

Е.А. Дегтярева¹, Б.М. Мвела¹, А.П. Продеус², Д.Ю. Овсянников¹,
М.Г. Кантемирова¹, О.В. Алексеева¹, Д.А. Кудлай^{3, 4}, А.И. Ким⁵, И.Е. Нефедова⁵,
Т.В. Рогова⁵, М.Р. Туманян⁵, И.А. Корсунский⁶

¹ РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

² НИКИ детства, Московская область, г. Мытищи, Российская Федерация

³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ ГНЦ Институт иммунологии, Москва, Российская Федерация

⁵ НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

⁶ Медицинский центр «Эмек», Алуфа, Израиль

Иммунодефицитные состояния при врожденных пороках сердца (обзор литературы)

Автор, ответственный за переписку:

Дегтярева Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской кардиологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3, тел.: +7 (903) 545-77-02, e-mail: dgp48@yandex.ru

Представлены данные исследований последних двух десятилетий о первичной и вторичной иммунологической недостаточности при врожденных пороках сердца (ВПС) как причине частых инфекционных осложнений до и после операций на сердце. На основании скринингов различного уровня приводятся данные о большей выраженности иммунологических нарушений при критических и цианотических ВПС при конотрункальных пороках по сравнению с таковыми при септальных дефектах и стенотических пороках. Нарушения чаще касались функции Т-клеток и дефицита иммуноглобулинов (особенно подгрупп IgG и IgG4). Различные виды первичного иммунодефицита были обнаружены при 13 генетических синдромах в сочетании с ВПС. В обзоре обсуждается возможность использования методики количественного определения ДНК TREC и KREC — побочных продуктов созревания Т- и В-клеточных рецепторов, позволяющей судить о дефектах Т- и В-клеточного звеньев иммунной системы для прогнозирования инфекционных осложнений у детей с ВПС. Приводятся данные собственного исследования 200 младенцев с ВПС (в 5% наблюдений с синдромальными формами ВПС), где снижение TREC было обнаружено в 23,5% случаев, в том числе у всех младенцев с синдромальными формами, чаще при цианотических и конотрункальных ВПС, и у детей, поступивших в критических состояниях. У детей со сниженными значениями TREC инфекционные осложнения в послеоперационном периоде наблюдались значимо чаще по сравнению с детьми с нормальными показателями (соответственно 36 и 3,6%). Анализ публикаций подтвердил значение скрининга TREC и KREC для целенаправленной предоперационной подготовки с целью уменьшения послеоперационных осложнений и снижения риска летальности при ВПС.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, иммунодефицитные состояния, первичные иммунодефициты, вторичная иммунологическая недостаточность, исследования иммунитета, KREC, TREC

Для цитирования: Дегтярева Е.А., Мвела Б.М., Продеус А.П., Овсянников Д.Ю., Кантемирова М.Г., Алексеева О.В., Кудлай Д.А., Ким А.И., Нефедова И.Е., Рогова Т.В., Туманян М.Р., Корсунский И.А. Иммунодефицитные состояния при врожденных пороках сердца (обзор литературы). *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(5):507–514. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2647>

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

Врожденные пороки сердечно-сосудистой системы (ВПС) — это существующие с рождения аномалии структуры или функции сердца и сосудов — даже в случае выявления патологии значительно позже. ВПС являются следствием нарушения эмбрионального развития. Смертность при ВПС до одного года жизни — не менее 40%, и 70% из них умирают в первые месяцы. Основным фактором выживаемости при ВПС являются их анатомо-морфологические характеристики, т.е. вид патологии [1, 2].

Деление ВПС на «критические и некритические» основано на «серьезности» дефекта и его влиянии на центральную гемодинамику. Критические ВПС требуют срочной помощи или хирургического вмешательства

в течение первых нескольких часов, дней или недель жизни [3–5], чему способствует немедленная правильная маршрутизация новорожденных, основанная на пренатальной и точной ургентной постнатальной диагностике ВПС [6]. Некритические ВПС относятся к менее серьезным дефектам, которые могут быть прооперированы в более позднем возрасте и/или получать медикаментозное лечение на протяжении определенного периода [7]. Установлено, что не менее 15% всех пороков сердца могут быть вызваны хромосомными аберрациями, генетическими мутациями или передаваться по наследству [8, 9]. Каждый год в мире на 50/1000 увеличивается количество больных, прооперированных по поводу ВПС [3]. Разработаны различные типы кардиохирургических операций (радикальные, паллиативные, гемодинамические и эндоваскулярные), которые выпол-

няются при лечении ВПС в зависимости от их клинической картины, гемодинамики и анатомии [10–14].

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

Своевременная кардиохирургическая коррекция является важнейшим фактором выживаемости детей с ВПС, которая во многих центрах в последние десятилетия превышает 90% [15]. Однако операции бывают вынужденно отсрочены из-за интеркуррентной заболеваемости этих пациентов. При этом риски развития пневмонии, сепсиса и инфекционного эндокардита у детей с ВПС значительно выше, чем в популяции, что может привести к дальнейшим осложнениям и даже гибели пациентов [16–18]. Увеличение риска инфекций у детей с ВПС C.S. Woodward (2011) связывает с нарушениями иммунного ответа и гемодинамическими нарушениями [19]. Так, тяжелое течение бронхолитов и пневмоний, вызванных респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекцией, в разы превышающее по частоте таковое у детей без ВПС, увеличивает частоту госпитализаций в 3 раза, а также необходимость лечения в блоках интенсивной терапии и летальность, что было установлено канадским исследованием течения РСВ-инфекции у детей с ВПС и другими исследованиями [16, 20, 21]. Заболеваемость пневмониями, в том числе атипичными пневмониями, связанными с внутриклеточными возбудителями (микоплазменной и хламидийной инфекции), персистенция возбудителей могут стать причиной

длительной искусственной вентиляции легких и острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургической коррекции ВПС [16, 22, 23]. Риск развития эндокардита у детей с ВПС в 40 раз выше, чем у здоровых детей, особенно при цианотических и сложных ВПС. Такие дети являются основной группой риска инфекционного эндокардита до и после кардиохирургического лечения даже в периоде новорожденности и в раннем возрасте [24]. Жизнеугрожающим осложнением для детей с ВПС является сепсис — системная инфекция с полиорганной повреждением. При этом риски развития сепсиса и уровень смертности от него у младенцев с ВПС значительно выше, чем у младенцев без ВПС [25]. Поэтому важное значение имеют методы оценки иммунологических нарушений, позволяющие оценить и уменьшить риски инфекционных осложнений кардиохирургии [26–28].

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Иммунодефицитные состояния (ИДС) представляют собой врожденные или приобретенные дефекты иммунной системы, выражающиеся в неспособности организма осуществлять реакции клеточного и/или гуморального иммунитета для поддержания генетически обусловленной антигенной стабильности, обеспечения роста и развития организма [29–32]. Первичные иммунодефициты (ПИД) представлены группой генетически обусловленных заболеваний, которые характеризуются изолированными или комбинированными дефектами

Elena A. Degtyareva¹, Bupe M. Mwela¹, Andrey P. Prodeus², Dmitry Yu. Ovsyannikov¹, Marina G. Kantemirova¹, Olga V. Alekseeva¹, Dmitry A. Kudlay^{3, 4}, Alexey I. Kim⁵, Inessa E. Nefedova⁵, Tatiana V. Rogova⁵, Margarita R. Tumanyan⁵, Ilya A. Korsunskiy⁶

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

² Research clinical institute of childhood, the Moscow Region, Mytishchi, Russian Federation

³ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russian Federation

⁴ National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

⁵ A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

⁶ Emek Medical Center, Afula, Israel

Immunodeficiency Disorders in Congenital Heart Diseases (Review)

The study data of the last two decades on primary and secondary immunodeficiency in congenital heart defects (CHD) as a cause of frequent infectious complications before and after cardiac surgery are presented. Based on screenings of various levels, data are provided on the greater severity of immunological disorders in critical and cyanotic CHD in conotruncal defects compared with those in septal defects and stenotic defects. Violations were more often related to T-cell function and immunoglobulin deficiency (especially the IgG and IgG4 subgroups). Various types of primary immunodeficiency were found in 13 genetic syndromes in combination with CHD. The review discusses the possibility of using the technique of quantitative determination of DNA TREC and KREC — by-products of maturation of T- and B-cell receptors, which allows us to judge the defects of the T- and B-cell links of the immune system to predict infectious complications in children with CHD. The data of our own study of 200 infants with CHD (in 5% of cases with syndromic forms of CHD) are presented, where a decrease in TREC was found in 23.5% of cases, including all infants with syndromic forms, more often with cyanotic and conotruncal CHD and in children admitted in critical conditions. In children with reduced TREC values, infectious complications in the postoperative period were observed significantly more often than in children with normal indicators (36 and 3.6%, respectively). The analysis of publications confirmed the importance of TREC and KREC screening for targeted preoperative preparation in order to reduce postoperative complications and reduce the risk of mortality in CHD.

Key words: congenital heart defects, immunodeficiency disorders, primary immunodeficiency, secondary immunodeficiency, immunity studies, KREC, TREC

For citation: Degtyareva Elena A., Mwela Bupe M., Prodeus Andrey P., Ovsyannikov Dmitry Yu., Kantemirova Marina G., Alekseeva Olga V., Kudlay Dmitry A., Kim Alexey I., Nefedova Inessa E., Rogova Tatiana V., Tumanyan Margarita R., Korsunskiy Ilya A. Immunodeficiency Disorders in Congenital Heart Diseases (Review). *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(5):507–514. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2647>

клеточного (Т- и В-лимфоциты), гуморального иммунитета и фагоцитоза. Это редкие нарушения, проявляющиеся восприимчивостью к инфекции и преобладанием аутоиммунных реакций, аллергии, аутовоспаления и злокачественных новообразований [32–35]. Частота ПИД составляет 5,7 на 100 тыс. живорождений [35].

Вторичная иммунологическая недостаточность, или вторичные ИДС, может возникать в результате воздействия на иммунокомпетентный организм различных внешних факторов как инфекционной, так и неинфекционной природы. Вторичные ИДС являются приобретенными и встречаются чаще, чем ПИД. Описано развитие вторичных ИДС при широком спектре патологии, включая бактериальные, вирусные (ВИЧ) и гельминтные инфекции, эмоциональный и физический стресс, аллергические и аутоиммунные процессы, хирургические операции, травмы, патологические процессы с лимфопенией и потерей белка (например, ожоги, экссудативная энтеропатия и т.д.). Кроме того, вторичные ИДС описаны при лечебных процедурах, рентгенотерапии, антибиотикотерапии, применении цитостатиков и глюкокортикоидов, других медикаментов, в неблагоприятной экологической среде, при профессиональных вредностях, количественных и качественных дефицитах питания, в периоды гормональных перестроек и т.д. Описаны вторичные ИДС, связанные с сердечной недостаточностью и артериальной гипоксемией при врожденных (особенно цианотических) и приобретенных пороках сердца, включая операции с использованием искусственного кровообращения в кардиохирургии [28, 31]. При изучении связи ИДС и ВПС был установлен повышенный риск неотложных состояний и летальности при их сочетании [36, 37].

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

Склонность детей с ВПС к инфекции, по мнению авторов, может быть частично объяснена лежащим в ее основе иммунодефицитным расстройством. Это подтвердил обширный анализ D.J. Radford и Y.H. Thong, обнаруживший высокую частоту ИДС у детей с ВПС. Наблюдая широкий спектр дефицитов иммуноглобулинов (как при пороках с шунтированием крови, так и при стенотических пороках) и значительную корреляцию между наличием иммунодефицита и склонностью к инфекционным заболеваниям у исследуемой группы детей, авторы подчеркнули важность включения измерений подклассов IgG в комплекс диагностических мероприятий [26].

В более позднем конвенциональном иммунологическом исследовании D.J. Radford и соавт. 66 детей с ВПС у 32% из них было диагностировано ИДС по всем общепринятым критериям оценки параметров иммунитета (IgG, IgA, IgM, Т-клеточный иммунитет), а у большинства (53% из 66 детей) нарушения касались изменений подкласса IgG, причем у 26 пациентов (39% наблюдений) наблюдался преимущественно дефицит подкласса IgG4. Авторы обнаружили, что дети с конотрункальными аномалиями (тетрада Фалло, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, транспозиция магистральных артерий и общий артериальный ствол) в большей степени предрасположены к развитию иммунодефицита с нарушением функции Т-клеток и особенностями подклассов IgG, и подчеркнули, что даже у несиндромальных пациентов с ВПС были определены нарушения иммунитета, дефицит иммуноглобулинов и Т-клеток. Исследователи подчеркивают повышенный риск инфекционных осложнений и важность раннего распознавания ИДС — и осо-

бенно дефицита IgG — у детей с ВПС, что, по их мнению, может улучшить результаты противомикробной и иммунокорректирующей терапии с использованием препаратов внутривенных иммуноглобулинов [27].

Высокую частоту дефицита иммуноглобулинов по сравнению со здоровыми лицами подтвердили новые исследования G.P. Diller и соавт. [37].

Наши ранние исследования на основании иммунологических тестов первого и второго уровня (ВОЗ, 1983) позволили сделать вывод, что степень вторичных ИДС определяется выраженностью недостаточности кровообращения и артериальной гипоксемии при цианотических ВПС и усугубляется после хирургических вмешательств, что нуждается в коррекции для уменьшения риска развития послеоперационных гнойно-септических и инфекционных осложнений [28]. В то же время, по некоторым данным, не менее 30% ВПС сочетаются с генетическими синдромами, сопровождающимися внесердечными аномалиями, с врожденными пороками развития центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата, а также с иммунологической недостаточностью [38]. В медицинской литературе сообщалось о примерно 13 синдромах, при которых иммунодефицит и ВПС могут сосуществовать. Некоторые генетические синдромы особенно часто сочетаются с ВПС, в том числе синдромы Дауна, врожденной асплении [27], Ди Джорджи (синдром делеции 22q11.2), Кабуки [39–41].

Точные механизмы, лежащие в основе связи между иммунодефицитом и ВПС, еще до конца не изучены. Однако было высказано предположение, что нарушение функции тимуса, аномальная дифференцировка лимфоцитов и хроническое воспаление играют ключевую роль в этом процессе [42].

В исследовании, проведенном A. Ahmed и соавт. было установлено, что сама хирургическая коррекция ВПС, включающая частичное или полное удаление тимуса, способствует развитию врожденных и приобретенных В-клеточных иммунодефицитов [43]. Некоторые исследования показали, что генетические факторы способствуют сочетанному возникновению ВПС и иммунодефицита, поскольку при обоих состояниях могут обнаруживаться идентичные генетические аномалии. Констатируется необходимость дальнейших исследований для лучшего понимания механизмов и установления генетических факторов, лежащих в основе этой ассоциации и способствующих ей [36, 41, 42].

Таким образом, ИДС являются важной проблемой детей с ВПС, ухудшают результаты хирургических вмешательств и увеличивают риски летального исхода, поэтому раннее выявление и лечение иммунодефицита у пациентов с ВПС имеет важное значение для улучшения долгосрочных результатов.

В клинической практике исследование иммунитета играет решающую роль для диагностики и лечения различных заболеваний. Существует множество доступных методов количественной и функциональной оценки иммунной системы, включая анализы клеточного и гуморального иммунитета, идентификацию и количественное определение популяций и субпопуляций иммунных клеток, уровней иммуноглобулинов, уровней комплемента, про- и противовоспалительных цитокинов [30, 33, 44, 45], а также сложные иммуногистохимические исследования. Применяются новые высокоэффективные методики для выявления редких генетических мутаций, вызывающих иммунодефицит, генетические технологии секвенирования всего экзона и секвенирования следующего поколения [36, 46, 47]. Из 2392 младенцев,

прошедших тестирование с помощью секвенирования нового поколения (NGS), у 51 ребенка был диагностирован ПИД семи различных типов, причем самым распространенным оказался комбинированный иммунодефицит с ассоциированными или синдромальными признаками, который составил 25 из 51 случая (49%). Отрадно, что 35 пациентов (68,6%) либо были излечены, либо достигли улучшения после диагностики ПИД [46]. В последние годы для выявления структурных нарушений в иммунной системе применяются современные методы визуализации — компьютерная и магнитно-резонансная томография. Эти исследования также могут быть использованы для мониторинга прогрессирования заболевания и реакции на лечение [48].

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ИММУНИТЕТА

Учитывая ограниченную информативность стандартных лабораторных методов, иммунологические тесты подтвердили свою важность в качестве дифференциально-диагностических критериев для воспалительных и невоспалительных поражений миокарда при принятии решения о необходимости операции у пациентов с ВПС, синдромом кардиомегалии и тяжелой миокардиальной дисфункцией [28, 49]. Выбор подходящего исследования зависит от клинического контекста и предполагаемого основного иммунного дефекта.

Для оценки функции клеточного иммунитета в последние три десятилетия показали свою информативность ДНК-маркеры развития Т- и В-клеток — TREC (T-cell receptor excision circle) и KREC (kappa-deleting recombination excision circle). Открытие TREC и KREC в начале 1990-х гг. принадлежит группе исследователей Центра СПИДа имени Аарона Даймонда Рокфеллеровского университета Нью-Йорка под руководством Дугласа Ф. Никсона. Исследования показали, что в процессе созревания Т- и В-лимфоцитов в тимусе и костном мозге происходит формирование клеточных рецепторов путем рекомбинации генов в ДНК-цепи, что приводит к созданию уникального участка, способного распознавать внешние агенты. Во время каждой рекомбинации происходит удаление небольшого фрагмента цепи с образованием экзацизионных колец TREC и KREC [50]. Открытие TREC и KREC предоставило новые возможности для изучения иммунной системы и привело к лучшему пониманию механизмов перегруппировки генетического материала для генерации разнообразного набора Т-клеточных рецепторов, которые могут распознавать широкий спектр патогенов и реагировать на них [29, 50–53]. С момента первоначального открытия TREC и KREC были достаточно изучены, и их использование в качестве маркеров наивных Т- и В-клеток получило широкое распространение в иммунологических исследованиях у здоровых лиц различного возраста и при различной патологии, включая первичные и вторичные ИДС у новорожденных [31, 53–55].

TREC являются высокочувствительными и специфичными для раннего выявления заболеваний с Т-клеточным иммунодефицитом (синдром Ди Джорджи, тяжелый комбинированный иммунодефицит и синдром Вискотта — Олдрича) [29, 56] и ВИЧ-инфекции, где истощение наивных Т-клеток, измеряемое с помощью TREC, связано с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом [52, 53, 57].

При заболеваниях с В-клеточным иммунодефицитом (Х-сцепленная агаммаглобулинемия и общий вариабельный иммунодефицит) высокочувствительны и специфичны показатели KREC, а при аутоиммунных заболеваниях

значения KREC коррелируют с активностью процесса и ответом на терапию [58, 59].

Эти маркеры стали важными — быстрыми, простыми, неинвазивными и относительно недорогими — современными высокочувствительными и специфичными компонентами комплексного неонатального скрининга в составе других тестов и маркеров широкого спектра генетических и метаболических нарушений. Измерение TREC и KREC позволяет проводить скрининг большого числа новорожденных за короткий промежуток времени [53, 59–65].

Данные о возможности изучения TREC и KREC в качестве маркеров ИДС при ВПС немногочисленны. Установлено их значительное снижение по сравнению со здоровыми, а также при критических ВПС по сравнению с детьми с некритическими аномалиями [55]. TREC и KREC проявили себя как многообещающие индикаторы для прогнозирования исходов у пациентов с ВПС.

Исследование, проведенное М.С. Van Zelm и соавт. (2011), подтвердило, что низкие уровни TREC и KREC коррелируют с повышенной смертностью у взрослых пациентов с ВПС [58]. Аналогично: исследование Т. Jiang и соавт. в 2016 г. показало, что низкие уровни TREC и KREC коррелируют с повышенным риском инфекций у детей с ВПС [61].

В исследовании К. Kennedy и соавт. (2020) анализировалось содержание TREC у детей с ВПС до 12 мес в клинике Пенсильвании на основании ретроспективного анализа медицинских карт 441 новорожденного с ВПС. Данные сопоставлялись с результатами неонатального скрининга, видами пороков сердца, генетическими диагнозами и видами кардиохирургического вмешательства. В противоположность ряду исследований, где указывалось на ложноположительные результаты при неонатальном скрининге, была обнаружена высокая достоверность результатов TREC для скрининга первичного тяжелого комбинированного иммунодефицита, что позволило рекомендовать дальнейшее изучение связи между ВПС и скринингом TREC у новорожденных [66].

В наших собственных исследованиях, проведенных у 200 младенцев с ВПС в период 2020–2022 гг., было выявлено снижение уровня TREC у 47 младенцев, т.е. в 23% наблюдений. Нарушения Т-клеточного иммунитета касались преимущественно детей с критическими ВПС, цианотическими пороками и пороками конотрункуса. У этих детей наблюдалось значимое увеличение частоты послеоперационных инфекционных осложнений по сравнению с детьми с ВПС и нормальными показателями (соответственно в 36 и 3,6% наблюдений) [67].

В исследовании Д.А. Черемохина была обнаружена достаточно высокая распространенность синдрома делеции 22q11.2, известного также как синдром Ди Джорджи, велокардиофасциальный синдром или синдром дефицита TBX1, в Свердловской области — до 1 на 9895 детей. При данном синдроме в 72% случаев наблюдались ВПС, в 58% — гипоплазия тимуса и в 49% случаев — снижение уровня TREC. На основании данных аутопсии TREC/KREC у 271 ребенка автором было диагностировано 135 случаев ПИД. Из них в 50 случаях ПИД (37%) наблюдались ВПС. Изучая погибших детей с ВПС, чья иммунонезависимая патология дебютировала на первом году жизни, автор констатирует важность изучения молекулярно-генетических аспектов ПИД в ходе дооперационной диагностики с момента рождения для уменьшения летальности [36].

В отличие от информации об уровне TREC, данные об использовании KREC в качестве биомаркеров ИДС

при ВПС обнаруживаются в единичных исследованиях, где было установлено значительное снижение их уровня у детей с ВПС по сравнению со здоровыми [68, 69]. Кроме того, уровни KREC положительно коррелировали с размером тимуса, что позволило предположить дисфункцию тимуса у пациентов с ВПС с нарушением выработки В-клеток [68, 70].

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ публикаций о высоком риске инфекционных осложнений при кардиохирургических вмешательствах у детей с ВПС и частоте иммунологической недостаточности у этой категории пациентов подтверждает перспективность определения уровней TREC и KREC в качестве дооперационного скрининга у детей с ВПС для улучшения исходов операций.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Публикация проводилась при поддержке Программы стратегического академического лидерства Российского университета дружбы народов (РУДН).

ACKNOWLEDGEMENTS

The publication was supported by the Strategic Academic Leadership Program of RUDN University.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.А. Дегтярева, Б.М. Мвела, А.П. Продеус, Д.Ю. Овсянников, М.Г. Кантемирова, О.В. Алексеева, Д.А. Кудлай, А.И. Ким, И.Е. Нефедова, Т.В. Рогова, М.Р. Туманян, И.А. Корсунский — концепция, дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста. Е.А. Дегтярева, Б.М. Мвела, Д.А. Кудлай — редактирование. Все авторы прочитали и утвердили окончательную рукопись.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena A. Degtyareva, Bupe M. Mwela, Andrey P. Prodeus, Dmitry Yu. Ovsyannikov, Marina G. Kantemirova, Olga V. Alekseeva, Dmitry A. Kudlay, Alexey I. Kim, Inessa E. Nefedova, Tatiana V. Rogova, Margarita R. Tumanyan, Ilya A. Korsunskiy — concept, research design, material collection

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Van Praagh R. Diagnosis of complex congenital heart disease: morphologic-anatomic method and terminology. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1984;7(3-4):115–120. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02552810>
2. Бокерия Л., Шаталов К. *Детская кардиохирургия: руководство для врачей*. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2016. — 864 с. [Bokeriya L, Shatalov K. *Detskaya kardiokhirurgiya: A guide for doctors*. Moscow: Scientific Center for Cardiovascular Surgery n.a. A.N. Bakulev; 2016. 864 p. (In Russ).]
3. Hoffman JL, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890–1900. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01886-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01886-7).
4. Kemper AR, Mahle WT, Martin GR, et al. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1259–e1267. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1317>
5. Hoffman JL. The global burden of congenital heart disease. *Cardiovasc J Afr*. 2013;24(4):141–145. doi: <https://doi.org/10.5830/CVJA-2013-028>
6. Bravo-Valenzuela NJ, Peixoto AB, Júnior EA. Prenatal diagnosis of congenital heart disease: a review of current knowledge. *Indian Heart J*. 2018;70(1):150–164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.12.005>
7. Helman SM, Herrup EA, Christopher AB, Al-Zaiti SS. The role of machine learning applications in diagnosing and assessing critical and non-critical CHD: a scoping review. *Cardiol Young*. 2021;31(11):1770–1780. doi: <https://doi.org/10.1017/S1047951121004212>

and processing, text writing. Elena A. Degtyareva, Bupe M. Mwela, Dmitry A. Kudlay — editing. All authors read and approved the final manuscript.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Е.А. Дегтярева

<https://orcid.org/0000-0003-4865-732X>

Б.М. Мвела

<https://orcid.org/0000-0003-1426-8334>

А.П. Продеус

<https://orcid.org/0000-0001-5435-1859>

Д.Ю. Овсянников

<https://orcid.org/0000-0003-3452-8666>

М.Г. Кантемирова

<https://orcid.org/0000-0002-5153-0146>

О.В. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0001-6253-0152>

Д.А. Кудлай

<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

А.И. Ким

<https://orcid.org/0000-0002-1759-9895>

И.Е. Нефедова

<https://orcid.org/0000-0002-9221-051X>

Т.В. Рогова

<https://orcid.org/0000-0002-7610-1743>

М.Р. Туманян

<https://orcid.org/0000-0003-4250-8198>

И.А. Корсунский

<https://orcid.org/0000-0002-7822-2477>

8. Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, et al. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr*. 1989;114(1):79–86. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(89\)80605-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(89)80605-5)
9. Pober BR. Overview of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145C(2):158–171. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30126>
10. Nwafor IA, Eze JC. Status of congenital heart defects in Nigeria: The role of cardiac surgery. *World J Cardiovasc Surg*. 2019;9(7):63–72. doi: <https://doi.org/10.4236/wjcs.2019.97008>
11. Arvind B, Saxena A. Timing of Interventions in infants and children with congenital heart defects. *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):289–294. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03133-w>
12. Shmukler A, Haramati A, Haramati LB. Overview of Common Surgical Procedures in CHD. *Semin Roentgenol*. 2020;55(3):264–278. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ro.2020.06.010>
13. Corno AF, Koerner TS, Salazar JD. Innovative treatments for congenital heart defects. *World J Pediatr*. 2023;19(1):1–6. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00654-x>
14. Mavroudis C, Backer C, Anderson R, et al. *Pediatric cardiac surgery*. John Wiley & Sons; 2023.
15. Costello JM, Pasquali SK, Jacobs JP, et al. Gestational age at birth and outcomes after neonatal cardiac surgery: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery

- Database. *Circulation*. 2014;129(24):2511–2517. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005864>
16. Зеленикин М.А., Дегтярева Е.А., Лобачева Г.В., Хахина Л.Л. Значение дооперационной профилактики специфических пневмоний у инфицированных кардиохирургических больных раннего возраста // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. — 1997. — № 5. — С. 27–30. [Zelenikin MA, Degtyareva EA, Lobacheva GV, Khakhina LL. Znachenie dooperatsionnoi profilaktiki spetsificheskikh pnevmonii u infitsirovannykh kardiokhirurgicheskikh bol'nykh rannego vozrasta. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1997;(5):27–30. (In Russ).]
17. Healy F, Hanna B, Zinman R. Pulmonary complications of congenital heart disease. *Paediatr Respir Rev*. 2012;13(1):10–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2011.01.007>
18. Murni IK, McLaren G, Morrow D, et al. Perioperative infections in congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2017;27(S6):S14–S21. doi: <https://doi.org/10.1017/S1047951117002578>
19. Woodward CS. Keeping children with congenital heart disease healthy. *J Pediatr Health Care*. 2011;25(6):373–378. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2011.03.007>
20. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *J Pediatr*. 1992;121(3):348–354. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)90000-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)90000-0)
21. Kristensen K, Stensballe LG, Bjerre J, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus hospitalisation in children with heart disease. *Arch Dis Child*. 2009;94(10):785–789. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2008.143057>
22. Дегтярёва Е.А., Павлова Е.С., Овсянников Д.Ю. Особенности течения пневмонии у младенцев с врождёнными пороками сердца // *Естественные и технические науки*. — 2011. — № 5. — С. 194–195. [Degtyareva EA, Pavlova ES, Ovsyannikov DYU. Features of pneumonia in infants with congenital heart disease. *Natural and technical sciences*. 2011;(5):194–195. (In Russ).]
23. Дегтярева Е.А., Павлова Е.С., Овсянников Д.Ю., Вавилова Г.Н. Пневмония у младенцев с врожденными пороками сердца // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — № 6. — С. 164. [Degtyareva EA, Pavlova ES, Ovsyannikov DYU, Vavilova GN. Pnevmoniya u mladentsev s vrozhdennymi porokami serdtsa. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2011;90(6):164. (In Russ).]
24. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369–2413. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp285>
25. Babu S, Sreedhar R, Munaf M, Gadhinglajkar SV. Sepsis in Pediatric Cardiac Intensive Care Unit: an updated review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023;37(6):1000–1012. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.02.011>
26. Radford DJ, Thong YH. The association between immunodeficiency and congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 1988;9(2):103–108. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02083708>
27. Radford D, Thong Y, Beard L, Ferrante A. IgG subclass deficiency in children with congenital heart disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 1990;1(1):41–45.
28. Degtyareva E, Samuilova DS, Razuvaev M, Khurges I. Immunological screening and immune correction in cardiosurgery of infants. *Bull Exp Biol Med*. 1993;115:417–421.
29. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000;343(1):37–49. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200007063430107>
30. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Черешнев В.А. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы // *Вестник Российского фонда фундаментальных исследований*. — 2017. — № S1. — С. 96–119. [Petrov RV, Khaitov RM, Chereshevnev VA. Fiziologiya immunoj sistemy: kletochnye i molekulyarno-biologicheskie mekhanizmy. *Russian Foundation for Basic Research Journal*. 2017;(S1):96–119. (In Russ).]
31. Farmer JR, Mahajan VS. Molecular diagnosis of inherited immune disorders. *Clin Lab Med*. 2019;39(4):685–697. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2019.07.013>
32. 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;40(1):24–64. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
33. De Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol*. 2006;145(2):204–214. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03138.x>
34. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Мунблит Д.Б. и др. Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения // *Медицинская иммунология*. — 2017. — Т. 19. — № 5. — С. 505–512. — doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-505-512> [Korsunskiy IA, Gordukova MA, Munblit DB, et al. Clinical and epidemiological aspects of primary immunodeficiency diseases (PID) and early diagnosis options. *Medical Immunology (Russia)*. 2017;19(5):505–512. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-505-512>]
35. Mukhina AA, Kuzmenko NB, Rodina YA, et al. Primary immunodeficiencies in Russia: data from the National Registry. *Front Immunol*. 2020;11:1491. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01491>
36. Черемохин Д.А. Фенотипические и молекулярно-генетические аспекты первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца: дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург; 2022. — 149 с. [Cheremokhin DA. *Fenotipicheskie i molekulyarno-geneticheskie aspekty pervichnykh immunodefitsitov u detei s vrozhdennymi porokami serdtsa*. [dissertation]. Yekaterinburg; 2022. 149 p. (In Russ).]
37. Diller GP, Lammers AE, Fischer A, et al. Immunodeficiency is prevalent in congenital heart disease and associated with increased risk of emergency admissions and death. *Eur Heart J*. 2023;44(34):3250–3260. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad029>
38. Freedom RM, Rosen FS, Nadas AS. Congenital cardiovascular disease and anomalies of the third and fourth pharyngeal pouch. *Circulation*. 1972;46(1):165–172. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.46.1.165>
39. Levin S, Schlesinger M, Handzel Z, et al. Thymic deficiency in Down's syndrome. *Pediatrics*. 1979;63(1):80–87.
40. Moerman P, Goddeeris P, Lauwerijns J, Van der Hauwaert L. Cardiovascular malformations in DiGeorge syndrome (congenital absence of hypoplasia of the thymus). *Heart*. 1980;44(4):452–459. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.44.4.452>
41. Digilio MC, Marino B, Toscano A, et al. Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet*. 2001;100(4):269–274. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1265>
42. Wienecke LM, Cohen S, Bauersachs J, et al. Immunity and inflammation: the neglected key players in congenital heart disease? *Heart Fail Rev*. 2022;27(5):1957–1971. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10187-6>
43. Ahmed A, Lippner E, Khanolkar A. Clinical Aspects of B Cell Immunodeficiencies: The Past, the Present and the Future. *Cells*. 2022;11(21):3353. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11213353>
44. Hammarström L, Smith CE. Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. In: *Primary Immunodeficiency Diseases A molecular and genetic approach*. Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. 3rd ed. Oxford University Press; 2007. pp. 250–262. doi: <https://doi.org/10.1093/med/9780195389838.003.0028>
45. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38–59. doi: <https://doi.org/10.1093/10.1016/j.jaip.2015.07.025>
46. Sun J, Yang L, Lu Y, et al. Screening for primary immunodeficiency diseases by next-generation sequencing in early life. *Clin Transl Immunology*. 2020;9(5):e1138. doi: <https://doi.org/10.1002/cti2.1138>

47. Jian M, Wang X, Sui Y, et al. Newborn Screening in Unselected Children Using Genomic Sequencing. In: *Research Square*. 2021. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-143405/v1>
48. Rodríguez JA, Bang TJ, Restrepo CS, et al. Imaging features of primary immunodeficiency disorders. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3(2):e200418. doi: <https://doi.org/10.1148/ryct.2021200418>
49. Дегтярева Е.А. Значение нехирургических факторов в улучшении результатов хирургического лечения врожденных пороков сердца: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 1996. — 45 с. [Degtyareva EA. *Znachenie nekhirurgicheskikh faktorov v uluchshenii rezul'tatov khirurgicheskogo lecheniya vrozhdennykh porokov serdtsa*. [abstract of dissertation]. Moscow; 1996. 45 p. (In Russ.)]
50. Cocks BG, Chang C-CJ, Carballido JM, et al. A novel receptor involved in T-cell activation. *Nature*. 1995;376(6537):260–263. doi: <https://doi.org/10.1038/376260a0>
51. Van der Spek J, Groenwold RH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review. *J Clin Immunol*. 2015;35(4):416–430. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0152-6>
52. Korsunskiy I, Blyuss O, Gordukova M, et al. TREC and KREC levels as a predictors of lymphocyte subpopulations measured by flow cytometry. *Front Physiol*. 2019;9:1877. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01877>
53. Shinwari K, Bolkov M, Tuzankina IA, Chereshnev VA. Newborn screening through TREC, KREC/KREC system for primary immunodeficiency with limitation of TREC/KREC. Comprehensive review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2021;20(2):132–149. doi: <https://doi.org/10.2174/1871523019999200730171600>
54. Kwok JS, Cheung SK, Ho JC, et al. Establishing simultaneous T cell receptor excision circles (TREC) and K-deleting recombination excision circles (KREC) quantification assays and laboratory reference intervals in healthy individuals of different age groups in Hong Kong. *Front Immunol*. 2020;11:1411. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01411>
55. Medova V, Hulinkova I, Laiferova N, et al. The importance of defining the age-specific TREC/KREC levels for detection of various inborn errors of immunity in pediatric and adult patients. *Clin Immunol*. 2022;245:109155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109155>
56. Marcovecchio GE, Bortolomai I, Ferrua F, et al. Thymic epithelium abnormalities in DiGeorge and Down syndrome patients contribute to dysregulation in T cell development. *Front Immunol*. 2019;10:447. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00447>
57. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S195–S203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.040>
58. Van Zelm MC, Van Der Burg M, Langerak AW, Van Dongen JJ. PID comes full circle: applications of V (D) J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders. *Front Immunol*. 2011;2:12. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00012>
59. Marinova M, Georgyeva A, Yordanova V, et al. Implementation of TREC/KREC detection protocol for newborn SCID screening in Bulgaria: a pilot study. *Cent Eur J Immunol*. 2022;47(4):339–349. doi: <https://doi.org/10.5114/ceji.2022.124396>
60. Martínez-Morillo E, Prieto García B, Álvarez Menéndez FV. Challenges for worldwide harmonization of newborn screening programs. *Clin Chem*. 2016;62(5):689–698. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.240903>
61. Jiang T, Li Z, Zhang Q. Advances in neonatal screening for primary immune deficiencies. *Exp Ther Med*. 2016;11(5):1542–1544. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3119>
62. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, et al. Newborn screening for severe primary immunodeficiency diseases in Sweden — a 2-year pilot TREC and KREC screening study. *J Clin Immunol*. 2017;37(1):51–60. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0347-5>
63. King J, Ludvigsson JF, Hammarström L. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: the past, the present and the future. *Int J Neonatal Screen*. 2017;3(3):19. doi: <https://doi.org/10.3390/ijns3030019>
64. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, et al. Neonatal screening in Europe revisited: an ISNS perspective on the current state and developments since 2010. *Int J Neonatal Screen*. 2021;7(1):15. doi: <https://doi.org/10.3390/ijns7010015>
65. Blom M, Bredius RG, Jansen ME, et al. Parents' perspectives and societal acceptance of implementation of newborn screening for SCID in the Netherlands. *J Clin Immunol*. 2021;41(1):99–108. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00886-4>
66. Kennedy K, Rychik J, Heimall J, Dodds K. TREC screening in pediatric patients with congenital heart disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):AB213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.243>
67. Дегтярева Е.А., Продеус А.П., Мвела Б.М. и др. Новые методы дооперационной диагностики иммунологической недостаточности у детей с врожденными пороками сердца для прогнозирования и профилактики инфекционных осложнений кардиохирургии // Второй Всероссийский съезд детских кардиохирургов и специалистов по врожденным порокам сердца, 07–09 сентября 2023, г. Волгоград: сборник тезисов. — М.: Издательство ПАМН; 2023. — С. 84–86. [Degtyareva EA, Prodeus AP, Mwela BM, et al. *Novye metody doopertsionnoi diagnostiki immunologicheskoi nedostatochnosti u detei s vrozhdennymi porokami serdtsa dlya prognozirovaniya i profilaktiki infektsionnykh oslozhnenii kardiokhirurgii*. In: *Vtoroi Vserossiiskii s'ezd detskikh kardiokhirurgov i spetsialistov po vrozhdennym porokam serdtsa, 07–09 sentyabrya 2023, g. Volgograd*: Abstract book. Moscow: Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences; 2023. pp. 84–86. (In Russ.)]
68. Gul KA, Øverland T, Osnes L, et al. Neonatal levels of T-cell receptor excision circles (TREC) in patients with 22q11. 2 deletion syndrome and later disease features. *J Clin Immunol*. 2015;35(4):408–415. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0153-5>
69. Singampalli KL, Jui E, Shani K, et al. Congenital heart disease: an immunological perspective. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:701375. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.701375>
70. Dar N, Gothelf D, Korn D, et al. Thymic and bone marrow output in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr Res*. 2015;77(4):579–585. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2015.14>

Статья поступила: 04.10.2023, принята к печати: 23.10.2023

The article was submitted 04.10.2023, accepted for publication 23.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Дегтярева Елена Александровна, д.м.н., профессор [**Elena A. Degtyareva**, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3 [**address:** 21, bld. 3, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation]; **телефон:** +7 (903) 545-77-02; **e-mail:** dgp48@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 3606-5570

Мвела Бупе Мумба [**Bupe M. Mwela**, MD]; **e-mail:** mwelamd@gmail.com

Продеус Андрей Петрович, д.м.н., профессор [**Andrey P. Prodeus**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** prodeus@mail.ru

Овсянников Дмитрий Юрьевич, д.м.н. [**Dmitry Yu. Ovsyannikov**, MD, PhD]; **e-mail:** ovsyannikov-dyu@rudn.ru; **eLibrary SPIN:** 5249-5760

Кантемирова Марина Григорьевна, к.м.н. [*Marina G. Kantemirova*, MD, PhD]; **e-mail:** kantemirova-mg@rudn.ru;
eLibrary SPIN: 8810-2859

Алексеева Ольга Владимировна, д.м.н., доцент [*Olga V. Alekseeva*, MD, PhD, Associate Professor];
e-mail: alexeeva-ov@rudn.ru; **eLibrary SPIN:** 4878-3577

Кудлай Дмитрий Анатольевич, д.м.н., член-корр. РАН [*Dmitry A. Kudlay*, MD, PhD, corresponding member of the RAS];
e-mail: d624254@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 4129-7880

Ким Алексей Иванович, д.м.н., профессор [*Alexey I. Kim*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** aikim@bakulev.ru;
eLibrary SPIN: 6014-8178

Нефедова Инесса Евгеньевна, д.м.н. [*Inessa E. Nefedova*, MD, PhD]; **e-mail:** ienefedova@bakulev.ru;
eLibrary SPIN: 2297-8658

Рогова Татьяна Владимировна, д.м.н. [*Tatiana V. Rogova*, MD, PhD]; **e-mail:** tvorogova@bakulev.ru;
eLibrary SPIN: 4096-7048

Туманян Маргарита Ролландовна, д.м.н., профессор [*Margarita R. Tumanyan*, MD, PhD, Professor];
e-mail: mrtumanyan@bakulev.ru; **eLibrary SPIN:** 4406-9267

Корсунский Илья Анатольевич, д.м.н. [*Ilya A. Korsunskiy*, MD, PhD]; **e-mail:** iliakors@gmail.com;
eLibrary SPIN: 8125-7830