-4)

CD 3+ CD 4+ abs 2,49 Abs/cent (0,7-1,1)

Исследование CD 8+ лимфоцитов 25,1% (27-35)

CD 3+ CD 8+ abs 1,61 Abs/cent (0,6-0,9)

Исследование CD 16+/ CD 56+ лимфоцитов 24,7% (9-16)

CD 3-(CD 16+56+) abs 1,58 Abs/cent (0,2-0,6)

Ratio (CD4:CD8) 1,55 (1-1,4)

Миелограмма: пунктат беден, содержит достаточное количество нейтрального жира и элементов стромы. Эритроидный росток сохранен, эритропоэз нормобластического типа, гемоглобинизация в пределах нормы. Мегакариоцитарный росток сохранён, представлен клетками разной степени зрелости с нарушенной функциональной деятельностью

По результатам проведенного обследования генез цитопении не был до конца верифицирован, выписка пациентки была направлена в НИИЦ ДГОИ им. Рогачева г. Москва, получены рекомендации по проведению молекулярно-генетического обследования, которое было проведено в лаборатории Генетик ферст. По результатам обследования у девочки имеется изменения в гене RAD50 (ассоциированное с Ниймген – подобным синдромом) и в гене ERCC4 (ассоциированное с анемией Фанкони). Девочка госпитализирована повторно для контрольного обследования. В межгоспитальный период у пациентки в анализе крови сохраняются цитопенические проявления, не требующие заместительной терапии компонентами крови.

Клинический диагноз: Первичный иммунодефицит неуточнённый. Миелодиспластический синдром неуточнённый.

#### Заключение

Представленные клинические случаи показывают разнообразие неспецифических синдромов, которые обусловлены первичными иммунодефицитами. Сочетание таких проявлений как частые инфекционные заболевания, отставание в физическом развитии, пороки развития, лимфденопатии, изменения со стороны системы крови должны настораживать педиатров в отношении патологии иммунитета. Пациентам в наших наблюдениях планируется дальнейшее обследование и наблюдение в НИИЦ ДГОИ им. Рогачева г. Москва для уточнения группы первичного иммунодефицита и определения дальнейшей тактики ведения.

**Конфликт интересов**

Не указан.

**Рецензия**

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Review**

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

**Список литературы / References**

1. Соловьева И.Л. Вакцинация детей с первичными иммунодефицитами / И.Л. Соловьева, А.А. Хасанова, А.П. Черданцев — Москва: Отмара.нет, 2022. — 37 с.
2. Павлова Т.Б. Первичный иммунодефицит у ребёнка с гетеротаксией / Т.Б. Павлова, В.М. Шинкарева // Российский аллергологический журнал. — 2021. — 3. — с. 120-125. — DOI: 10.36691/RJA1455.
3. Троицкая Е.В. Диагностика первичных иммунодефицитов у детей Пермского края: история и перспективы / Е.В. Троицкая, В.В. Смышляева // Актуальные вопросы педиатрии: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием; — Пермь, 2017.
4. Воронин С.В. Неонатальный скрининг, постнатальная диагностика и тактика доклинического лечения и профилактики первичных иммунодефицитов у детей / С.В. Воронин, Р.А. Зинченко, И.Ю. Ефимова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2023. — 2. — DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-11-33.
5. Рыкачевская А.Г. Алгоритмы диагностики и клинические проявления первичных иммунодефицитов у детей / А.Г. Рыкачевская, Е.А. Атанова // Forcipe. — 2019. — 2.
6. Старичкова Ю.В. Анализ планирования трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с первичными иммунодефицитами с использованием специализированных информационных систем / Ю.В. Старичкова, Д.Н. Балашов, А.Л. Лаберко // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2020. — 4. — DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-63-70.
7. Диагностика иммунодефицитных состояний. Педиатрия // Consilium Medicum. — 2021. — 3. — С. 255–260. — DOI: 10.26442/26586630.2021.3.201195
8. Кузьменко Н.Б. Хромосомные aberrации как причина комплексного фенотипа у детей с первичными иммунодефицитами / Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, Ю.А. Родина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2020. — 4. — DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-62-67.
9. Кузнецова А.А. Поражение легких при первичных иммунодефицитах у детей / А.А. Кузнецова, Е.А. Гольцман, О.Ф. Позднякова // Children's Medicine of the North-West. — 2021. — 1.
10. Дерябина С.С. Ретроспективный анализ случаев первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца / С.С. Дерябина, Д.А. Черемохин, И.А. Тузанкина // Российский иммунологический журнал. — 2020. — 4. — DOI: 10.46235/1028-7221-492-ARA.
11. Корсунский И.А. Целесообразность неонатального скрининга первичных иммунодефицитных состояний / И.А. Корсунский, М.А. Гордукова, А.С. Сирнова // РМЖ. — 2018. — 9.
12. Резников Ю.П. Здоровье иммунной системы: путь, который еще не пройден / Ю.П. Резников // Иммунология. — 2022. — 3. — с. 352-357.
13. Бурлуцкая А.В. Узелковый полиартериит: клинические случаи у мальчиков 12 и 9 лет / А.В. Бурлуцкая, В.Е. Триль, Н.В. Савельева и др. // Кубанский научный медицинский вестник. — 2023. — 2. — с. 89-101. DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-2-89-101.

**Список литературы на английском языке / References in English**

1. Solov'eva I.L. Vaksinatcija detej s pervichnymi immunodefitsitami [Vaccination of children with primary immunodeficiency] / I.L. Solov'eva, A.A. Hasanova, A.P. Cherdantsev — Moskva: Otmara.net, 2022. — 37 p. [in Russian]
2. Pavlova T.B. Pervichnyj immunodefitsit u rebenka s geterotaksiej [Primary immunodeficiency in a child with heterotaxia] / T.B. Pavlova, V.M. Shinkareva // Russian Allergological Journal. — 2021. — 3. — p. 120-125. — DOI: 10.36691/RJA1455. [in Russian]
3. Troitskaja E.V. Diagnostika pervichnyh immunodefitsitov u detej Permskogo kraja: istorija i perspektivy [Diagnosis of primary immunodeficiency in children of the Perm Region: history and prospects] / E.V. Troitskaja, V.V. Smyshljaeva // Topical Issues Of Pediatrics: materials of the Interregional Scientific and Practical Conference with international participation; — Perm', 2017. [in Russian]
4. Voronin S.V. Neonatal'nyj skrinig, postnatal'naja diagnostika i taktika doklinicheskogo lechenija i profilaktiki pervichnyh immunodefitsitov u detej [Neonatal screening, postnatal diagnosis and tactics of preclinical treatment and prevention of primary immunodeficiency in children] / S.V. Voronin, R.A. Zinchenko, I.Ju. Efimova // Paediatrics. Journal named after G.N. Speransky. — 2023. — 2. — DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-11-33. [in Russian]
5. Rykachevskaja A.G. Algoritmy diagnostiki i klinicheskie projavlenija pervichnyh immunodefitsitov u detej [Diagnostic algorithms and clinical manifestations of primary immunodeficiency in children] / A.G. Rykachevskaja, E.A. Atanova // Forcipe. — 2019. — 2. [in Russian]
6. Starichkova Ju.V. Analiz planirovanija transplantatsii gemopoeticheskikh stvolovyh kletok u detej s pervichnymi immunodefitsitami s ispol'zovaniem spetsializirovannyh informatsionnyh sistem [Analysis of hematopoietic stem cell transplantation planning in children with primary immunodeficiency using specialized information systems] / Ju.V.

Starichkova, D.N. Balashov, A.L. Laberko // Paediatrics. Journal named after G.N. Speransky. — 2020. — 4. — DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-63-70. [in Russian]

7. Diagnostika immunodeficitnyh sostoyanij. Pediatriya [Diagnosis of immunodeficiency conditions. Pediatrics] // Consilium Medicum]. — 2021. — 3. — P. 255–260. — DOI: 10.26442/26586630.2021.3.201195 [in Russian]

8. Kuz'menko N.B. Hromosomnye aberratsii kak prichina kompleksnogo fenotipa u detej s pervichnymi immunodefitsitami [Chromosomal aberrations as a cause of complex phenotype in children with primary immunodeficiency] / N.B. Kuz'menko, A.A. Muhina, Ju.A. Rodina // Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics. — 2020. — 4. — DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-62-67. [in Russian]

9. Kuznetsova A.A. Porazhenie legkih pri pervichnyh immunodefitsitah u detej [Lung damage in primary immunodeficiency in children] / A.A. Kuznetsova, E.A. Gol'tsman, O.F. Pozdnjakova // Children's Medicine of the North-West. — 2021. — 1. [in Russian]

10. Derjabina S.S. Retrospektivnyj analiz sluchaev pervichnyh immunodefitsitov u detej s vrozhdennymi porokami serdtsa [Retrospective analysis of cases of primary immunodeficiency in children with congenital heart defects] / S.S. Derjabina, D.A. Cheremohin, I.A. Tuzankina // Russian Immunological Journal. — 2020. — 4. — DOI: 10.46235/1028-7221-492-ARA. [in Russian]

11. Korsunskij I.A. Tselesoobraznost' neonatal'nogo skringinga pervichnyh immunodefitsitnyh sostojanij [The expediency of neonatal screening of primary immunodeficiency conditions] / I.A. Korsunskij, M.A. Gordukova, A.S. Simova // RMJ. — 2018. — 9. [in Russian]

12. Reznikov Ju.P. Zdorov'e immunoj sistemy: put', kotoryj esche ne projden [Immune system health: a path that has not yet been traversed] / Ju.P. Reznikov // Immunology. — 2022. — 3. — p. 352-357. [in Russian]

13. Burlutskaja A.V. Uzelkovyj poliarteriit: klinicheskie sluchai u mal'chikov 12 i 9 let [Polyarteritis Nodosa: Clinical Cases in Boys 12 and 9 Years Old] / A.V. Burlutskaja, V.E. Tril', N.V. Savel'eva et al. // Kuban Scientific Medical Bulletin. — 2023. — 2. — p. 89-101. — DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-2-89-101. [in Russian]