

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

**ПЕРВИННІ ІМУНОДЕФІЦИТИ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Список скорочень	5
Глосарій	8
Передмова мультидисциплінарної робочої групи. Синтез настанови	10
ДІАГНОСТИКА НАЯВНОСТІ ПЕРВИННОГО ІМУНОДЕФЦИТУ	11
Вступ	11
Методологія	12
Настанова	Ошибка! Закладка не определена.
Додатки	44
Літературні джерела	Ошибка! Закладка не определена.
ТЕРАПІЯ ПЕРВИННИХ ПОРУШЕНЬ АНТИТІЛ	106
Вступ	106
Цілі та нововведення першої оновленої редакції настанови, адресатів настанови та огляд усіх ключових рекомендацій	109
Методологія	68
Настанова	Ошибка! Закладка не определена.
Потреба у дослідженні: Відкриті питання та дані, які потрібно зібрати	157
Додатки	158
Літературні джерела	Ошибка! Закладка не определена.

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Бондаренко Анастасія Валеріївна	Професор кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Гільфанова Анна Михайлівна	Лікар-імунолог дитячий та дорослий, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Костюченко Лариса Василівна	Завідувач педіатричного відділення комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», професор кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (за згодою)
Степановський Юрій Степанович	Доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика
Бісюк Юрій Анатолійович	професор кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Лапій Федір Іванович	доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Чоп'як Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, заступник голови робочої групи з клінічних питань
Якімович Світлана Анатоліївна	завідувач консультативної поліклініки комунального некомерційного підприємства «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1» (за згодою)

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Департаменту оцінки медичних технологій, адміністрування державних реєстрів та моніторингу цін державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
-------------------------	--

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Коваль Галина Данилівна	професор кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, професор д.мед.н.
Боярчук Оксана Романівна	завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету ім. І.Горбачевського МОЗ України, професор, д.мед.н.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2025 рік

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

6-MP: меркаптопурин 6
 AD: аутосомно-домінантний
 АІНА: аутоімунна гемолітична анемія
 ALPS: аутоімунні лімфопроліферативні синдроми
 AP50: альтернативний шлях
 APDS: активований синдром РІЗК дельта
 APECED: аутоімунна поліендокринопатія, кандидози, поліендокринний синдром, ектодермальна дистрофія
 AR: аутосомно-рецесивний
 AWMF: Асоціація наукових медичних товариств Німеччини (НКО)
 Aza: азатиоприн
 BăK: Федеральна медична асоціація
 CARD11: 11-й член сімейства білків, який містить домен рекрутування каспази
 CARD9: 9-й член сімейства білків, який містить домен рекрутування каспази
 CARMIL2: регулятор кепуючого білка та міозину 1 лінкер 2
 CD27: кластер диференціації 27 = поверхневий антиген 27
 CD70: кластер диференціації 70 = поверхневий антиген 70
 CED: хронічні запальні захворювання кишечника
 CFI: фактор комплементу I
 CH50: Гемолітична одиниця активності комплементу
 CINCA: хронічний малюковий нейро-, шкірно-, артикулярний синдром
 CMC: хронічні слизово-шкірні кандидози
 CNV: варіація числа копій
 CORO1A: коронін 1A
 CPD: хронічне захворювання легень
 CR: повна відповідь
 CsA: циклоспорин А
 CTLA4: цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований білок 4
 DLCO: дифузійна здатність чадного газу
 DOCK8: дедикатор цитокінезу 8
 EDA-ID: ангідротична ектодермальна дисплазія з імунодефіцитом
 ELVIS: акронім німецьких слів: збудник — E, локалізація — L, перебіг — V, інтенсивність — I та сума — S
 ЕМА: Європейське агентство з лікарських засобів
 ES: синдром Еванса
 ESID: Європейське товариство з первинних імунодефіцитів
 FAAP24: білок 24, асоційований із анемією Фанконі
 FDA: Управління з харчових продуктів та лікарських засобів (США)
 FMF: сімейна середземноморська лихоманка
 fSClg: полегшені підшкірні імуноглобуліни
 FSME: менінгоенцефаліт на початку літа
 GARFIELD: акронім із німецьких слів, що означають гранульома — G, аутоімунітет — A, рецидивуючу — r, гарячку — F, нетипову екзему — E, лімфопроліферацію — L, хронічне запалення кишечника — D
 GATA2: GATA-зв'язуючий білок 2
 G-BA: Загальний Федеральний Комітет
 GMP: належна виробнича практика
 HAV: вірус гепатиту А
 HBV: вірус гепатиту В

HCV: вірус гепатиту С
 HHV-8: герпесвірус людини типу 8
 Hib Паличка: Haemophilus influenzae
 HIDS: синдром періодичної гарячки з гіперімунглобулінемією Д
 HRCT: КТ з високою роздільною здатністю
 HrQoL: якість життя, обумовлена здоров'ям
 IDF: Фонд імунodefіциту (Immune Deficiency Foundation)
 IFN- γ : інтерферон-гамма
 IgA: імуноглобулін А
 IgE: імуноглобулін Е
 IgG: імуноглобулін G
 IgM: імуноглобулін М
 IKK β : IkB-кіназа
 IL-10: інтерлейкін 10
 IL-12 та IL12R β 1: інтерлейкін 12 та рецептор інтерлейкіну 12, субодиниця бета 1
 IL-17 та IL-17RA: інтерлейкін 17 та рецептор інтерлейкіну 17
 IPeX: імунна дизрегуляція, поліендокринопатія та ентеропатія, Х-зчеплені
 IRAK-4: асоційована з рецептором інтерлейкіну-1 кіназа 4
 ITK: Т-клітинна кіназа, індукційована інтерлейкіном-2
 ITP: імунна тромбопенія
 IUIS: Міжнародний союз імунологічних товариств
 JMF: фонд Джеффрі Моделла
 KRECs: рекомбінаційні кільця К-делеційного елемента імуноглобуліну
 LAD/ДАЛ: дефіцит адгезії лейкоцитів
 LRBA: LPS-чутливий бежево-подібний якірний протеїн
 MAGT1: білок-транспортер катіонів магнія
 MKD: дефіцит мевалонат-кінази
 MMF: мікофенолату мофетил
 MyD88: білок мієлоїдного диференціювання первинної відповіді
 NBS: синдром Ніймегена
 NEMO: суттєвий модулятор нуклеарного фактора каппа В (NFkB)
 NFkB1: субодиниця 1 нуклеарного фактора каппа В (NFkB)
 NGS: секвенування нового покоління
 NOMID: мультисистемне запальне захворювання неонатального віку
 OS: синдром Оменна
 PASLI: дельта-активація мутації p110, що викликає сенесцентні Т-клітини , лімфаденопатію та імунodefіцит (також: APDS)
 PC: перспективна когорта
 PEPAC: кампанія з навчання лікарів та попередження пацієнтів
 PJP: Pneumocystis jirovecii, пневмонія
 PLAID: PLCG2-зв'язаний дефіцит антитіл та імунна дизрегуляція
 PNP: пуринова нуклеозидфосфорилаза
 PR: часткова відповідь
 RAC-2: Ras-залежний субстрат 2 ботулінічного токсину C3 сімейства Ras (сімейство Po, малий ГТФ-зв'язувальний білок Rac2)
 RAG: гени, що активують рекомбінацію
 RCS: ретроспективний ряд випадків
 RTX: ритуксимаб
 SAE: тяжкі несприятливі явища
 SAP: SLAM-асоційований білок
 SCIG: підшкірні імуноглобуліни
 SCN: тяжка хронічна/вроджена нейтропенія

SLPI: Об'єднання шведських лікарів із питань первинних імунodefіцитів
 SMX: сульфаметоксазол
 STAT: перетворювач сигналів і активатор транскрипції
 STAT1 і STAT3: перетворювач сигналу та активатор транскрипції 1 або, відповідно, 3
 STIKO: Постійний комітет з вакцинації в Інституті Роберта Коха
 STK4: серин/треонін-кіназа 4
 TBK1: TANK-зв'язувальна кіназа 1
 TCR: Т-клітинний рецептор
 TL: залишковий рівень
 TLR3: дзвоноподібний рецептор 3
 TMP: триметоприм
 TRAF3: фактор 3, зв'язаний з рецептором TNF
 TRECs: ексцизійні кільця Т-клітинного рецептора
 TRIF: TIR-домен, що містить індуквальний інтерферон- β адаптер
 UAW: несприятливий вплив ліків
 UNC93B1: гомолог B1 Unc-93
 WAS: синдром Віскотта-Олдрича
 WES: секвенування повного езому
 WGS: секвенування повного геному
 WHIM: бородавки, гіпогаммаглобулінемія, інфекції та мієлокатексіс
 XIAP: X-зчеплений інгібітор апоптозу
 XL: X-хромосомний (х-зчеплений)
 XLA: X-зчеплена агаммаглобулінемія
 XLF: XRCC4-подібний фактор
 XLP: X-зчеплений лімфопроліферативний синдром (синдром Дункана)
 ZAP70: протеїн-кіназа 70, асоційована з зета-ланцюгом Т-клітинного рецептора
 A33: аутозапальні захворювання
 АІГА: аутоімунна гемолітична анемія
 АІН: аутоімунна нейтропенія
 АЛПС: аутоімунний лімфопроліферативний синдром
 АРАГ: аутосомно-рецесивна агаммаглобулінемія
 БЦЖ: бацила Кальметта-Герена
 в/в: внутрішньовенне введення
 в/м: внутрішньом'язово
 ВЕБ: вірус Епштейна-Барр
 ВІЛ: вірус імунodefіциту людини
 ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я
 ВПЛ: вірус папіломи людини
 ГІМС/НІМС: гіпер-IgM синдром
 ГІЕС/НІЕС/: синдром Гіпер-IgE
 ГЛГ: гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз
 ГЛІЗЛ: гранулематозно-лімфоцитарне інтерстиціальне захворювання легенів
 Гр- збудники: грамнегативні збудники
 Гр+ збудники: грампозитивні збудники
 Дефіцит молекул МНС I типу: дефіцит молекул головного комплексу гістосумісності I типу
 Дефіцит молекул МНС II типу: дефіцит молекул головного комплексу гістосумісності II типу
 ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота
 ЗВІД: загальний варіабельний імунodefіцит
 ЗЄЛ: загальна емність легень
 ЗЗОМТ: запальні захворювання органів малого тазу
 ЗЗК: запальні захворювання кишечника
 ІТП: імунна тромбоцитопенічна пурпура

КІД: комбінований імунодефіцит
 КПК: кір, паротит, краснуха
 КТ: комп'ютерна томографія
 МДС: мієлодиспластичний синдром
 МСІТ: Міжнародний союз імунологічних товариств
 МТХ: метотрексат
 НДА: некласифікований дефіцит антитіл
 НТМ: нетуберкульозні мікобактерії
 п/ш: підшкірно
 ПІД: первинний імунодефіцит
 РКД: рандомізоване контрольоване дослідження
 СГЛГ: сімейний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз
 СДА: селективний дефіцит антитіл
 СНІД: синдром набутого імунодефіциту
 СЧВ: системний червоний вовчак
 ТГСК: трансплантація гемопоетичних створбурових клітин
 ТКБ: тирозинкіназа Брутона
 ТКІД: тяжкий комбінований імунодефіцит
 ТКМ: трансплантація кісткового мозку
 ФНП: фактор некрозу пухлини
 ХГХ: хронічна гранулематозна хвороба = септичний гранулематоз
 ХЛЛ: хронічний лімфолейкоз
 ЦМВ: цитомегаловірус
 ЮІА: ювенільний ідіопатичний артрит

Глосарій

Діагностична вакцинація: Проводиться профілактична вакцинація пацієнтів і контролюють відповідь на вакцинальні антигени, вимірюючи специфічні антитіла IgG приблизно через 4-6 тижнів після вакцинації.

Обмежена реакція на вакцинацію або обмежене або відсутнє виробництво специфічних антитіл IgG: відсутність виявлення або зниження специфічних рівнів IgG, незважаючи на інфекцію або вакцинацію (див. також Реакція на вакцинацію).

Гіпогаммаглобулінемія: зниження IgG нижче 2 сигмальних відхилень для відповідного віку.

Мінімальний рівень препарату IgG в сироватці крові: Рівень IgG в сироватці крові, що визначається незадовго до чергового введення препарату імуноглобуліну внутрішньовенно або підшкірно при замісній терапії імуноглобулінами.

Відповідь на вакцинацію: У цій настанові йдеться про гуморальну відповідь імунної системи на профілактичну вакцинацію, тобто утворення специфічного імуноглобуліну G (IgG) (див. Розділ 1.3).

Патологічна схильність до інфекції: Патологічна схильність до інфекції проявляється виявленням/активацією опортуністичних збудників, а також збудників тяжких патогенних інфекцій, що загрожують життю. Політопні інфекції більш властиві для первинних імунодефіцитів, ніж монотопічні інфекції, можуть мати різну локалізацію. Подальшими проявами може бути тривалий перебіг інфекцій, незважаючи на адекватну терапію, та тяжкість інфекційного захворювання.

Велику кількість інфекцій також часто називають патологічною схильністю до інфекцій. Слід зазначити, що сукупність усіх інфекцій часто важко оцінити через індивідуально різну схильність до частоти та тяжкості перебігу конкретної інфекції та у визначенні точної кількості нормальної частоти конкретної інфекційної захворюваності, яка зазначається в історії хвороби. Такі клінічні попереджувальні ознаки патологічної схильності до інфекцій можуть бути об'єднані і спільно називатися аббревіатурою «ЗЛПС» (збудник, локалізація, перебіг, інтенсивність, сукупність) (див. Настанову S2k «Діагностика наявності первинного імунodefіциту» («Diagnostik auf das Vorliegen eines primären Immundefekts»))

Полівалентні імуноглобуліни: під час замісної терапії імуноглобулінами використовуються полівалентні імуноглобуліни здорових донорів, які містять специфічні антитіла IgG проти великої кількості різних збудників (на відміну від моновалентних імуноглобулінів наприклад, проти гепатиту В, правця, ЦМВ та ін.).

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови *Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen (2019)* https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/189-001l_S3_Therapie-primarer-Antikoerpermangelerkrankungen-2019-05_01.pdf, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з первинними імунodefіцитами, і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE. Клінічна настанова, згідно з рекомендаціями розробників прототипу, була доповнена положеннями настанови *Leitlinie «Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts» - Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten (2017)* https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/112-001k_S2k_Primaere_Immundefekte_PID_2017-11_verlaengert.pdf.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Клінічна настанова «Первинні імунodefіцити» має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають медичну допомогу пацієнтам з первинними імунodefіцитами.

Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“ - Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten

ДІАГНОСТИКА НАЯВНОСТІ ПЕРВИННОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ

Прояснення схильності до інфекційних захворювань, дизрегуляції імунної системи та інших симптомів первинного імунodefіциту

ВСТУП

Первинні імунodefіцити є вродженими захворюваннями імунної системи, за класифікацією Міжнародного союзу імунологічних товариств (МСІТ) від 2015 року вони діляться на 9 груп (див. додаток: Класифікація Міжнародного союзу імунологічних товариств (МСІТ) 2015). Загальні терміни вищого порядку тяжкий комбінований імунodefіцит (ТКІД), комбінований імунodefіцит (КІД), загальний варіабельний імунodefіцит (ЗВІД), гіпер-IgM синдром (ГІМС), гіпер-IgE синдром (ГІЕС), запальні захворювання кишечника (ЗЗК) з раннім початком, синдром Дункана (ХЛР) тощо з клінічної точки зору допомагають відмежувати імунodefіцит на первинному етапі, але потребують доповнення з боку молекулярної діагностики. Цей метод постановки діагнозу не тільки дозволяє надати більш обґрунтований прогноз і генетичну консультацію, але й усе частіше застосовується як основа для реалізації специфічних концепцій лікування.

Коментар робочої групи: Згідно з оновленою класифікацією Міжнародного союзу імунологічних товариств (МСІТ International Union of Immunological Societies, IUIS) від 2019 року первинні імунodefіцити / вроджені помилки імунітету діляться на 10 груп:

1. Комбіновані імунodefіцити АБО Імунodefіцити, що впливають на клітинний та гуморальний імунітет.
2. Комбіновані імунodefіцити з пов'язаними або синдромними ознаками
3. Переважний дефіцит антитіл АБО ПІД з переважним порушенням синтезу антитіл
4. Захворювання внаслідок імунної дизрегуляції
5. Вроджені дефекти кількості та функції фагоцитів АБО дефекти фагоцитів
6. Дефекти вродженого імунітету
7. Порушення системи комплементу.
8. Аутозапальні захворювання
9. Фенокопії ПІД (захворювання, клінічно східні з ПІД, але не спадкові)
10. Синдроми недостатності кісткового мозку

(Класифікація Міжнародного Союзу імунологічних товариств (МСІТ) 2019) [Tangye, S.G., 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 40, 24–64 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>]

Первинні імунodefіцити належать до числа рідкісних захворювань, проте наразі відсутні точні дані щодо рівня розповсюдженості майже 300 різних зареєстрованих на цей час імунodefіцитів, більша частина яких має молекулярно-генетичну основу (1).

Коментар робочої групи: на початок 2020 року зареєстровано понад 430 вроджених помилок імунітету.

Рівні захворюваності на первинні імунodefіцити та їхня поширеність значно варіюються в різних регіонах з різним населенням. Навіть якщо захворювання, пов'язані з дефіцитом антитіл, загалом є домінуючими, підвищена поширеність успадкованих за аутосомно-рецесивним типом імунodefіцитів реєструється, наприклад, у громадах із

великою часткою шлюбів між кровними родичами (2) (3). Оскільки дослідження, як правило, є ретроспективними та стосуються окремих центрів, фактичну частоту можна оцінити тільки приблизно (4). Більш надійними даними є, наприклад, результати скринінгу новонароджених на ТКІД, що проводиться у США, з показником 1:58 000, які демонструють значно більшу частоту захворювань на ТКІД, аніж вважалося раніше (5). З огляду на дані із США, поширеність клінічно значущого імунodefіциту оцінюється на рівні між 1:1 200 і 1:2 000 (6). Виконані на основі цього епідеміологічні розрахунки говорять про наявність первинного імунodefіциту в Європі у приблизно 600 000 осіб (7). Водночас у 2014 році в реєстрі пацієнтів *Європейського товариства з первинних імунodefіцитів* (реєстр ESID) було зареєстровано лише 19 355 пацієнтів (8).

Коментар робочої групи: кількість зареєстрованих осіб з ПІД в Україні на 2021 рік становить 1220 осіб, з них живі 1040. Проте, орієнтуючись на світові розрахунки, ця цифра, очевидно, не відображає реальну ситуацію у зв'язку з недостатнім виявленням таких пацієнтів, що, в свою чергу, веде до їх інвалідазації і передчасної смерті.

Згідно з проведеним в Америці дослідженням, середнє запізнення за часом від моменту появи перших симптомів до постановки діагнозу становило приблизно 4,7 років, до того ж чим більшим був показник віку при постановці діагнозу, тим із більшим показником смертності він асоціювався (9). Завдяки розширенню масштабів просвітницьких заходів щодо первинних імунodefіцитів, за останні роки в багатьох країнах було зафіксовано зростання частоти діагностики, а також деяке скорочення діагностичної затримки між виявленням симптомів і постановкою діагнозу (10) (11). Скорочення діагностичної латентності, проте, стосується передусім імунodefіцитів, симптоми яких проявляються переважно у вигляді схильності до інфекційних захворювань. Імунodefіцити, основним симптомом яких є порушення імунітету, або симптоми яких проявляються вже в дорослому віці, зокрема варіабельний некласифікований імунodefіцит (ЗВІД), і надалі часто розпізнають як імунodefіцити тільки через декілька років (11) (12) (13). Дослідження на базі 2 212 хворих на ЗВІД з реєстру ESID показує, що з кожним роком затримки діагностики ризик смерті зростає на 1,7 % (13). Дані щодо кількості людей у Німеччині, які страждають на первинний імунodefіцит, відсутні. Згідно з введеним у 2009 році в Німеччині реєстром хворих на первинний імунodefіцит (ПІД), станом на 2012 було зареєстровано тільки 1368 таких пацієнтів (14). Зокрема у випадку ЗВІД встановлено незмінно довгу затримку встановлення діагнозу у 4 роки. На противагу цьому діагностування на ранніх етапах дає можливість вчасно вжити адекватних терапевтичних заходів і підвищити якість життя пацієнтів у тих питаннях, які стосуються здоров'я (15).

З метою підвищення частоти діагностики серед пацієнтів дитячого та дорослого віку із первинними імунodefіцитами в Німеччині, що має дати суттєве зниження рівня захворюваності та смертності пацієнтів, на замовлення Німецької асоціації з педіатричної імунології (API) та Німецького імунологічного товариства (DGFI) в 2011 році було розроблено міждисциплінарну настанову S2k щодо діагностування первинних імунodefіцитів. Ця версія є переглянутим варіантом виданого у 2017 документа (розширена версія). Окрім цього було розроблено придатну до застосування на практиці скорочену версію.

Метою 2-го видання цієї настанови є подальше підвищення частоти діагностики в Німеччині та, зокрема, надання лікарям, які не спеціалізуються на імунології, скомпонованої допоміжної інформації та рекомендацій щодо діагностики первинних імунodefіцитів.

МЕТОДОЛОГІЯ

Перша версія настанови базується переважно на експертних думках, які спираються на наявні настанови та рекомендації з Німеччини та інших країн, доповнені даними

досліджень, які підтверджують висловлені базові тези (рівень доказовості III). Через неможливість систематичного забезпечення доказової бази результатом праці стала настанова на основі консенсусу, з репрезентативною групою розробників та структурованим знайденням консенсусу (S2k). Під час роботи над переглянутою редакцією 2016/17 років було заново перевірено рівень доказовості. Було виявлено подальшу відсутність рандомізованих контрольованих досліджень із порушених у цій настанові питань. Опрацьовано тексти настанови з актуалізованим систематичним пошуком наукової літератури без оцінювання доказовості, а також оцінено нові міжнародні настанови щодо рекомендацій, які в них містяться. Окрім цього в рамках групи авторів були визначені та систематично опрацьовані нові ключові питання. У перегляді настанови були задіяні представники 18 професійних товариств, спілок та асоціацій (див. Додаток).

Номинальний груповий процес щодо знайдення консенсусу (16) (17) відбувся в січні 2017 під головуванням пана приват-доцента д-ра Тобіаса Вебершока (Tobias Weberschock). Пан Вебершок є сертифікованим Асоціацією наукових медичних товариств Німеччини (НКО) (AWMF) радником у справах розробки настанов. Після конференції авторський рукопис зазнав нових змін, після яких він неодноразово розсилався між членами групи авторів. Інші подробиці щодо розробки настанови та деталей процесу знаходження консенсусу наведені у звіті про розробку настанови.

Ухвалення окремих базових положень відбувалося за різного рівня консенсусу (класифікація рівнів консенсусу наведена в Таблиці 1). Процес знаходження консенсусу було застосовано не тільки щодо зауважень до змісту, а й насамперед щодо різних мовних формулювань та оцінок. Зазначений під кожною базовою рекомендацією рівень консенсусу стосується відповідної конкретної базової рекомендації у наданому формулюванні. Слово «лікар» у чоловічому роді стосується як чоловіків, так і жінок.

Таблиця 1: Класифікація рівня консенсусу (18)

Сильний консенсус	згода > 95 % учасників
Консенсус	згода > 75—95 % учасників
Згода більшістю голосів	згода > 50—75 % учасників
Відсутність консенсусу	згода < 50 % учасників

Метою створення міждисциплінарної групи, до якої входять члени різних професійних товариств, об'єднань та асоціацій, а також проведення формального процесу знаходження консенсусу, яким керує запрошений голова, було забезпечення незалежності роботи редакції та попередження конфліктів інтересів (дані щодо конфліктів інтересів та стратегія оцінювання наведені в окремій таблиці та звіті про розробку настанови).

Цільова група настанови: педіатри, терапевти, лікарі загальної практики, ЛОри

Строк дії настанови: 3 роки

Відповідальні за редагування настанови: д-р мед. наук Сюзан Фарманд (Susan Farmand), проф., д-р мед наук Штефан Ель (Stephan Ehl)

НАСТАНОВА

1. Патологічна схильність до інфекційних захворювань як провідний симптом первинного імунodefіциту

Патологічна схильність до інфекційних захворювань часто є провідним симптомом первинного імунodefіциту. Відокремити її від фізіологічної схильності до інфекційних захворювань досить важко, оскільки на цей час відсутні актуальні епідеміологічні дані щодо того, яку кількість, який вид та який перебіг інфекційних захворювань слід вважати нормальними. Найбільш цитованими даними щодо фізіологічної частоти інфекційних захворювань є дані проспективного групового дослідження частоти інфекцій дихальних шляхів, яке проводилося протягом 11 років або 5 363 людино-років у м. Текамсе (Tecumseh)

у штаті Мігічан, США (19). У віці 0—4 років частота інфекційних захворювань складала в середньому 4,9/рік, у віці 5—19 років - 2,8/рік, у віці 20—39 років 2,2/рік і у віці понад 40 років - 1,6/рік. Опубліковане в 1993 році дослідження демонструє, що фізіологічна схильність до інфекційних захворювань залежить від віку, тому патологічна схильність до інфекційних захворювань дітей та дорослих також повинна визначатися різним чином. Масштабніші проспективні епідеміологічні дослідження фізіологічної схильності до інфекційних захворювань, які охоплюють не тільки інфекції дихальних шляхів, відсутні. Вплив на частоту інфекційних захворювань із боку численних інших факторів, як-от соціальні структури, розмір сім'ї або відвідування дитячого садочка (20) (21) ускладнює визначення верхньої межі фізіологічної частоти інфекційних захворювань.

2. «ELVIS» як акронім складників патологічної схильності до інфекційних захворювань

У 2010 році німецькою групою експертів набір параметрів, які характеризують патологічну схильність до інфекційних захворювань, було зведено до загального терміну під акронімом «ELVIS» (за першими літерами німецьких слів, які означають: збудник, локалізація, перебіг, інтенсивність, сума) (22). Це визначення змістовно підкріплене різними дослідженнями та міжнародними рекомендаціями, отриманими за останні роки (21) (23).

Ознаками патологічної схильності до інфекційних захворювань можуть бути інфекції, викликані опортуністичними збудниками, які рідко стають причиною тяжких захворювань у імунокомпетентних людей, наприклад пневмонія, викликана грибами *Pneumocystis jirovecii* або ЦМВ, кандидозний сепсис, кишкові інфекції та/або інфекції жовчовивідних шляхів, викликані криптоспоридіями або мікроспоридіями, або дисемінована інфекція, викликана нетуберкульозними мікобактеріями (НТМ) (24) (25) (26) (27) (28). Також на наявність первинного імунодефіциту можуть указувати рецидивуючі тяжкі інфекції зі «звичайними» збудниками, як-от пневмококи або віруси простого герпесу (29). В основі повторних інфекцій з мікробіологічно спорідненими збудниками (наприклад, бактерії в капсулах) може лежати специфічна патологічна схильність до інфекційних захворювань. Ізольовані збудники вже можуть надавати першу вказівку на те, що в основі захворювання лежить імунодефіцит (див. Таблиця 2).

Локалізація інфекції може вказувати на патологічну схильність до інфекційних захворювань. Взагалі монотопічні інфекції дають привід підозрювати скоріше анатомічні причини, а політопічні – скоріше системну слабкість захисних функцій. Патологічна схильність до інфекційних захворювань може характеризуватися також атипичною локалізацією інфекцій, наприклад абсцесом головного мозку, спричиненим спорами *Aspergillus spp.* або абсцесом печінки, спричиненим стафілококом золотистим (30) (31).

Затяжний **перебіг** інфекційних захворювань або недостатня відповідь на терапію антибіотиками також часто вказують на патологічну схильність до інфекційних захворювань (32). Так, наприклад, систематичний аналіз літератури щодо персистуючого хронічного риносинуситу показує, що майже у 50 % пацієнтів, які не демонстрували відповідь на адекватну терапію, зрештою було встановлено наявність первинного імунодефіциту (33). До незвичних перебігів інфекційних захворювань відносяться також інфекційні ускладнення, викликані послабленими збудниками, які можуть виникати після щеплення живими вакцинами (наприклад, БЦЖ, КПК, від вірусу Варіцелла або ротавірусів) (34) (35) (36) (37).

Зрештою ступінь тяжкості (**інтенсивність**) інфекційних захворювань може бути проявленням патологічної схильності до них (38). У цьому документі терміном «основні інфекції» відділено пневмонію, менінгіт, сепсис, остеомієліт та інвазивні абсцеси від так званих "другорядних інфекцій", як-от середній отит, синусит, бронхіт і поверхневі абсцеси шкіри. Як правило, основні інфекції потребують внутрішньовенної терапії антибіотиками. Хоча основні інфекції при первинному імунодефіциті виникають набагато частіше, персистуючі або надто часто рецидивуючі неосновні інфекції також можуть бути проявленням первинного імунодефіциту (39) (40).

Кількість інфекцій (**сума**) часто сприймається хворими або їхніми батьками як провідний симптом, при чому суб'єктивне сприйняття може дуже відрізнятися від об'єктивних даних, задокументованих у календарі спостереження симптомів. До того ж потрібно відрізнити інфекції від приступів гарячки без осередків або симптомів, що схожі на симптоми інфекційних захворювань (наприклад, при обструктивних бронхітах). Рецидивуючі інфекції можуть бути основною характеристикою пацієнтів із первинними імунodefіцитами. Як уже згадувалося, визначити порогові значення, починаючи з яких уже можна говорити про наявність патологічної частоти інфекцій, досить проблематично.

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 1:

Характерними факторами патологічної схильності до інфекційних захворювань є збудник, локалізація, перебіг, інтенсивність і сума (ELVIS). Водночас із цим має бути також призначено діагностику на наявність первинного імунodefіциту.

Консенсус

Таблиця 2: Маркерні патогени для вибраних первинних імунodefіцитів

Маркерні патогени	Клінічний фенотип (приклади)	Варіанти можливих асоційованих первинних імунodefіцитів	Дов. №
Внутрішньоклітинні збудники, наприклад атенуйовані мікобактерії (БЦЖ), нетуберкульозні мікобактерії (НТМ), сальмонели, лістерія моноцитогенна	Дисемінована мікобактеріальна інфекція, остеомієліт/артрит, дерматит, лімфаденіт, підшкірні абсцеси	Менделєвська схильність до мікобактеріальних захворювань (MSMD), наприклад дефекти в IL-12/IL-23, дефекти в сигнальному шляху інтерферону-гамма; ТКІД; дефіцит модулятора нуклеарного фактора (NEMO); антитіла до інтерферону-гамма; ХГХ	(24) (41) (42) (43) (44) (45)
НТМ, ВІЛІ, грибові інфекції	Дисемінована інфекція НТМ, бородавки, грибові інфекції + моноцитопенія (синдром MonoMAC)	Дефіцит GATA2	(46)
Часті інфекції внаслідок збудників у капсулах, таких як <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Пневмонія, отит, синусит, менінгіт	Захворювання, пов'язані з дефіцитом антитіл, дефекти комплементу (C2-C3), дефіцит фактора комплементу I (CFI)	(47) (48)
Повторні непатогенні нейсерії <i>Neisseria</i> spp. Інфекції	Менінгіт	Термінальні дефекти комплементу (C5—C9), дефіцит фактора (комплементу) D, дефіцит пропердину	(1) (43)
Інвазивні інфекції <i>Herpes simplex I</i>	Герпетичний енцефаліт	Дефіцит UNC93B1, TLR3, TRIF, TRAF3, TBK1	(1)
Тяжкі інфекції з позаклітковими піогенними збудниками (грам+ збудниками, передусім <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , грам-збудниками <i>P. aeruginosa</i>), передусім у дитячому віці	Напр., пневмококовий менінгіт	Недостатність IRAK-4, MyD88	(43)
Часті інфекції <i>S. aureus</i> + <i>Candida</i>	Напр., інфекції шкіри / пневмонії / абсцеси, викликані <i>S. aureus</i> , слизово-шкірні кандидози	ГІЕС із дефіцитом STAT3, дефіцит DOCK8, первинні імунodefіцити з порушеннями функції нейтрофілів (напр. ХГХ)	(49) (50)
<i>Aspergillus</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>Serratia marescens</i> , <i>Burholderia cepacia</i> , <i>Nocardia spec.</i>	Пневмонія, сепсис, лімфаденіт. <i>S. aureus</i> , передусім, абсцес або лімфаденіт	Дефекти функції нейтрофілів, зокрема ХГХ	(24) (50)
ЦМВ	Симптоматична, передусім невроджена інфекція ЦМВ, як-от гепатит, кишкова інфекція	Комбіновані імунodefіцити, серйозні дефекти Т-клітин	(24)
ВЕБ	Блискавичні захворювання через ВЕБ: фенотип гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (ГЛГ), неконтрольоване захворювання на ВЕБ, дисеміновані пухлини гладкої мускулатури ВЕБ+	Дефіцит SAP, XIAP, ITK, CORO1A, CD27, MAGT1, STK4, CD70, FAAP24, DOCK8, CARMIL2, гаплонедостатність NFKB1	(51) (52) (53) (54) (55) (56) (53)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Пневмонія (<i>Pneumocystis jirovecii</i>)	Комбіновані імунodefіцити, серйозні дефекти Т-клітин	(24)

ВПЛІ, Molluscum contagiosum	Бородавки, кондиломи	Дефіцит WHIM, DOCK8, MAGT1, STK4, GATA2, ZAP70	(1) (51) (52)
Ентеровірус (напр., ехо-вірус, вірус Коксаки, поліовірус)	Хронічний ентеровірусний менингоенцефаліт	Дефіцит ВТК (XLA), ЗВІД, синдром Гуда	(51)
Candida	Рецидивуючі або хронічні слизово-шкірні кандидози (СМС)	Мутації посилення функції STAT1, гіпер-IgE синдром із дефіцитом STAT3, дефіцит ACT1, IL-12Rβ1, CARD9, IL-17 та IL-17RA, аутоімунний поліендокринний синдром APECED	(1) (58)

3. Порушення імунорегуляції як провідний синдром первинних імунodefіцитів

Імунна система є високоактивною системою, яка повинна забезпечувати захист від збудників хвороб і усувати злоякісні клітини, не знижуючи толерантність до ендогенних структур. Регуляція імунної системи є досить складною. Тому генетичні порушення захисних процесів часто негативно впливають не тільки на контроль інфекцій, а й на механізми толерантності. Порушення імунорегуляції можуть проявлятися, наприклад, через гарячку, аутоімунні захворювання, лімфопроліферацію, екзематозні зміни шкіри, хронічне запалення кишечника або утворення гранульом. Такі ознаки порушення імунорегуляції можуть бути суттєвими, іноді єдиними симптомами первинного імунodefіциту (див. Таблиця 3) (59). На відміну від того, як у випадку патологічної схильності до інфекційних захворювань частіше підозрюють вроджений імунodefіцит, перевірка пацієнтів із провідними симптомами дизрегуляції імунної системи на наявність імунodefіциту проводиться надто рідко (60). Можливими наслідками можуть бути постановка неправильного діагнозу, наприклад алергії на коров'яче молоко у немовлят із симптомами шлунково-кишкових захворювань та екземою, (61) і значно довша діагностична латентність (62). За наявності деяких первинних імунodefіцитів відносно часто виявляються atopічні захворювання або **алергії** (наприклад у разі дефіциту DOCK8, синдрому Віскотта-Олдрича, синдрому ІРЕХ, синдрому Ді Джорджа, захворювань, пов'язаних з дефіцитом антитіл, ЗВІД) (12) (49) (63) (64) (65) (66). Але оскільки алергія є дуже поширеним захворюванням серед загального населення, особливо в дитячому віці, і ці показники постійно зростають у всьому світі (67) (68) (69), такий прояв є показовим переважно тільки в комбінації з іншими, більш специфічними проявами.

4. «GARFIELD» як акронім порушення імунорегуляції

Некротичні дрібноосередкові епітеліоподібно-клітинні **гранульоми** («sarcoid-like lesions») можуть бути першими проявами імунodefіциту (70). Вони виникають передусім у легенях, лімфатичних тканинах, кишечнику та на шкірі (71) (72). Асоціація зі збудниками (напр. нетуберкульозними мікобактеріями) є можливою, але в більшості випадків ідентифікувати причинні мікроорганізми не вдається. Гранулематозні запалення є типовими для септичних гранулематозів (передусім кишечника, сечостатевої системи, печінки), при цьому вони підтверджуються у приблизно 8—20 % хворих на ЗВІД (13) (73). Особливо часто гранульоми виявляються у пацієнтів, які поряд із недостатністю антитіл мають дефект Т-клітин (комбіновані імунodefіцити) (74). Вони можуть також бути провідними симптомами у випадку варіантів ТКІД (передусім дефекту RAG) та інших комбінованих імунodefіцитів, у т. ч. чутливих до опромінення (наприклад АТ, синдрому Ніймегена) (75) (76).

Аутоімунітет є частим проявом у разі первинного імунodefіциту (77). Найчастішими є аутоімунні цитопенії (передусім при гуморальних імунodefіцитах, комбінованих імунodefіцитах, АЛПС, синдромі Віскотта-Олдрича, синдромі ІРЕХ) та аутоімунний тиреоїдит. Приблизно у 12—20 % хворих на ЗВІД розвивається аутоімунна цитопенія, яка часто передусім проявляється зі схильністю до інфекційних захворювань, що вказує на певний діагноз (78) (79) (80) (81) (82). Інші аутоімунні маніфестації можуть виражатися як аутоантитілами, так і Т-клітинами, й охоплюють у т. ч. ревматоїдний артрит, ЮІА, васкуліт, гломерулонефрит, гепатит, целиакію, алопецію, вітиліго, цукровий діабет 1 типу, Аддісонову хворобу або гіпопаратиреоїдизм (83). Дефекти комплементу, часткові/вибіркові дефекти,

пов'язані з дефіцитом антитіл, ЗВІД та ХГХ (зокрема у жінок носіїв) можуть асоціюватися із СЧВ (84) (85).

Рецидивуюча гарячка без видимої причини є головною маніфестацією в разі періодичних синдромів гарячки, при яких додаткові проявлення лімфаденопатії шиї, афти, артритів, міалгії або захворювання органів черевної порожнини допомагають класифікувати захворювання з точки зору диференційної діагностики (86). Рецидивуюча гарячка неясного характеру може бути також першою маніфестацією циклічної нейтропенії (87) або сімейного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (СГЛГ) (88).

Коментар робочої групи: Одним із різновидів первинних імунodefіцитів є група аутозапальних захворювань. Аутозапальні захворювання (АЗЗ) – це генетично гетерогенна група дефектів імунної системи, а саме неспецифічного імунітету, що характеризуються порушеними механізмами регуляції запальної відповіді, високим ризиком розвитку амілоїдозу внутрішніх органів, інвалідизуючих уражень суглобів, органічних уражень центральної нервової системи, шкіри, органів слуху та зору, затримки психомоторного розвитку, а в деяких випадках призводять до смерті пацієнтів. АЗЗ характеризуються атаками системного запалення без видимих провокуючих факторів та без підвищення рівнів аутоантитіл чи антигенспецифічних Т-клітин, що спостерігається при аутоімунних захворюваннях.

Поширеність загалом оцінюється в діапазоні від 1:10 000 до 1:1 000 000 населення. Для деяких нозологічних одиниць АЗЗ, наприклад, сімейної середньоземноморської лихоманки, частота захворювання є вищою серед турків, арабів, вірменів, євреїв не ашкеназі та коливається від 1:1 000 до 10 000 населення. Проте, зустрічаються також і спорадичні випадки. Сімейна середземноморська лихоманка, без сумніву, є найпоширенішою нозологічною одиницею серед моногенних АЗЗ.

Поширеність в Україні наразі невідома.

Середній вік початку клінічних проявів припадає на перші роки життя дітей, часто одразу після народження. Близько 90% АЗЗ починають проявлятися до 5 років життя та майже 100 % у віці до 20 років. Верифікація діагнозу у таких пацієнтів часто затримується на багато років або взагалі не відбувається через широкий спектр клінічних проявів аутозапальних порушень, їх подібність до аутоімунних, гематологічних, онкологічних, інфекційних, хірургічних, метаболічних захворювань. Достовірна діагностика АЗЗ відбувається із запізненням на 3-10 років. Чоловіки і жінки хворіють з однаковою частотою. Гіподіагностика є головним ризиком для хворих у зв'язку з розвитком ускладнень (наприклад, інвалідизуючі деформації суглобів, гідроцефілія, катаракта, недостатність внутрішніх органів внаслідок амілоїдозу, затримка фізичного розвитку тощо) безпосередньо залежить від ранньої діагностики та вчасно розпочатого адекватного лікування.

Концепція аутозапальних та аутоімунних захворювань

Adriana A. Jesus, Raphaela Goldbach-Mansky. IL-1 Blockade in Autoinflammatory Syndromes. Annu. Rev. Med. 2014;65:223-244

Поняття аутозапалення було введено у 1999 році з метою розмежування двох відомих на той час моногенних спадкових синдромів періодичної лихоманки - FMF і TRAPS від класичних аутоімунних захворювань, таких як системний червоний вовчак (СЧВ) та інших ревматичних захворювань. Сімейна середземноморська лихоманка (FMF) викликається аутосомно-рецесивною мутацією у гені *MEFV*; періодичний синдром, асоційований із ФНП виникає внаслідок аутосомно-домінантної мутації у гені рецептора І-го типу фактору некрозу пухлин, *TNFRSF1A*. У той час, коли аутоімунні захворювання розвиваються при порушеннях регуляції механізмів адаптивного імунітету, при аутозапальних захворюваннях

мають місце дефекти вродженого імунітету. Таким чином, характерною відмінністю аутозапальних порушень від аутоімунних є відсутність патогенних аутоантитіл або автореактивних Т-клітин (Рис 1). Концепція аутозапалення була підтверджена та уточнена протягом декади після відкриття моногенних аутозапальних захворювань. Відкриття деяких нових захворювань продемонструвало спільні патогенетичні механізми вродженого (аутозапальні механізми) та набутого імунітету (аутоімунні механізми), що беруть участь в імунній відповіді. Проте, вони повинні розглядатись як дві крайні точки континууму. Таким чином, моногенні аутозапальні захворювання – це імунна дизрегуляція, в основі якої лежить надмірна запальна реакція, опосередкована переважно клітинами і молекулами вродженого імунітету та генетичної схильності організму.

Аутозапалення		Аутоімунітет
ВРОДЖЕНИЙ імунітет	Імунна дизрегуляція	АДАПТИВНИЙ імунітет
Моноцити, макрофаги, нейтрофіли	Переважає клітинний тип	Т-клітини, В-клітини
IL-1, TNF, IFN $\alpha\beta$, IL-12, IL-23, (IL-17), IL-18	Терапевтична ціль - цитокіни	IFN- γ , IL-4, (IL-17), IL-6
Ушкодження органів за посередництва нейтрофілів та макрофагів	Патогенез органних уражень	Ушкодження органів за посередництво аутоантитіл та антиген-специфічних Т-лімфоцитів
IL-1-опосередковані моногенні аутозапальні синдроми	Приклади захворювання	Тиреоїдит, ревматоїдний артрит, СЧВ, АЛПС

Рисунок 1: Відмінності та спільні ознаки аутозапальної та аутоімунної концепцій.
СЧВ – системний червоний вовчак, АЛПС – аутоімунний лімфопроліферативний синдром.

Clinical immunology. Principles and Practice. Robert R. Rich, Thomas A. Fleisher, William T. Shearer, Harry W. Schroeder Jr., Anthony J. Frew, and Cornelia M. Weyand. Mosby/Elsevier, 2008. 1578 p.

Сімейна середземноморська лихоманка. Сімейна середньоземноморська лихоманка має аутосомно-рецесивний тип успадкування. Ген, що відповідає за розвиток хвороби, знаходиться на короткому плечі хромосоми 16p13.3. Інша його назва MEFV (ME – mediterranean та FV – fever). Продуктом цього гену є пірин (маренострин), який експресується на мієлоїдних клітинах. Відомо близько 50 мутацій цього гену, але не відомо, чи всі вони викликають захворювання. Найчастішими мутаціями є: M964V, V726A, M694S, M680I, E148Q (їх знаходять у близько 2/3 жителів басейну Сердземного моря), що є носіями генетичної мутації. Мутацією, що найчастіше зустрічається є M694V (метіонін замінений на валін у кодоні 694), виникає у 20-67% випадків хворооби та асоціюється із повною пенетрантністю. Гомозиготи M694V характеризуються тяжким перебігом хвороби та високою частотою аміолоїдозу. Мутація V726A зустрічається із частотою 7-35%, асоціюється із захворюванням середньої тяжкості та нижчою частотою аміолоїдозу. Для мутації E148Q характерна низька пенетрантність та мало виражений фенотип. Як і при інших

рецесивних захворюваннях, легший перебіг хвороби спостерігається у гетерозигот, ознаки запалення виражені менше.

Механізм патогенезу гострого епізоду FMF до кінця не з'ясований. Між епізодами у пацієнтів відмічається підвищений рівень сироваткового рівня інтерферону- γ та посилена продукція інших прозапальних цитокінів ФНП-альфа, ІЛ- 1β , ІЛ-6 та ІЛ-8 циркулюючими лейкоцитами. Пірин/маренострин належить до суперсімейства доменів смерті та складається із 4 різних функціональних доменів, що взаємодіють із іншими білками. Особливого інтересу заслуговує домен пірину – N-кінцевий домен з 92 амінокислот, який є спільним для деяких залучених у процес запалення і апоптозу білків. Пірин діє як інгібітор запалення, пригнічуючи перетворення про-ІЛ- 1β в активну форму. Існує припущення, що дефектний (або мутований) пірин/маренострин, який знаходять у пацієнтів із FMF, викликає дефектний апоптоз та стимуляцію утворення та секреції ІЛ-1, наслідком чого є підвищені рівні ІЛ- 1β та неконтрольоване запалення. Раніше більш популярною була думка про те, що відповідальним за розвиток захворювання був інгібітор C5a (інактивуючий фермент), відсутність якого виявлялась у перитонеальній та синовіальній рідині пацієнтів із FMF. C5a належить до білків системи комплементу, має потужні хемотактичні властивості та є анафілотоксином. Зазвичай, C5a-інгібітор нейтралізує малі кількості C5a, що виділяються у серозні порожнини перед тим, як вони залучаються у процес запалення. Гіпотеза полягає у тому, що у пацієнтів із FMF наслідком дисфункції пірину/маренострину є дефіцит C5a-інгібітора, внаслідок чого C5a накопичується та призводить до гострої атаки хвороби. Така теорія є менш привабливою, хоча і пояснює періодичність гарячки. Подальше дослідження функції пірину/маренострину допоможе прояснити патогенез FMF, що на даний час залишається не до кінця зрозумілим.

Найчастіший генетично детермінований синдром періодичної гарячки, для якого найбільш характерними є повторні приступи лихоманки у комбінації із серозитом, у понад 90% випадків – стерильним перитонітом. У 63-68% випадків захворювання маніфестує у віці до 5 років, та у 90% випадків – до 20 років. Також описані випадки перших проявів хвороби у віці 6 місяців. Фізичне навантаження, емоційний стрес, інфекція, менструація, хірургічні маніпуляції можуть провокувати виникнення гострих епізодів. У типових випадках тривалість епізоду складає 1-4 дні, епізод супроводжується гарячкою та одним чи більше симптомами серозиту: стерильного перитоніту, що супроводжується болем у животі – у 90% випадків, артрити чи артралгії – 85% випадків та плевриту у 20% (біль у грудях). Із суглобів найчастіше уражуються крупні – колінний, гомілковоступневий та променевоzap'ястний по типу моноартриту. Ураження перикарду чи оболонки яєчок зустрічаються рідше. В окремих випадках зустрічається бешихоподібна висипка, міалгія, спленомегалія, ураження нервової системи, пурпура Шенлейна-Геноха та гіпотирозидизм.

Приблизно в 1/3-1/4 нелікованих дітей та 3/4 дорослих із сімейною середньоземноморською гарячкою розвивається ниркова форма амілоїдозу АА. Першими проявами є протеїнурія, що у за період від кількох місяців до кількох років прогресує до нефротичного синдрому та ниркової недостатності. Часто для лікування ниркової недостатності необхідна трансплантація нирок. Амілоїдоз частіше зустрічається серед євреїв та турків, рідше серед вірменів. У вірменів, що проживають на своїй батьківщині частота амілоїдозу є вищою, ніж у вірменів, що живуть, наприклад, у північній Америці. Це свідчить про те, що фактори довкілля можуть мати вплив на перебіг захворювання. Смерть при FMF в основному настає від інфекцій, тромбоемболії, уремії, що є ускладненнями ниркової недостатності та амілоїдозу.

Синдром періодичної лихоманки з гіперімунглобулінемією D. Синдром HIDS є спадковим синдромом періодичної гарячки з аутосомно-рецесивним шляхом передачі. Захворювання виникає внаслідок мутації у гені мевалонат-кінази (mevalonate kinase – MVK), що локалізується на довгому плечі хромосоми 12 (12q24). Мевалонат-кіназа є ферментом, що прискорює метаболізм мевалонатової кислоти. Вона є проміжним продуктом при синтезі холестеролу та ізопреноїду. Припускають, що недостатність кінцевих продуктів ізопреноїду

сприяє підвищенню секреції **IL-1 β** , а це у свою чергу веде до запалення та гарячки. На сьогодні відомо близько 40 різноманітних мутацій гену MVK. Мутацією, що зустрічається найчастіше є V377I. Дефекти гену MVK ведуть до зниження активності мевалонат-кінази у лімфоцитах. Наслідком є зростання рівня мевалонової кислоти у плазмі крові, яка потім екскретується із сечею. У більшості пацієнтів перші прояви хвороби відмічаються протягом першого року життя.

У клінічній картині спостерігаються рецидивуючі короткі епізоди гарячки тривалістю 3-7 днів, що супроводжуються болем у животі та досить часто діареєю, нудотою та блюванням. Іншими проявами хвороби можуть бути шийна лімфаденопатія, висипання на шкірі, симетричні оліго-, поліартралгія чи артрит та спленомегалія. У деяких пацієнтів атаки можуть тривати протягом тижнів. В основному, напади виникають кожні 4-6 тижнів. Під час епізоду гарячки спостерігається лейкоцитоз із зсувом формули вліво, підвищені рівні гострофазових показників та прозапальних цитокінів. Провокуючими факторами можуть бути стрес, операція, травма, вакцинація. Біль у животі, діарея, блювання, артралгія зустрічаються у 70-80% випадків. Частина пацієнтів зазнавала повторних лапаротомій у зв'язку із вираженістю больового синдрому, при цьому відмічались лише ознаки мезентеріального лімфаденіту. Шийна лімфаденопатія зустрічається майже у всіх пацієнтів, спленомегалія – у половини. Частота артриту/артралгії у 70% нападів. Уражуються в основному крупні суглоби. Серед усіх відомих випадків гіперімуноглобулінемії D, амілоїдоз типу AA описаний лише у 27-річного чоловіка.

TRAPS є синдромом періодичної гарячки із аутосомно-домінантним типом успадкування. Його викликає мутація у гені розчинного рецептора фактору некрозу пухлин (ФНП) суперсімейства 1A (TNFRSF1A – tumor necrosis factor receptor superfamily 1A). Раніше цей синдром був відомий під іншими назвами: сімейна ірландська гарячка, сімейна періодична гарячка та аутосомно-домінантна рецидивуюча гарячка. Це рідкісне захворювання було описано серед ірландських та шотландських сімей, хоча, відомі також випадки захворювання серед, наприклад, афро-американців. Ген TNFRSF1A розміщений на короткому плечі 12-ї хромосоми (12p13) та кодує розчинний рецептор 1A ФНП. Сьогодні відомі близько 40 мутацій цього гену. У даному випадку має місце порушене гальмування запалення, оскільки при дефіциті/дефекті розчинного рецептора до ФНП останній не блокується, а запалення стає неконтрольованим.

До переліку симптомів у пацієнтів із синдромом TRAPS зазвичай входять короткі, повторні епізоди фебрилітету, що тривають протягом 4-6 днів та поєднуються із сильним болем у животі, нудотою і блюванням. Досить часто зустрічаються олігоартрити, міалгії, висипання на шкірі, кон'юнктивіт та односторонній периорбітальний набряк. Епізоди хвороби при TRAPS можуть тривати до 3-х тижнів і більше. Провокуючими факторами можуть бути фізичне навантаження, емоційний стрес. Амілоїдоз розвивається у 25% пацієнтів із цим синдромом. Це ускладнення залежить від типу генетичної мутації та тривалості епізодів гарячки. Як правило, під час атак хвороби відмічається підвищення показників, характерних для запалення, але найбільш специфічними змінами є знижені рівні розчинного рецептора ФНП 1A та підвищені рівні ФНП.

NLRPs-асоційовані захворювання. Усі ці три нозологічні одиниці мають аутосомно-домінантний тип успадкування, викликаються мутацією у гені аутозапального індукованого холодом синдрому (CIAS1 – cold-induced **auto-inflammatory** syndrome, інша його назва NLRP). Локалізується цей ген на довгому плечі 1-ї хромосоми (1q44). Він кодує білок кріопірин, що має деякі гомологічні пірини ділянки. Свою назву кріопірин отримав внаслідок того, що асоціюється із розвитком холодової кропив'янки. Описано близько 50-и мутацій у гені CIAS1, що мають різний вплив на експресію кріопірину. Подібно до сімейної середньоземноморської гарячки, мутації кріопірину ведуть до підвищеної продукції IL-1 β (спільний для обох захворювань механізм), що у кінцевому результаті викликає розвиток захворювання. Усі три синдроми, що входять до групи так званих «холодових гарячок».

NLRPs-асоційовані захворювання (кріопірин - асоційовані періодичні синдроми, CAPS

– *cryopyrin-associated periodic syndromes*). Дана група захворювань включає в себе ряд системних запальних захворювань: сімейний холодний аутозапальний синдром (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome - FCAS), синдром Макл-Уелса (Muckle-Wells Syndrome) і хронічний малюковий неврологічний, шкірний, суглобовий синдром (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome - CINCA). Ці порушення характеризуються та різноманітним спектром тяжкості клінічних проявів, що залежить від мутацій у гені *NLRP3*. Відносно легкий перебіг має FCAS, найважчий у CINCA, а синдром Макл-Уелса займає проміжне положення. Усі є окремими нозологічними одиницями, проте, мають перекресні симптоми.

Сімейний холодний аутозапальний синдром (FCAS - Familial Cold Autoinflammatory Syndrome). Захворювання характеризується приступами гарячки, які індукуються холодом, що супроводжується нездужанням, ознобом, нудотою, артралгією, міалгією, появою псевдоуртикарної висипки, може поєднуватися із проявами кон'юнктивіту і периартикулярним запаленням. Клінічні прояви виникають приблизно від однієї до кількох годин після експозиції на холоді, наприклад, протяг, холодний вітер, охолоджене повітря з кондиціонерів, холодне повітря з холодильника, різка зміна температури навколишнього середовища тощо. Холодова кропив'янка відрізняється від FCAS тим, що алергічні уртикарні елементи з'являються після прямого контакту з холодними речовинами (кубики льоду, купання у холодній воді тощо). Тривалість атак при FCAS – досить коротка – від кількох годин до однієї доби. Не дивлячись на те, що рідкісні випадки амілоїдозу нирок були описані у деяких пацієнтів із FCAS, глухота та амілоїдоз не є характерними для цього захворювання, на відміну від синдрому Макл-Веллса та CINCA.

Синдром Макл-Веллса. Даний синдром характеризується епізодами періодичної гарячки, уртикарною висипкою, розвитком глухоти та амілоїдозу нирок. Повторні епізоди лихоманки та висипки поєднуються із симптомами ураження очей та суглобів. Перебіг захворювання у різних пацієнтів відрізняється – від періодичних атак до перманентних симптомів. Як і при FCAS, у пацієнтів із синдромом Макл-Веллса може мати місце кон'юнктивіт. Неврологічні ураження, як правило, не характерні. Проте, в окремих випадках спостерігається біль голови та ураження диска зорового нерва. Найбільш складним ускладненням є амілоїдоз, що виникає у близько 30% пацієнтів у дорослому віці. Сенсоневральна втрата слуху виникає у 70% усіх випадків захворювання.

Хронічний малюковий неврологічний, шкірний, суглобовий синдром (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome – CINCA). Захворювання також відоме під назвою NOMID - neonatal onset of multisystem inflammatory disease (мультисистемне запальне захворювання із початком у неонатальному віці). Для нього характерний найважчий перебіг зпоміж усіх кріопіринопатій. Перші симптоми CINCA з'являються уже протягом перших тижнів життя дитини. Гарячка може бути інтермітуючою, або й зовсім відсутньою. Висипання на шкірі відрізняються від пацієнта до пацієнта, що залежить від активності захворювання. Ураження суглобів та кісток також відрізняються серед пацієнтів. У 2/3 з них – це транзиторні артралгія та набряк великих суглобів. В іншій третині пацієнтів – мають місце інвалідизуючі ураження суглобів. За найважчих проявів спостерігається експресивне розростання епіметафізарних хрящів особливо довгих кісток, суглоби деформуються, розвиваються контрактури та дегенеративна артропатія. Ураження ЦНС розвивається майже у усіх пацієнтів внаслідок хронічного асептичного менінгіту та лейкоцитарної інфільтрації. На тлі підвищеного внутрішньочерепного тиску мають місце головний біль, судоми, набряк диску зорового нерва, затримка розумового розвитку, спастичні паралічі паралічі нижніх кінцівок. Ураження очей проявляється у 50% пацієнтів увеїтом, задній увеїт складає 20%. Атрофія диску зорового нерва може призводити до сліпоти. При CINCA/NOMID можливий розвиток сенсоневральної глухоти.

Екзематозні хвороби шкіри є важливою ознакою первинних імунodefіцитів. До них належать передусім екземи з раннім початком, які часто важко піддаються лікуванню, аж до

еритродермії з алопецією або без неї (напр. у разі синдрому Оменна, синдрому ІРЕХ, синдрому Віскотта-Олдрича, ГІЕС, ТКІД) (89). Проведене серед 130 дітей із первинними імунodefіцитами ретроспективне дослідження виявило патології шкіри у 69 %, водночас у більшості дітей (79 %) вони передували встановленню діагнозу первинного імунodefіциту. Серед шкірних маніфестацій спостерігалися інфекції (46 %), екзематозний дерматит (22 %) та інші патології (32 %), як-от вітиліго, васкуліт і телеангіектазія (90).

Коментар робочої групи: Ураження шкіри при ПІД за частотою поступається лише ураженню гематопоетичних клітин та спостерігаються у 50-70% дітей із ПІД, а у 30% передують іншим проявам ПІД, можуть бути інфекційними (46 %) і неінфекційними (екзематозний дерматит - 22 %, вітиліго, васкуліт і телеангіектазія - 32 %) [Athar Moin, Abolhassan Farhoudi, Mostafa Moin et al./ Cutaneous Manifestations of Primary Immunodeficiency Diseases in Children // Iran J Allergy Asthma Immunol, 2006; 5(3):121-126, Abdelhakim S, Cafone J, Basak RB. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency. Indian J Paediatr Dermatol 2017;18:155-9].

Лімфопроліферація є терміном, який описує патологічне збільшення селезінки, печінки та лімфовузлів або утворення третинної лімфатичної тканини, зокрема в легенях та шлунково-кишковому тракті. Вона є провідним симптомом АЛПС, синдрому Дункана, а також активованого синдрому РІЗК дельта, активуючих мутацій STAT3 або дефіциту CTLA4 (91) (92) (93) (94) (95) (96). У разі СГЛГ критерієм діагностики є гепатоспленомегалія (88). При синдромах, пов'язаних із недостатністю антитіл (ЗВІД, деякі ГІМС), найчастіше зустрічається спленомегалія. Окрім цього, часто виявляється нодулярно-лімфоїдна гіперплазія кишечника (32). Чепель (Chapel) та ін. (2008) у своїй групі із 334 хворих на ЗВІД з 7 європейських центрів виявили ознаки **лімфопроліферації** у 54 % хворих (97). Лімфопроліферація може бути важливою маніфестацією також за наявності комбінованих імунodefіцитів (12), ще до появи значущої схильності до інфекційних захворювань.

Хронічне запалення кишечника все частіше розглядається як первинна маніфестація вроджених імунodefіцитів. Особливо ранній початок та/або стійкий до лікування перебіг хронічної діареї може бути важливою вказівкою на наявність імунodefіциту. Ранній початок коліту є типовим для синдрому ІРЕХ, але може бути вирішальним провідним симптомом і ХГХ, дефіциту модулятора нуклеарного фактора (NEMO); дефіциту Х-зчепленого інгібітору апоптозу (XIAP), дефектів у рецепторі IL-10/IL-10 або комбінованих імунodefіцитів (82) (92) (98) (99). Хронічне запалення кишечника також часто зустрічається при наявності синдромів, пов'язаних із недостатністю антитіл. У проведеному серед 248 хворих на ЗВІД дослідженні приблизно 21 % хворих мали симптоми різних захворювань шлунково-кишкового тракту, як-от нодулярно-лімфоїдна гіперплазія, виразковий коліт, синдром зниженого усмоктування або інфекційних хвороб, викликаних лямбліями, кампілобактерами, ЦМВ або сальмонелами (32). Доречно припускати наявність імунodefіциту у немовлят із тяжкою екземою або хронічним колітом, рецидивною гарячкою, хронічною доброякісною лімфопроліферацією, гранулематозними -ураженнями, аутоімунними цитопеніями (передусім у разі залучення багатьох клітинних ліній), поліендокринопатіями, кісткового мозку неясної етіології – особливо, але не виключно тоді, коли ці провідні симптоми супроводжуються схильністю до інфекційних захворювань.

Для типових маніфестацій порушень імунної регуляції при первинних імунodefіцитах у першій версії настанови було введено акронім «**GARFIELD**» (від німецьких слів, що означають «гранульома» (Granulome), «аутоімунітет» (Autoimmunität), «рецидивна» (rezidivierendes) «гарячка» (Fieber), нетипова «екзема» (Ekzeme), «лімфопроліферація» (Lymphoproliferation), хронічне «запалення кишечника» chronische (Darmentzündung)). Епідеміологічні дослідження та описи випадків, зроблені за останні роки, спираються на вибрані в 1-му виданні критерії. Таким чином можна припустити, що за змістом термін GARFIELD охоплює всі важливі маніфестації дизрегуляції імунної системи при первинних

імунодефіцитах (12) (63) (77) (100). Зростає розуміння того, що дизрегуляція імунної системи є варіантом маніфестації первинного імунодефіциту, демонструється також у вигляді росту числа публікацій на цю тему, зокрема з перспективи інших спеціалізацій (65) (70) (85).

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 2:

у разі дизрегуляції імунної системи, що характеризується гранульомами – **G**, аутоімунітетом – **A**, рецидивуючою – **R** гарячкою – **F**, нетиповою екземою – **E**, лімфопроліферацією – **L**, хронічним запаленням кишечника – **D** (**GARFIELD**), доречно запідозрити наявність первинного імунодефіциту.

Консенсус

Коментар робочої групи: для зручності адаптації до української аббревіатури пропонуємо поняття **GARFIELD**, що об'єднує аутоімунітет, цитопенічний та лімфопроліферативний синдроми, синдроми періодичних гарячок, рецидивні набряки при спадковому ангіоневротичному набряку і позначати аббревіатурою **ГАРФІЕЛД**: Гранульоми, Аутоімунітет, Рецидивний Фебрилітет, Інакша / незвична Екзема, Лімфопроліферація, Діарея / хронічне кишкове запалення

Таблиця 3: Дизрегуляція імунної системи та злоякісні захворювання за наявності первинного імунодефіциту

Типова клінічна маніфестація	Первинний імунодефіцит (приклади)	Провідні симптоми, окрім схильності до інфекційних захворювань (варіанти)
Виключно дизрегуляція імунної системи	Аутоімунні лімфопроліферативні синдроми (АЛПС)	Аутоімунітет, хронічна лімфопроліферація (91), лімфоми (101)
	Синдром періодичної гарячки	Гарячка, серозит (102)
	Сімейний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (СГЛГ)	Гарячка, лімфопроліферація, цитопенії, неврологічні порушення (103)
	Дефіцит C1-інгібітора (естерази)	Спадковий ангіоневротичний набряк (104)
Переважає дизрегуляція імунної системи + патологічна схильність до інфекційних захворювань	Дефекти комплементу (C1q/r/s, C2, C4)	Люпус-подібна картина захворювання (105)
	Аутоіммунна поліендокринопатія, молочниця, ектодермальна дистрофія (аутоімунний поліендокринний синдром 1 типу APECED)	Аутоімунні поліендокринопатії, шкірно-слизовий кандидоз (59)
	Дизрегуляція імунної системи, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений (IPEX) синдром	Хронічне запалення кишечника, екзема, підвищення рівня IgE, аутоімунні ендокринопатії (59)
	Мутації із посиленням функції STAT1	Гіпотиреоз, аневризми (106)
	Мутації із посиленням функції STAT3	Аутоімунні поліендокринопатії з раннім початком (напр. діабет 1-го типу, аутоіммунна ентеропатія, гіпотиреоз) (96)
Патологічна схильність до інфекційних захворювань + дизрегуляція імунної системи	Захворювання, пов'язані з дефіцитом антитіл, напр. ЗВІД, гіпер-IgM-синдром	Аутоімунні цитопенії, лімфопроліферація, гранульоми (78).
	Синдром Омена	Неонатальна еритродермія, лімфопроліферація (59)
	Атиповий тяжкий комбінований імунодефіцит (leaky SCID)	Екзема, гранульоми, аутоіммунна цитопенія, хронічне запалення кишечника (107)
	Синдром Віскотта-Олдрича (WAS)	Екзема петехії (108)
	Хронічна гранулематозна хвороба (ХГХ)	Хронічне запалення кишечника (109)
	Гіпер-IgE-синдром (ГІЕС) із дефіцитом STAT3, дефіцит DOCK8	Екзема, підвищення рівня IgE (110). Васкулярні мальформації при ГІЕС із дефіцитом STAT3 (111). Атопія та алергія при дефіциті DOCK8 (112)
	Ангідротична ектодермальна дисплазія з імунодефіцитом (EDA-ID)	Хронічне запалення кишечника (113)
	XLP 1-го типу (дефіцит SAP), XLP 2-го типу (дефіцит XIAP)	XLP 1-го типу: ГЛГ, васкуліт, лімфопроліферація; XLP 2-го типу: ГЛГ, хронічне запалення кишечника (92)
	Дефіцит CTLA4, активований синдром РІЗК дельта (APDS)	Лімфопроліферація, аутоімунітет, гранульоми, хронічне запалення кишечника (93) (94) (95)
	PLAID (PLCG2-зв'язаний дефіцит антитіл та імунна дизрегуляція)	Холодова кропивниця, аутоімунітет, гранульоми (114)
Патологічна схильність до	Дефекти репарації ДНК (напр., атаксія-телеангіктазія, синдром хромосомних	Лейкемії, лімфоми (115) (116)

інфекційних захворювань + злаякісне захворювання	поломок Ніймегена (NBS) і синдром Блума)	
	XLP 1-го типу (дефіцит SAP)	Лімфоми (117)
	Захворювання, пов'язані з дефіцитом антитіл (наприклад, ЗВІД)	Лімфоми (117)
	Синдром Віскотта-Олдрича (WAS)	Лімфоми (117)
	Дефіцит GATA2	МДС, ГМЛ (118)

5. Інші провідні симптоми первинних імунodefіцитів

Злаякісні захворювання, зокрема лімфоми, можуть бути першою клінічною маніфестацією імунodefіцитів. Лімфоми за наявності імунodefіциту часто є лімфомами В-клітинними, що виникають у дітей молодшого віку, зазвичай ураження екстранодальне, відповідь на терапію не дуже хороша, рецидиви проявляються частіше. Часто, але не завжди, злаякісні захворювання асоціюються з вірусами (ВЕБ, ВПЛ). Особливо часто злаякісні **захворювання** проявляються за наявності первинних імунodefіцитів з ламкістю хромосом (напр. АТ, синдрому Ніймегена, синдрому Блума, дефіциту лігази 4, дефіциту Artemis), дефіциту SAP (XLP 1-го типу), АЛПС і дисплазії хрящів-волосся (117) (119). Близько 30—50 % пацієнтів із дефіцитом GATA2 захворюють на МДС або ГМЛ (118). У групі пацієнтів зі ЗВІД, яку вивчали Чепель та ін.. (Chapel et al.) у 6 % пацієнтів розвилось злаякісне захворювання, при цьому у 50 % випадків це була лімфома (97). Лімфоми також часто з'являються при наявності комбінованого імунodefіциту (напр. WAS, атипичного ТКІД) (107) (117). Ектопічні пухлини м'яких тканин, асоційовані з ВЕБ або асоційована з ЛГВ8 (HHV8) саркома Капоші, можуть бути проявами ПІД (56) (120). Знання про наявність імунodefіциту, який лежить в основі захворювання, може мати вирішальне значення для вибору терапії (напр., хіміотерапії зі зниженою токсичністю у разі ламкості хромосом, можливо прийняття рішення щодо трансплантації стовбурових клітин на ранньому етапі) (118).

Синдромальні аспекти як-от дизморфії (напр. синдром Ді Джорджі, ГІЕС), альбінізм (напр. синдром Чедіака-Хігасі, синдром Гричеллі, синдром Германскі-Пудлака 2-го типу), мікроцефалія (напр. синдрому Ніймегена, недостатність Cernunnos /XLF, недостатність лігази 4 ДНК), низькорослість (напр., дисплазія хрящів-волосся, синдром Шимке або в рамках недостатності гормону росту (ГР), як описано вище у разі синдрому Швахмана–Даймонда або ЗВІД) (121) або ектодермальна дисплазія (напр., ангідротична ектодермальна дисплазія з імунodefіцитом), можуть указувати на наявність імунodefіциту (122). Також уже частіше відзначається, що велика кількість добре визначених синдромальних захворювань і подальші хромосомні аберації до цих пір практично не проявляють визначені фенотипи імунodefіцитів (123).

Деякі первинні імунodefіцити супроводжуються значними **неврологічними патологіями**. До них відносяться в т. ч. прогресивна нейродегенерація мозочка у разі АТ і прояви хронічного асептичного менінгіту у разі NOMID (мультисистемного запального захворювання неонатального віку) (124). Порушення розвитку аж до розумової відсталості фіксуються, напр., у хворих на синдром Ніймегена, недостатність Cernunnos, лінази 4 ДНК, бета-актину, LAD 2 типу, дефіцит аденозиндезамінази, ПНФ-ТКІД. У разі синдрому Чедіака-Хігасі та СГЛГ часто фіксуються запально-неврологічні маніфестації. Вони можуть проявлятися в разі дефіциту ADA2, DOCK8, STAT3 або CTLA4 (1) (49) (94) (111). Притаманним для інтерференопатії 1 типу є прогресивна енцефалопатія, внутрішньомозкові кальцинати та атрофія ЦНС, а не схильність до інфекційних захворювань. (1).

До варіантів маніфестації первинного імунodefіциту подекуди можуть належати **офтальмологічні патології** (125). Телеангіектазії кон'юнктиви та порушення моторики очей, наприклад, є типовими для АТ і найчастіше виникають у віці від 3 років. Наявність ЦМВ-ретиніту також може бути першою вказівкою на первинний імунodefіцит. Особливу увагу можливим офтальмологічним ускладненням потрібно приділяти в разі медичного обслуговування пацієнтів із первинними імунodefіцитами.

Коментар робочої групи:

Таблиця 4: Характерні анамнестичні та синдромальні ознаки при деяких первинних імунodefіцитах

Синдромальні риси	Передбачуваний імунodefіцит
Гіпокальціємічні судоми, вроджена вада серця (частіше тетрада Фало), низько посажені вуха	Синдром Ді-Джорджі
Шкірний та очний альбінізм, неврологічні порушення, лімфаденопатія	Синдром Чедіака-Хігасі
Затримка відпадиння пуповидного залишку, погане заживлення ран	Дефіцити системи фагоцитозу
Тяжка екзема з народження, затримка резорбції молочних зубів, патологічні переломи, сколіоз, гіпермобільність суглобів, характерні риси обличчя з широким переніссям і глибоко посадженими очима в поєднанні із рецидивними стафілококовими інфекціями шкіри та внутрішніх органів	Синдром гіперімунoglobulinемії E (STAT3 LOF / синдром Джоба)
Рецидивні кровотечі внаслідок тромбоцитопенії, екзема, чоловіча стать	Синдром Віскотта-Олдріча
Ускладнення після вакцинації оральною поліомієлітною вакциною	Спадкова гіпогаммаглобулінемія
Тяжкий перебіг інфекційного мононуклеозу, чоловіча стать	X-зчеплений лімфопроліферативний синдром
Кандидоз слизових оболонок, оніходистрофія, ендокринні порушення (гіпотиреоз, хвороба Аддісона)	Аутоімунний поліендокринний синдром I типу
Атаксія-телеангіектазії	Синдром Луї-Бар (A-T)
Мультисистемне захворювання з ураженням суглобів, шкіри та нервової системи з дебютом у ранньому віці	Синдром CINCA/NOMID

Виявлена в результаті променевої діагностики **відсутність тимусу** на рентгенівському знімку або УЗД у немовлят може бути ознакою ТКІД або синдрому Ді Джорджі (126) (127). У такому разі з точки зору диференційної діагностики також доречно запідозрити наявність первинного імунodefіциту.

Пізнє відшарування **залишку пуповини** (>21 дня після народження) може вказувати на наявність дефекту функції адгезії гранулоцитів (напр., дефекту адгезії лейкоцитів, дефекту RAC2) або дефекту сигнальної трансдукції від Toll-подібного рецептору (напр., дефекту MyD88/IRAK-4) sein (128) (129). Водночас, дослідження, проведене на 911 новонароджених, показало, що на пізнє відшарування залишку пуповини впливає і цілий ряд інших факторів (напр. недоношеність, пологи шляхом кесарського розтину, післяпологова терапія антибіотиками) (130). Більш вірогідним характерним симптомом дефіциту гранулоцитів є омфаліт у комбінації з пізнім відшаруванням залишку пуповини.

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 3:

Первинний імунітет може бути наявним і за відсутності схильності до інфекційних захворювань.

Сильний консенсус

Коментар робочої групи: У немовлят із вираженою екземою або хронічним колітом, у пацієнтів із рецидивною гарячкою, хронічною доброякісною лімфопроліферацією, гранульомами, аутоімунними цитопеніями (особливо якщо уражено кілька клітинних ліній) або незрозумілою недостатністю кісткового мозку слід розглядати наявність імунodefіциту навіть без супутнього інфекційного синдрому.

6. Маніфестація первинних імунodefіцитів у дорослому віці

Оскільки ці захворювання є вродженими, більшість первинних імунodefіцитів проявляються вже в дитячому або юнацькому віці. Проте останні епідеміологічні оцінки вказують на те, що до 50 % первинних імунodefіцитів уперше діагностуються в пацієнтів віком понад 25 років і взагалі розповсюдженість первинних імунodefіцитів є більшою в дорослому віці (7) (10). Причинами високої кількості вперше діагностованих первинних імунodefіцитів у дорослих є пізня маніфестація імунodefіцитів, а також зростаюче розуміння того, що причиною виникнення захворювань із переважним аутоімунітетом та без схильності до інфекційних захворювань може бути наявність первинного імунodefіциту. Разом із цим частка дорослих пацієнтів у національних реєстрах часто є заниженою (7). Водночас у німецькому реєстрі хворих на первинний імунodefіцит PID-NET у 2012 році 55,2 % пацієнтів були дорослими (14). Але задокументована кількість пацієнтів у 1368 осіб і близько не відображає рівня розповсюдженості, тобто ми маємо виходити з того, що в Німеччині наявна велика кількість незареєстрованих або недіагностованих пацієнтів. Це демонструє, наскільки важливо загострювати увагу на можливі симптоми первинних імунodefіцитів у дорослому віці.

Коментар робочої групи: В Україні у 2020 році зареєстровано лише близько сотні дорослих пацієнтів, що становлять до 9 % від загальної кількості випадків. Очевидно, задокументована кількість пацієнтів не відображає рівня розповсюдженості, тому ми маємо виходити з того, що в Україні має бути наявна велика кількість незареєстрованих або недіагностованих пацієнтів. Це демонструє, наскільки важливо загострювати увагу на можливі симптоми ПІД у дорослому віці. Слід також зазначити, що деякі дефекти імунної системи можуть виникати внаслідок соматичних мутацій, що виникають здебільшого у дорослому віці.

До первинних дефіцитів, які типово проявляються тільки в дорослому віці, належать передусім захворювання, пов'язані з недостатністю антитіл, зокрема ЗВІД, який у середньому проявляється у віці приблизно 24 роки (32) (97). Водночас у проведеному на 2 212 пацієнтах зі ЗВІД дослідженні у 34 % перші симптоми фіксувалися вже до 10-го року життя (13). Аутоімунний поліендокринний синдром АРЕСЕС також часто проявляється тільки у підлітків або дорослих (131).

До того ж цілий ряд первинних імунodefіцитів, які типово проявляються вже в дитинстві, у виключних випадках можуть давати симптоми тільки в дорослому віці. Зокрема у випадках, коли мутації в уражених генах не є нульовими, а дозволяють виконувати пошкоджені генні продукти залишкову функцію, майже кожен первинний імунodefіцит може проявлятися пізно, і часто з нетиповою клінічною картиною. Часто згадуваними прикладами є успадкована Х-хромосомна агаммаглобулінемія, варіанти ХГХ, ТКІД, як-от дефіцит ADA, АЛПС або ХЛР (132) (133).

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 4:

Первинні імунodefіцити можуть проявлятися в будь-якому віці
Консенсус

Коментар робочої групи: Майже усі ПІД є генетично обумовленими захворюваннями, тому ретельний аналіз сімейного анамнезу є дуже корисним під час діагностичного пошуку. При зборі сімейного анамнезу слід з'ясовувати випадки подібних захворювань серед інших членів сім'ї, а також випадки смерті дітей у ранньому віці та їхні причини. Важливим є питання у відношенні близькосторіднених шлюбів, оскільки діти від них мають найбільший ризик розвитку аутосомно-рецесивного імунodefіцитного захворювання. Необхідно з'ясувати, чи в когось з членів сім'ї спостерігалась або спостерігається підвищена схильність до інфекцій і часта необхідність госпіталізацій, підвищена схильність до лімфопроліферативних захворювань (характерно для сімей, де діагностовано пацієнта із загальним варіабельним імунodefіцитом, атаксією-телеангіектазією тощо). При з'ясуванні сімейного анамнезу не слід обмежуватись історією лише даної сім'ї, а при можливості з'ясувати історію бабусів та дідусів, братів і сестер батьків, племінників I, 2 ряду. Іноді сімейний анамнез допомагає запідозрити тип імунного дефекту (наприклад, при ТКІД смерть дітей в сім'ї протягом перших місяців життя), тип спадкування (ураження тільки осіб чоловічої статі при Х-зчеплених імунodefіцитах - спадковій гіпогаммаглобулінемії, Х-зчепленому синдромі гіперімунглобулінемії М, Х-зчепленому ТКІД, синдромі Віскотта-Олдріча, ІРЕХ-синдромі). Збір сімейного анамнезу дозволяє встановити діагноз до розвитку клінічних проявів (наприклад, обстеження новонародженої дитини в сім'ї, де були випадки захворювання на ПІД), що значно покращує прогноз для пацієнта. Необтяжений сімейний анамнез не виключає захворювання на ПІД. В той же час наявність у членів сім'ї алергічних захворювань, муковісцидозу можуть свідчити про те, що рецидивні інфекції у дитини швидше за все не пов'язані з ПІД.

7. Використання насторожуючих ознак для виявлення первинних імунodefіцитів

У 1992 році фондом Джеффри Моделла (JMF) було опубліковано список із 10 насторожуючих ознак наявності імунodefіциту (див. додаток). Через 12 місяців після запуску фондом кампанії з навчання лікарів та попередження хворих (Physician Education and Patient Awareness Campaign, PERAC), яка в т. ч. передбачала публікацію 10 насторожуючих ознак та 4 етапів діагностики в разі підозри на наявність первинного імунodefіциту, фонд звітував про подвоєння кількості діагностованих хворих на первинний імунodefіцит (134). Більшість із цих 10 попереджувальних сигналів, які тепер окремо викладено для дітей та дорослих, описують патологічну схильність пацієнтів до інфекційних захворювань. В основі 10 насторожуючих ознак лежить експертна думка консультативної лікарської ради фонду JMF, яка не проходила жодного формального процесу. У різних проведених за останні роки дослідженнях тільки невелика частина насторожуючих ознак (напр., позитивний родинний анамнез, порушення розвитку, внутрішньовенна терапія антибіотиками) показала прогностичне значення, водночас, у деяких пацієнтів, зокрема з некласифікованим первинним імунodefіцитом, не вдалося виявити захворювання за допомогою цих насторожуючих ознак. Підсумовуючи вищезазначене, можна сказати, що з моменту виходу першої версії настанови 2011 накопичено масу вказівок (64) (135) (136) (137) на те, що 10 насторожуючих ознак є недостатньо придатними для того, що відрізнити хворих на первинний імунodefіцит від пацієнтів без нього.

Коментар робочої групи: Національний інститут здоров'я США також виділяє 10 насторожуючих ознак, що дають підстави підозрювати у хворого імунodefіцит [Ten warning signs of primary immunodeficiency. – <http://www.info4pi>]:

- 1) більше 8 випадків інфекційних захворювань за останній рік;
- 2) більше 2 рецидивів синуситу за останній рік;

- 3) більше 2 місяців лікування інфекції антибіотиками з незначним ефектом;
- 4) більше 2 пневмоній за останній рік;
- 5) відставання у фізичному розвитку;
- 6) рецидивуючі глибокі абсцеси шкіри або внутрішніх органів;
- 7) персистуючий афтозний стоматит;
- 8) необхідність доведеного введення антибіотиків для ерадикації інфекційного агента;
- 9) два і більше епізодів таких тяжких інфекцій як менінгіт, остеомієліт, целюліт або сепсис;
- 10) наявність у сім'ї хворих з первинними імунodefіцитами.

Коментар робочої групи: При аналізі популяції хворих в Україні за допомогою ретроспективного аналізу анамнезу 394 пацієнтів із вже встановленим діагнозом ПІД на момент діагнозу лише близько половини пацієнтів із ПІД відповідали критеріям JMF (51,7%) і НІЗ США (59,4%).

Найвищу чутливість обидві групи критеріїв мають при тяжких дефіцитах антитілоутворення і дефіцитах системи фагоцитозу, а також синдромі гіпергаммаглобулінемії Е, оскільки в основу чинних критеріїв покладені тяжкі прояви інфекційного синдрому, причому у випадку тяжких гіпогаммаглобулінемій своєчасне застосування даних критеріїв дозволило б встановити діагноз на 3-4 роки раніше. У більшості ж випадків вік фактичної діагностики суттєво не відрізняється від віку гіпотетичної діагностики за допомогою обох груп критеріїв, а в групі комбінованих імунodefіцитів із синдромальними рисами навіть був би більшим порівняно з фактичним, оскільки тяжкі інфекційні процеси можуть розвиватися з віком. Отже, в даних критеріях не враховані синдромальні риси, а первинні імунodefіцити з ними становлять значну частку в структурі ПІД і вони нерідко служать маркерами для встановлення діагнозу. Така група як аутозапальні захворювання, а також дефіцити системи комплементу, зокрема, дефіцит С1-інгібітора, в більшості випадків взагалі не можуть бути запідозрені, використовуючи дані критерії. Так само критерії мають низьку чутливість для мінорних дефіцитів антитілоутворення.

Група дітей, діагноз яких був би пропущений або встановлений із запізненням на підставі лише вищезазначених критеріїв, включала наступні категорії пацієнтів: 1) діти раннього віку, в яких повною мірою не розвинувся інфекційний синдром; 2) діти із сімейним анамнезом ПІД, де вже одного цього критерію було достатньо для імунологічного обстеження; 3) діти з неімунологічними синдромальними проявами, які дозволили встановити діагноз до появи тяжких інфекційних ускладнень.(1-3)

8. Модифікації насторожуючих ознак

У різних країнах сформульовано власні рекомендації щодо виявлення первинних імунodefіцитів (138) (139) (140). На основі 10 насторожуючих ознак, визначених JMF, пропонуються – передусім для дітей – різні доповнення та модифікації насторожуючих ознак. Жодна з цих модифікацій за рівнем своєї доказовості не виходить за рамки експертної думки. Британські автори доповнили 10 насторожуючих ознак, визначених JMF, такими додатковими ознаками: аутоімунні захворювання неясного генезу, опортуністичні інфекції та ускладнення після щеплення живими вакцинами (141). Американський фонд імунodefіциту Immune Deficiency Foundation (IDF) опублікував у 2009 році настанову щодо діагностики первинних імунodefіцитів, у якій викладено такі насторожуючі ознаки первинних імунodefіцитів: (i) рецидивуючі, персистуючі або викликані незвичайним збудником інфекції; (ii) тяжкий, можливо з загрозою життю, перебіг інфекційного захворювання, яке зазвичай у дитинстві проходить легко; (iii) низька або персистентно висока чисельність лімфоцитів, нейтрофілів або тромбоцитів (142). Професором д-ром Фолькером Ваном (Volker Wahn) (Берлін) до 10 насторожуючих ознак, визначених JMF, додано хронічну реакцію «трансплантат проти хазяїна» (після перенесення Т-клітин ембріонами матері) та

«(рецидивуючі) системні інфекції з атиповими мікобактеріями», внаслідок чого число насторожуючих ознак було розширено до 12 (www.immundefekt.de, 12 Warnzeichen). Врешті-решт у 2010 році групою експертів було визначено алгоритми виявлення ПД, які в т. ч. містять список насторожуючих ознак для дітей та дорослих. У них до додаткових насторожуючих ознак у немовлят включено наявність персистуючого дерматиту та запізнене відпадіння залишку пуповини і застосовано вищезгаданий термін «ELVIS», який є акронімом німецьких слів: збудник – E, локалізація – L, перебіг – V, інтенсивність – I та сума інфекцій – S (див. Додаток). У ньому увага звертається на те, що обстеження щодо первинного імунodefіциту показано при наявності як мінімум однієї насторожуючої ознаки. Загалом зафіксувати значимість цих додаткових насторожуючих ознак неможливо через недостатність їх проспективних досліджень (22).

Деякими авторами рекомендувалося сформулювати окремі насторожуючі ознаки для різних адресатів (напр. насторожуючі ознаки для неонатологів, насторожуючі ознаки для дерматологів, насторожуючі ознаки для гастроентерологів та ін.) (23) (143).

Коментар робочої групи: аутозапальні захворювання як правило проявляються гарячкою, яка відповідає поняттю «періодична», а також ознаками хронічної системної запальної відповіді без видимої причини запалення, відсутністю аутоантитіл, а також системними проявами: ураження шкіри, суглобів, судин, нервової систем тощо.

Робоча група вважає за доцільне використання також клінічних ознак ПД для лікарів різних спеціальностей із зазначеними ймовірними нозологічними формами ПД, які можуть відповідати цим ознакам. Такі критерії розроблені Juan Carlos Aldave (Allergy and Clinical Immunology Rebagliati Martins National Hospital, Lima-Peru) і розміщені на сайті Jeffray Modell Foundation info4pi.org <http://downloads.info4pi.org/pdfs/Diagnostic-Algorithm-for-Specialty-Care-Physicians.pdf>. (Додаток 10).

9. Насторожуючі ознаки для ідентифікації первинних імунodefіцитів у дорослому віці

У травні 2007 у Швеції робочою групою SLIPI (Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist = Об'єднання шведських лікарів із питань первинних імунodefіцитів, список членів робочої групи див. у додатку) було розроблено директиви щодо діагностики та терапії первинних імунodefіцитів (144). У рамках цієї директиви сформульовано список насторожуючих ознак для виявлення імунodefіцитів у дорослих. У 2008 році цей список насторожуючих ознак було представлено на засіданні Європейського товариства з первинних імунodefіцитів (ESID) і ухвалено голосуванням як список насторожуючих ознак ESID (див. Додаток). Остання редакція шведських директив відбулася в 2015 році, список насторожуючих ознак було трохи змінено порівняно зі списком насторожуючих ознак ESID (145). Цей список насторожуючих ознак також базується на експертній думці. У результаті проспективного опитування 3 510 пацієнтів, у 24 з яких зрештою було діагностовано первинний імунodefіцит, насторожуючі ознаки ESID показали низьку чутливість, але високу специфічність і негативне предикативне значення. У 1/6 пацієнтів не було зафіксовано жодної з насторожуючих ознак, оскільки вони не мали жодних симптомів інфекції або дизрегуляції імунної системи (напр., симптомів шлунково-кишкових захворювань). Авторами зроблено висновок про ніеобхідність включення у список для дорослих також неінфекційних насторожуючих ознак (146).

10. Відредаговані списки насторожуючих ознак імунodefіциту для дітей та дорослих

Для дітей і дорослих було складено відредаговані списки насторожуючих ознак уже в першому виданні настанови (див. Додаток) (147). Дескриптивні дослідження та описи випадків первинних імунodefіцитів за останні роки показують, що сформульовані насторожуючі ознаки охоплюють різноманітні маніфестації первинних імунodefіцитів (2)

(12) (82) (148). Проспективне дослідження, проведене на 210 обстежених на наявність первинного імунітету пацієнтах, показує, що наявність тільки однієї насторожуючої ознаки з наведеного в першому виданні списку (147) має низьку специфічність (149). Замість цього автори, спираючись на ретроспективний аналіз, запропонували використовувати комбінацію з 5 насторожуючих ознак, які за одночасної їх наявності мають найвищу чутливість та специфічність (лімфопенія, >7 отитів/рік, порушення розвитку, затримка росту, >1 пневмонії/рік). Проте, ці запропоновані насторожуючі ознаки не охоплюють первинні імунodefіцити з порушенням імунної системи.

На основі обговорених у дискусії провідних симптомів первинних імунodefіцитів, настанову / список насторожуючих ознак було переглянуто та викладено у такій редакції:

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 5:

Використання насторожуючих ознак є корисним для ідентифікації хворих на первинний імунodefіцит. Для виявлення передусім первинного імунodefіциту слід перевірити всі насторожуючі ознаки.

Консенсус

	Діти	Дорослі
1.	Патологічна схильність до інфекційних захворювань «ELVIS» (за першими літерами німецьких слів, які означають: збудник, локалізація, перебіг, інтенсивність, сума)	
2.	Дизрегуляція імунної системи – акронім «GARFIELD» Гранульома – G , аутоімунітет – A , рецидивуюча – R , гарячка – F , нетипова екзема – E , лімфопроліферація – L , хронічне запалення кишечника – D	
3.	Порушення розвитку	Втрата ваги, переважно з діареєю
4.	Патології в родинному анамнезі (кровна спорідненість, імунodefіцит, патологічна схильність до інфекційних захворювань, дизрегуляція імунної системи, лімфоми)	
5.	Гіпогаммаглобулінемія, затяжна або рецидивуюча лімфопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія	
6.	Генетична вказівка на первинний імунodefіцит або позитивний результат скрінінгу новонароджених на наявність первинних імунodefіцитів	

Необхідно підкреслити, що ці розроблені AWMF насторожуючі ознаки мають на меті загострити клінічну підозру щодо можливої наявності первинного імунodefіциту, особливо у тих випадках, коли не вдається знайти іншої причини відповідного симптому у пацієнта. Тому у сформульованих цим документом рекомендаціях AWMF відмовилася від зазначення мінімальної кількості наявності насторожуючих ознак, при якому показано подальше обстеження на первинний імунodefіцит.

Коментар робочої групи: На основі різноманітних клінічних проявів ПІД, далі робочою групою запропоновано універсальний діагностичний алгоритм – коли потрібно звернутися до спеціаліста з клінічної імунології. З урахуванням важливості тієї чи іншої ознаки критерії розділено на три рівні значимості з переліком першочергових дій.

Таблиця 5. Універсальний діагностичний алгоритм підозри на ПІД

Критерії оцінки	Класифікація	Дії лікаря
Принаймні одне з наступного: ▪ Еритродермія у дітей до року ▪ Ранній дебют (до 1 місяця) та тяжкий перебіг екземи ▪ Тяжка інтерстиційна пневмонія (наприклад,	МОЖЛИВО ІМУНОДЕФІЦИТ ТА / АБО ДУЖЕ СЕРЙОЗНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ	- Виключіть ВІЛ-інфекцію - Організуйте екстрену консультацію імунолога - Розгляньте необхідність госпіталізації пацієнта (3-рівень медичної допомоги) - Не щеплюйте живими вакцинами

Критерії оцінки	Класифікація	Дії лікаря
викликана <i>Pneumocystis jiroveci</i>, ЦМВ) ▪ Тяжка ЦМВ-інфекція: генералізована форма ураження внутрішніх органів з тяжкими функціональними порушеннями ▪ Хронічна діарея (мальабсорбція / кишкова інфекція / аутоімунна ентеропатія чи запальне захворювання кишечника) у дітей до 2 років ▪ Генералізована БЦЖ-інфекція у дітей до 1 року ▪ Хронічний шкірно-слизовий кандидоз ▪ Інвазивні інфекції: сепсис, менінгіт, абсцес легень, печінки, селезінки, остеомієліт, гранульоми, пневматоцеле, гнійний лімфаденіт ▪ Незадовільний результат неонатального скринінгу ▪ Виражена лімфопенія на 1 році життя < 2000 кл/мкл		- Забезпечте умови мешкання, наближені до стерильних, максимально можливу ізоляцію в умовах стаціонару чи вдома - Спостерігайте за дитиною (контроль маси тіла, ЧД, SpO2, ЧСС, оцінка ексикозу, стану шкіри та слизових) - Забезпечте належну гігієну шкіри та порожнини рота - Не призначайте пробіотики - Забезпечте нутритивну підтримку, призначте нейтропенічну дієту - Препарати крові мають бути збіднені на лейкоцити (лейкоцитарна фільтрація) та опромінені 25 Грей, додатково перевірені на ЦМВ-інфекцію - Використовуйте діагностичний алгоритм виключення ТКІД (написано далі) у дитини до 2 років (якомога раніше!!!)
▪ Герпетичний енцефаліт, викликаний ВПГ1, у раніше здорових осіб ▪ Фебрильна нейтропенія (≤500 кл в 1 мкл) ▪ Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (персистуюча лихоманка та цитопенія) ▪ Повторна менінгококова інфекція ▪ Набряк гортані		- Скринінгові імунологічні тести - Специфічне обстеження - Молекулярно-генетичне обстеження на гени (Табл. ELVIS) - Скринінгові імунологічні тести - Алгоритм вродженої нейтропенії - Діагностичні критерії СГЛГ - Скринінгові імунологічні тести + обстеження на дефіцити системи комплементу - Діагностичний алгоритм САН
Принаймні два з наступного: ▪ Наявність в родині хворих на ПІД АБО смерть дитини в ранньому віці від інфекції ▪ Рецидивні пневмонії (≥2 за життя АБО хоча б одна, якщо дитина потребувала інтенсивної терапії) ▪ Рецидивний гострий середній отит: ≥8 за життя АБО ≥2, якщо була піорея АБО ≥1, якщо був мастоїдит або внутрішньочерепні	ПІДОЗРА НА ПЕРВИННИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ	Підозрюйте ПІД у випадках, якщо інфекція у пацієнта є: - тяжкою (вимагає госпіталізації або призначення внутрішньовенних антибіотиків), - постійною (одужання не настає або відбувається дуже повільно), - повторною (постійно повертається), - множинною (уражаються різні локуси), - незвичайною (викликаною нетиповим збудником), - трапляється в родині (інші члени родини мають подібну сприйнятливність

Критерії оцінки	Класифікація	Дії лікаря
ускладнення АБО хронічний середній отит ▪ Рецидивні гнійні синусити ≥ 2 рази на рік ▪ Рецидивні інвазивні інфекції шкіри та м'яких тканин: омфаліт, фурункульоз, флегмона, абсцес, ячмінь, парапроктит, панарицій ▪ Затримка відпадиння пуповинного залишку (пізніше 14 доби), погане загоєння ран ▪ Поширені або рецидивні вірусні інфекції шкіри: контагіозний моллюск, бородавки, герпес ▪ Інвазивний дерматофітоз ▪ Хронічна або рецидивна діарея (мальабсорбція / кишкова інфекція / аутоімунна ентеропатія чи запальне захворювання кишечника) з втратою маси тіла ▪ Туберкульоз, антипові мікобактеріози АБО ускладнений перебіг вакцинації БЦЖ АБО <i>Mycobacterium leprae</i> (проказа)		до інфекції). - Виключіть ВІЛ-інфекцію - Ретельно зберіть сімейний анамнез - У пацієнтів з респіраторними проявами та мальабсорбцією виключіть муковісцидоз - У пацієнтів з кандидозом виключіть діабет, дефіцит заліза, попередній прийом антибіотиків, імуносупресивних препаратів, інгаляційних стероїдів - У пацієнтів з рецидивними ото-сину-пульмональними інфекціями (при ураженні середньої частки правої легені) з / без situs viscerum inversus виключіть первинну циліарну дискінезію - При повторних інфекціях однієї локалізації виключіть анатомічні дефекти або наявність сторонніх тіл
▪ Опортуністичні інфекції (<i>Burkholderia cepacia</i>, <i>Chromobacterium violaceum</i>, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Histoplasma</i> sp або <i>Paracoccidioides</i> sp, <i>Salmonella</i> no typhi, <i>Cryptosporidium</i>, ентеровірусний менінгоенцефаліт) ▪ Тяжкий перебіг грипу АБО COVID19 АБО інфекції, викликані вірусом Ебштейна-Барра АБО людським герпесом 8 типу (саркома Капоші) ▪ Шистосомоз АБО трипаносомоз ▪ Бронхоектази АБО хронічний бронхіт у дітей ▪ Букальні або генітальні афтозні ураження ▪ Повторна фебрильна гарячка без видимої причини з обов'язковою наявністю		- У немовлят з інфекційним синдромом та лімфопенією виключіть галактоземію, хілоторакс, вроджену краснуху - При рецидивних інфекціях виключіть наступні фактори: хронічні вогнища інфекції за відсутності адекватної терапії, постійне реінфікування в результаті вживання контамінованої води, неякісне інгаляційне обладнання, наявність джерела інфекції в сім'ї, мультирезистентна госпітальна флора - При рецидивних гострих середніх отитах виключіть хворобу Хантера - У пацієнтів із гепатоспленомегалією та тромбоцитопенією виключіть хвороби Гоше та Німана-Піка - У підлітків та дорослих виключіть психічні порушення (потомімію) - Організуйте консультацію імунолога протягом найближчого місяця (видайте направлення з обґрунтуванням підозри щодо ПІД) - Підготуйте виписку з історії розвитку

Критерії оцінки	Класифікація	Дії лікаря
запальних змін в крові (лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, С-реактивного білка). ▪ Алергія (бронхіальна астма, алергічний риніт, екзема, харчова алергія, кропив'янка, набряк Квінке) ▪ Аномалії селезінки: аспленія / гіпоспленія, спленомегалія з/без гепатомегалії ▪ Лімфаденопатія (> 3 вузли, > 3 місяці, неінфекційна, не злоякісна)		дитини - Продовжуйте вакцинацію неживими вакцинами, утримайтесь від вакцинації живими (БЦЖ, КПК, ОПВ, проти вітряної віспи, ротавірусу) - Здійснюйте лікування інфекцій відповідно до клінічних протоколів
▪ Аутоімунна цитопенія (> / = 2 лінії – синдром Еванса-Фішера) АБО хронічна ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура АБО аутоімунна гемолітична анемія АБО аутоімунна нейтропенія у дітей старше 4 років ▪ Аутоімунні ендокринопатії: аутоімунний тиреоїдит, гіпопаратиреоз, хвороба Адісона, гіпогонадотропний гіпогонадізм, цукровий діабет 1 типу ▪ Аутоімунні ураження ШКТ: стоматит, аутоімунний ентерит, запальні захворювання кишечника, аутоімунний гепатит, атрофічний гастрит, глютенічна ентеропатія ▪ Інші орган-специфічні аутоімунні прояви: алопеція, вітіліго, інтерстиційне ураження легень, міокардит ▪ Системний червоний вовчак, дискоїдний вовчак, гломерулонефрит, артрит, васкуліт, синдром Шегрена ▪ Аплазія / гіпоплазія тимусу АБО тимоме ▪ Рецидивний ангіоневротичний набряк без уртикарної висипки АБО повторні епізоди болю в животі та блювання без встановленої патології ШКТ ▪ Затримка фізичного розвитку		- Призначте скринінгові імунологічні тести: загальний аналіз крові, IgG, IgM, IgA, IgE, СН50 - У пацієнтів з гіпогамаглобулінемією виключіть нефротичний синдром, ексудативну ентеропатію, злоякісні пухлини лімфоїдної тканини (лімфоми), опіки, значні крововтрати, проведення плазмаферезу, вроджену краснуху у дітей до 1 року, побічні ефекти від прийому деяких груп препаратів, здатних викликати транзиторне зниження IgG та IgA (каптоприл, хлорохін, гидроксихлорохін, карбамазепін, фенітоїн, диклофенак, сульфасалазин, солі золота, пеніциламін)
▪ Неінфекційні синдромальні риси, асоційовані з ПІД (Таблиця		

Критерії оцінки	Класифікація	Дії лікаря
2). ▪ Неоплазії (лімфома, лейкоз, карцинома) Оцініть скринінгові імунологічні тести: ▪ Нейтропенія $\leq 0,5$ Г/л у щонайменше у 3 гемограмах АБО < 1 Г/л принаймні 3 гемограмах при інфекційному синдромі ▪ Постійний лейкоцитоз > 20 Г/л, що зростає при інфекціях ▪ Лімфопенія ▪ Моноцитопенія (< 200 кл/мкл) ▪ Еозинофілія ▪ Рівень IgG у сироватці крові нижче: 2г/л у немовлят віком < 12 місяців 5 г/л у дітей віком > 12 місяців або рівень IgA та/або IgM нижче 2sd ▪ IgE > 10 разів перевищує норму для віку ▪ Активність комплементу (CH50/CP100) менше 10% від контрольного значення з/без зниження AP50/AP100 активності менше 10% від контрольного значення ▪ Геморагічний діатез через тромбоцитопенію або тромбоцитопатію		
Немає жодної з червоних або жовтих ознак Перелічені ознаки не є ознакою порушення імунітету: ▪ Ізольований рецидивний фурункульоз ▪ Неускладнені респіраторні інфекції з будь-якою частотою у дитини, що має кількох сиблінгів або відвідує дитячий садок ▪ Рецидиви лабіального герпесу до 6 разів на рік ▪ Перенесена ВЕБ-інфекція легкого або середнього ступеня		- Моніторинг росту та розвитку - Імунізація відповідно до Календаря профілактичних щеплень та проти грипу щорічно, для дітей до 5 років додатково проти пневмокока, а для підлітків проти менингокока та ВПЛ - Забезпечте середовище без тютюну - Рекомендуйте здорове харчування та регулярні фізичні вправи - Рекомендуйте консультацію психолога / психіатра

Критерії оцінки	Класифікація	Дії лікаря
тяжкості(навіть при збереженні серологічних маркерів) - Пальмо-плантарні бородавки без інших клінічних характерних ознак ПД Синдром хронічної втоми без інших клінічних ознак ПД		

11. Диференційні діагнози первинних імунodefіцитів

Диференційна діагностика патологічної схильності до інфекційних захворювань виходить далеко за рамки первинних імунodefіцитів і охоплює численні порушення бар'єру шкіри та/або слизової оболонки. Наприклад, бронхіальна астма асоціюється з підвищеною частотою запалення легенів (150). Інші хронічні захворювання, як-от цукровий діабет, хвороби серця, ожиріння або хронічне (пасивне) паління, також сприяють зростанню схильності до інфекційних захворювань (151) (152) (153) (154) (155). Вродженими захворюваннями, які супроводжуються підвищеною схильністю до інфекційних захворювань, є муковісцидоз і первинна циліарна дискінезія (156) і первинна війкова дискінезія (синдром Картагенера) (157).

Тяжким набутим вторинним імунodefіцитом є СНІД, викликаний ВІЛ. Окрім цього, причиною патологічної схильності до інфекційних захворювань може бути і вторинна недостатність антитіл. Вона може бути спричинена хронічною ентеральною або нирковою втратою антитіл, прийом медикаментів (напр., певних видів протиепілептичних, протималарійних препаратів, імуносупресивна або хіміотерапія) або злоякісними захворюваннями, зокрема, лімфомою та лейкомією (158). Пацієнти з набутою або функціональною аспленією проявляють особливу схильність до інфекцій, викликаних капсульними бактеріями (159).

Коментар робочої групи: Вторинна недостатність антитіл може бути зумовлена таргетною терапією моноклональними антитілами (ритуксимаб, бортезоміб та ін.) До захворювань, клінічно схожих на ПД, належать також лізосомні хвороби накопичення (хвороба Гоше, Німана-Піка), хілоторакс, нефротичний синдром, лімфангієктазія кишечника (ексудативна ентеропатія або псевдоневротичний синдром), синдром вродженої краснухи, галактоземія, вроджені вади дихальних шляхів, серця.

Перебіг аутозапальних захворювань може нагадувати аутоімунні стани, проте, аутозапальні порушення - це дефекти неспецифічного імунітету і наявність аутоантитіл у крові таких нехарактерна, що є вагомим ознакою для диференційної діагностики.

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 6:

Первинні імунodefіцити слід відрізняти від вторинних, а також захворювань, які супроводжуються патологічною схильністю до інфекційних захворювань.

Консенсус

12. Виявлення відхилень від норми в результатах лабораторних досліджень як перша ознака первинного імунodefіциту

Процедура діагностики в разі підозри на наявність первинного імунodefіциту пройшла оцінювання різними авторами (160) (161) (162) (163) (164) (165). Слід пам'ятати, що відхилення від норми в результатах лабораторних досліджень, проведених з інших причин, можуть передувати клінічним проявам ПД, які часто залежать від тривалості впливу збудника. Нейтропенія, лімфоцитопенія та тромбоцитопенія можуть визначатися при банальній неускладненій вірусній інфекції б а можуть бути й першою ознакою наявності

імунодефіциту (166) (167). У разі підтвердження недостатності антитіл необхідно забезпечити контроль та, за потреби, провести інші обстеження (168). Передусім перша інфекція є смертельно небезпечною для немовлят із тяжким комбінованим імунодефіцитом (ТКІД), тяжкою вродженою нейтропенією (SCN) або агаммаглобулінемією. У разі повторного отримання результатів лабораторних досліджень із відхиленнями від норми, необхідно негайно провести подальше імунологічне обстеження з метою уточнення діагнозу та вжити належних захисних заходів відповідно до захворювання (це може бути профілактична терапія антибіотиками та протигрибковими засобами, ізоляція пацієнта, протипоказання до щеплень живими вакцинами, припинення грудного вигодовування немовляти ЦМВ-позитивною матір'ю).

***Коментар робочої групи:** у випадку дефектів імунної регуляції чи аутозапальних захворювань абсолютні значення клітинного та гуморального імунітету можуть залишатись у межах норми, а єдиними змінами виступатимуть маркери системної запальної реакції.*

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 7:

Повторно отримані результати лабораторних досліджень із відхиленнями від норми можуть вказувати на наявність первинного імунодефіциту попри відсутність клінічних ознак.

Сильний консенсус

13. Базова діагностика в разі підозри на наявність первинного імунодефіциту

У разі підозри на наявність первинного імунодефіциту рекомендується аналіз крові з лейкоцитарною формулою, а також визначення рівня імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM, IgE) (169) (JMF «4 стадії перевірки») (4 Stages of Testing) 2009) (72). Виявлені в аналізі крові з лейкоцитарною формулою лейкоцитопенія, лімфоцитопенія, нейтропенія, моноцитопенія або тромбоцитопенія можуть бути першими вказівками на наявність імунодефіциту і потребують подальшого уточнення. Важливо оцінювати абсолютні числа з урахуванням нормативних показників за віком пацієнта (170). Знижені показники можуть вказувати на зменшене вироблення (ТКІД, SCN, WAS, хронічна недостатність кісткового мозку в разі комбінованих імунодефіцитів) або знижену тривалість життя формених елементів крові (напр. ІТП, АІГА, АІН або ГЛГ) (122). Також вказівкою на наявність первинного дефіциту може бути еозинофілія у поєднанні зі схильністю до інфекційних захворювань або дизрегуляцією імунної системи (напр. у разі ГІЕС, синдрому Омена, синдрому ІРЕХ) (110). Врешті-решт морфологічний аналіз мазку крові також може дати важливі вказівки на наявність первинного імунодефіциту (напр. тільця Говелла-Жолі при аспленії, тромбоцитопенія с мікроформами при WAS, гігантські гранули при синдромі Чедіака-Хігасі).

Водночас у 2014 році в реєстрі пацієнтів Європейського товариства з первинних імунодефіцитів (реєстр ESID) було зареєстровано лише 19 355 пацієнтів (8). Приблизно половина пацієнтів із первинним імунодефіцитом страждають на захворювання, пов'язане з дефіцитом антитіл (реєстр ESID, www.esid.org). Таким чином, визначення рівня імуноглобулінів є важливим аналізом, який має проводитися в разі підозри на наявність первинного імунодефіциту. Особливо в дитячому віці потрібно враховувати вікові норми. До 6-10-го місяця життя можуть виявлятися трансплацентарно перенесені материнські антитіла IgG, тому достовірна оцінка вироблення IgG організмом дитини можлива тільки після цього строку (171). недоношені діти часто демонструють знижені рівні IgG, які до того ж скоріше досягають свого мінімуму (172). Вироблення IgA часто починається тільки протягом перших років життя, таким чином достовірно діагностувати недостатність IgA можна лише після 4-го року життя. Також на первинний імунодефіцит можуть вказувати і підвищені рівні імуноглобулінів, підвищений IgE (напр. при ГІЕС, синдромі Омена, синдромі ІРЕХ) (110), підвищений IgM (напр., при ГІМС у деяких пацієнтів із дефіцитом NEMO), а також

підвищений IgG (напр., при АЛПС) (173).

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 8:

У разі підозри на первинний імунodefіцит діагностика повинна бути поступовою: базовою діагностикою є визначення рівня імуноглобулінів (IgM, IgG, IgA, IgE) та аналіз крові з лейкоцитарною формулою (з урахуванням нормативів за віком).

Консенсус

***Коментар робочої групи:** до переліку базових (скринінгових) тестів слід додати визначення активності комплементу (CH50). Також до переліку базових (скринінгових) тестів слід додати визначення рівня сироваткового імуноглобуліну D та сироваткового амілоїду типу A (при підозрі на синдроми періодичної гарячки).(4)*

14. Значимість генетичної діагностики для виявлення первинних імунodefіцитів

У 2010 році з появою так званого секвенування нового покоління (NGS) почалась нова ера генетичної діагностики. У порівнянні з класичним секвенуванням за Сангером ця технологія надає можливість проведення паралельного, швидкого та в перспективі більш дешевого аналізу численних генів і забезпечує сьогодні швидкісний приріст нових первинних імунodefіцитів, верифікованих молекулярно-генетичними методами діагностики(174) (175) (176) (177) (178) (179) (180) (181) (182).

Більшість визначених до цього часу первинних імунodefіцитів є моногенними. Багато ПІД проте демонструють варіабельну експресивність та пенетрантність (57) (175). Це означає, що у пацієнтів із однаковою мутацією можуть демонструватися різні фенотипи. Це стосується, зокрема, «гіпоморфних» варіантів, у яких відповідний генний продукт не відсутній, а зберігає залишкову функцію (183). У багатьох видах імунodefіцитів варіанти в певних ділянках гена дають характерні фенотипи (175), але в більшості постійна кореляція між генотипом та фенотипом відсутня. Іншою проблемою діагностики є те, що однаковий клінічний фенотип може мати під собою мутації в різних генах (184) (185). При багатьох нозологіях імунodefіцитів причиною захворювання (напр. АЛПС) можуть бути також соматичні мутації. У цьому випадку часто неможливо поставити діагноз на основі ДНК, виділеної з лейкоцитів крові, потрібен тільки аналіз збагачених популяцій клітин. Зворотні мутації до послідовності дикого типу в окремих популяціях клітин (соматичні реверсії) також забезпечують певну частку атипічних фенотипів (186). Врешті-решт є уявлення, що численні, раніше невизначені імунodefіцити мають бути полігенними (187) (188) (189) (190).

Поряд із класичним секвенуванням окремих генів за Сангером сьогодні часто застосовують паралельні мультигенні аналізи, засновані на методі *секвенування нового покоління* (NGS). До них належать діагностичні генетичні панелі аналізом групи відомих генів, які асоціюються з захворюваннями, секвенування всіх генів, що кодують протеїн (*секвенування повного екзому*, WES) або повного геному (*секвенування повного геному*, WGS). Якщо клінічні та імунологічні фенотипи не викликають сумнівів, цільове секвенування за Сангером залишається сьогодні пріоритетним методом, але при неясності фенотипів мультигенні аналізи можуть допомогти швидше діагностувати захворювання. Водночас ідентифікація великих делецій або складних мутацій, як-от транслокацій, тільки одним методом NGS є важким завданням (182) (191), яке потребує аналізу варіації числа копій генів (CNV) адекватними методами. У принципі, за допомогою WES або WGS також можна ідентифікувати нові дефекти генів. Але експериментальна валідація генів-кандидатів часто вимагає великих витрат коштів та часу, тому рідко стає в пригоді у тих випадках, коли потрібна термінова діагностика. Навіть при застосуванні найсучасніших методів значній частці пацієнтів із імунodefіцитом досі не вдається поставити діагноз.

Проблемою всіх генетичних досліджень є доказ причинного зв'язку між знайденими генетичними варіантами (часто в багатьох генах при розширеному генетичному скринінгу

методами WES і WGS) та клінічними проявами захворювання. Якщо певний варіант раніше однозначно не асоціювався з хворобою, його значимість повинна бути підтверджена шляхом функціональних тестів. Інтерпретація генетичних даних можлива тільки в рамках цілісного розгляду клінічної презентації, даних імунологічних аналізів та дбайливого зіставлення з опублікованими даними (188) (191) (192) (193). Зокрема WGS і WES генерують велику кількість генетичної інформації про пацієнтів, а іноді й їхніх близьких родичів, яка не обов'язково пов'язана з первинним імунодефіцитом. Поводження з цією непередбачено отриманою інформацією може становити етичну проблему і потребує попереднього обговорення.

Значення генної аналітики продемонстровано на прикладах у міжнародному дослідженні, проведеному на 278 пацієнтах із фенотипово однорідними імунодефіцитами, в яких за допомогою WES і CNV у 40 % випадків було поставлено молекулярний діагноз. Для половини пацієнтів це означало зміну діагнозу, а майже для чверті – зміну терапії (187). З'явилася можливість виявляти незвичні варіанти фенотипів уже відомих імунодефіцитів (175) (177) (194) і з більшою достовірністю оцінювати очікувані ускладнення. Так, за останні роки було точніше класифіковано з молекулярно-генетичної точки зору деяких пацієнтів з початковим діагнозом ЗВІД або хронічне запальне захворювання кишечника (CED) (176) (180) (181) (195) (196) (197) (198). Окрім цього генетична діагностика дає можливість ідентифікувати імунодефіцити, для яких характерна схильність до специфічного патогену (199). До переваг генетично верифікованого діагнозу належать у т. ч. медико-генетичне консультування родини, більш детальний опис асоціацій фенотипів/генотипів та визначення пацієнтів, яким показані особливі види терапії (напр. трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), генотерапія, фармакотерапія) (44) (187) (200) (201) (202).

Коментар робочої групи: Слід враховувати, що навіть за умови проведення генетичної діагностики, 30-50% отриманих результатів можуть бути негативними, що, у свою чергу, не буде виключенням діагнозу первинного імунодефіциту.

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 9: Молекулярно-генетичне підтвердження діагнозу може бути необхідним для лікування та консультування пацієнтів та їхніх родичів у разі первинного імунодефіциту.

Сильний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 10: Генетична діагностика первинних імунодефіцитів має проводитися після встановлення обґрунтованих медичних показань у тісній співпраці з лікарем – досвідченим спеціалістом із діагностики та лікування імунодефіцитів, та після проходження медико-генетичного консультування.

Сильний консенсус

Коментар робочої групи: для встановлення клінічного діагнозу ПІД без генетичного діагнозу Європейським товариством імунодефіцитів (ESID) розроблені робочі діагностичні критерії ESID-2019 (Додаток 10).

15. Оцінка інших імунологічних досліджень

Дослідження антитіл, які утворюються після щеплення, є дослідженням результативної функціональної спроможності багатьох елементів імунної системи. Водночас інтерпретація конкретних концентрацій антитіл можлива тільки в рамках цілісного розгляду з урахуванням відповідної імунізації та віку пацієнта, а також окремих показників відповідей на конкретний антиген вакцини. В одному проведеному американськими вченими масштабному дослідженні вивчалася концентрація антитіл після щеплення проти дифтерії і правця у 18 045 осіб. Результати показали, що захисні антитіла проти дифтерії зберігалися

протягом 6 років тільки у 60,5 % індивідуумів, а проти правця – у 72,3 %. Незважаючи на те, що вакцини, як правило, вводилися комбіновано, у 37 % осіб, які мали захисну концентрацію антитіл проти правця, не було виявлено імунітету проти дифтерії. Хоча у малих дітей фіксувався високий рівень захисту, підлітки мали достатню концентрацію антитіл тільки у 80 % випадків (203). Навіть після правильно виконаної первинної імунізації не обов'язково буде наявна захисна концентрація антитіл. Так, наприклад, після 4-разового щеплення від дифтерії, правця, кашлюка, поліомієліту, гемофільної інфекції типу В та гепатиту В комбінованою вакциною 85,3 % дітей у віці 4-5 років мали серопротективний рівень антитіл до поверхневого антигену вірусу гепатиту В, у той час як успішність щеплення після повторної імунізації складала 98,6 % (204). Таким чином, по-перше, не всі здорові з точки зору імунології люди відповідають на щеплення однаково, по-друге, часткова відповідь на щеплення може зберігатися і при наявності клінічно релевантних синдромів недостатності антитіл. Тому дослідження та інтерпретація профілю антитіл після щеплення за цілеспрямованої бустерної вакцинації має застосовуватися як діагностичний тест за узгодженням із лікарем – досвідченим спеціалістом із діагностики та лікування імунodefіцитів.

Визначення **підкласів IgG** також належить до числа досліджень, для інтерпретації яких потрібні досвід та фундаментальні знання. По-перше, в таких випадках слід особливу увагу приділяти нормативам за віком, оскільки синтез підкласів (передусім IgG2 та IgG4) у дітей зростає тільки з віком і досягає зрілості тільки на 4-й рік життя. По-друге, ізольована відсутність окремих підкласів може залишатися без клінічної значущості (205), але в багатьох випадках у комбінації з клінічними симптомами та визначенням рівня антитіл після щеплення також може надавати важливі вказівки на наявність імунodefіцитів (206) (207).

Коментар робочої групи: *Визначення рівня сироваткового імуноглобуліну D матиме вагоме значення для встановлення діагнозу синдрому періодичної гарячки з гіперімуноглобулінемією D та для диференційної діагностики аутозапальних порушень.* (5)

Фенотипування лімфоцитів має серйозне діагностичне значення для класифікації пацієнтів із первинним імунodefіцитом. Показники зміни кількості популяцій лімфоцитів вказують на імунodefіцит, що лежить в основі захворювання, та можуть бути корисними щодо ініціювання подальших діагностичних заходів (напр. генетичного дослідження (208)). Також за результатами визначення субпопуляцій лімфоцитів можна зробити висновки щодо профілактики (напр., ко-тримоксазолом у разі знижених показників CD4). Проте коректне фенотипування, особливо в дитячому віці, має відбуватися з орієнтацією на нормативи за віком (209). Окрім цього, для інтерпретації результатів важливе значення має клінічний контекст. Більшість таких випадків вимагає значних фундаментальних знань у сфері імунodefіцитів. Тому найкраще проводити типування лімфоцитів, передусім щодо первинного імунodefіциту, у центрі, співробітники якого є досвідченими спеціалістами з діагностики та терапії імунodefіцитів, або у співпраці з ними.

Електрофорез білків може застосовуватися для діагностики парапротейнемії або гіпопротейнемії та надавати таким чином потенційні непрямі вказівки на наявність первинного імунodefіциту. Але в ньому не розрізняються різні класи антитіл, а значить, він не має переваги над безпосереднім визначенням імуноглобулінів.

Визначення **СН50** є глобальним тестом для дослідження класичного шляху комплементу (161). Компоненти альтернативного шляху комплементу досліджуються за допомогою визначення **АР50**. Нестабільність факторів комплементу визначає необхідність швидкої обробки проб, тому в разі затримки дослідження частіше виявляються неправдиві патологічні показники. Частка дефектів комплементу серед первинних імунodefіцитів є порівняно невисокою (210), тому ці тести не рекомендуються як базові дослідження за схильності до інфекційних захворювань.

Алгоритми лабораторної діагностики первинних імунodefіцитів мають складну

структуру та регулярно зазнають змін через постійне удосконалення. Деякі методи діагностики самі по собі є складними з технічної точки зору, а для інтерпретації результатів часто потрібне точне знання клінічного контексту оскільки багато інфекцій можуть викликати вторинні зміни. Неврахування проблем на преаналітичному етапі (напр., великої паузи між відбором проб та проведенням аналізу), особливо для функціональних тестів, може стати причиною псевдопозитивних/псевдонегативних результатів. Деякі лабораторії при виникненні імунологічних питань часто пропонують подальшу лабораторну діагностику, яка часто не орієнтована на клінічну картину пацієнта. Також часто оцінка результатів лабораторних досліджень проводиться без урахування віку та даних попередніх досліджень пацієнта, що може викликати серйозну розгубленість у пацієнта та лікарів, що лікують його, та створює непотрібні витрати.

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 11: Планування, проведення й оцінка всіх лабораторних тестів мають відбуватися в тісній співпраці з лікарем, досвідченим спеціалістом із діагностики та лікування імунодефіцитів.

Сильний консенсус

16. Первинні імунодефіцити, які не виявляються базовою діагностикою

Базова діагностика не виявляє ряд імунодефіцитів (див. Таблицю 6) (122). До них належать захворювання, пов'язані з дефіцитом специфічних антитіл, численні дефіцити вродженого імунітету (напр., дефекти комплементу, недостатність IRAK-4 або NEMO, дефекти функції нейтрофілів, дефектив осі IL-12/IFN- γ), а також ряд імунодефіцитів, при яких на передньому плані перебуває дизрегуляція імунної системи (напр., СГЛГ у безсимптомному інтервалі, аутозапальні захворювання). Окрім цього, можливі варіації або атипові форми захворювань, які зазвичай дають відхилення від норми у базовій діагностиці. Так, наприклад, хворі на ТКІД зазвичай мають лімфопенію (211), але кількість лімфоцитів за наявності гіпоморфної мутації в гені, що викликає ТКІД, у разі перенесення ембріонам Т-клітин матері або певних молекулярних форм ТКІД (напр. дефектів каналів Ca²⁺, дефіциту ГКГС I-го класу) може бути нормальною або підвищеною.

Таблиця 6: Виявлення первинних імунодефіцитів у результаті базової лабораторної діагностики

Імуноглобуліни та/або лейкоцитарна формула	Первинні імунодефіцити (приклади)
Відхилення	- Більшість захворювань, пов'язаних із дефіцитом антитіл, і тяжкі комбіновані імунодефіцити - Вроджені нейтропенії - ГІЕС - ГІМС - АЛПС - WAS - Більшість дефектів репарації ДНК
Загалом без суттєвих відхилень від норми	- Ізольований дефіцит субкласу IgG - специфічний дефіцит антитіл із нормальними концентраціями IgG - Захворювання з дизрегуляцією імунної системи, напр., СГЛГ у безсимптомному інтервалі - Дефекти вродженого імунітету - Аутозапальні синдроми - Дефекти комплементу - Деякі комбіновані імунодефіцити, напр., дефіцит

Імуноглобуліни та/або лейкоцитарна формула	Первинні імунodefіцити (приклади)
	CD3у, дефіцит CD8, дефекти каналів Ca ²⁺ , дефіцит ZAP-70, дефіцит молекул МНС I типу
Можливо без відхилень від норми	- Мікрodelеція 22q11.2 (синдром Ді Джорджі) - ТКІД із материнськими Т-клітинами - Комбіновані імунodefіцити, як-от дефіцит молекул МНС II типу, дефіцит ІТК

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 12:

Первинний імунodefіцит може бути наявним попри нормальні результати базової діагностики. У разі стійкої підозри на наявність первинного імунodefіциту, попри нормальні результати базової діагностики, необхідно звернутися до лікаря – спеціаліста з діагностики імунodefіцитів.

Сильний консенсус

17. Перспектива скринінгу новонароджених на наявність первинних імунodefіцитів

За останні роки численними експертами-імунологами на міжнародному рівні висувалися вимоги про необхідність розробки та впровадження скринінгу новонароджених на ТКІД, також ними були сформульовані відповідні рекомендації (212) (213) (214) (215) (216). Цей метод дає можливість виявити хворих ще до появи клінічних симптомів. Постановка діагнозу ТКІД у неонатальному періоді дає суттєве покращення результату лікування та зниження смертності хворих, зокрема завдяки своєчасному застосуванню профілактичних заходів (захисту від інфекцій), а також можливості проведення терапії шляхом ТГСК на ранньому етапі (217) (218) (219). До того ж ТГСК на ранньому етапі вимагає менших витрат (220) (221). З технічної точки зору скринінг новонароджених на ТКІД, який у США проводиться вже з 2008 року (222) (223) (<https://www.scid.net>), заснований на аналізі ексцизійних кілець Т-клітинного рецептора (TRECs), який діє як корелят функціонального розвитку Т-клітини. Висунуто пропозицію розширити його аналізом рекомбінаційних кілець К-делеційного елементу (KRECs) для одночасної діагностики дефіциту В-клітин (224) (225). Обидва аналізи можуть бути проведені за допомогою висушених паперових карток для забору крові, що використовуються у рамках скринінгу новонароджених, тому додатковий забір крові не потрібен. Неохопленими залишаються варіанти ТКІД, які супроводжуються нормальними показниками кількості клітин, а разом з цим і нормальними показниками TRECs, але порушеною функцією клітин (напр., синдром Омена, дефіцит CARD11, дефіцит ZAP70, дефіцит МНС II типу, дефіцит ORAI, дефіцит ІККВ) (226) (227). З іншого боку, такі фактори, як недоношеність, наявність трисомії 21 хромосоми, водянка, гастрошизис або прийом матір'ю імуносупресивних препаратів під час вагітності (5) (225) теж можуть викликати зниження TRECs без наявності ТКІД (228).

Кількість пілотних досліджень щодо імплементації скринінгу новонароджених на ТКІД за останні роки зросла у всьому світі (5) (177) (225) (229) (230). У рамках уже впроваджених та визнаних у США програм на цей час проводиться скринінг тільки на TRECs. Коефіцієнт «вигоди-витрати» додаткового аналізу на KRECs (224) (225) (228) або скринінгу на метаболіти аденозиндезамінази та/або ПНФ методом тандемної мас-спектрометрії (231) (232) ще не є остаточним.

У Німеччині Асоціацією з дитячої імунології - асоціацією зі скринінгу новонароджених (API-AG) в 2013 році було розроблено чорновий проект впровадження скринінгу новонароджених на ТКІД, який надано на перевірку до Загального Федерального Комітету (G-BA) (233). На цей час Загальним Федеральним Комітетом проводиться перевірка можливості введення скринінгу новонароджених на ТКІД. Асоціація з дитячої імунології (API) створила асоціацію зі скринінгу новонароджених (AG Neugeborenen-

Screening), до якої можна звертатися із питаннями за її спеціалізацією. Після введення скринінгу настанова має бути розширена цією темою.

18. Невідкладна медична допомога при первинних імунodefіцитах

Як уже було описано вище, деякі первинні імунodefіцити, особливо у період новонародженості або період грудного вигодовування, можуть проявлятися інфекцією, що становить загрозу для життя. Зважаючи на це, було визначено імунологічні «невідкладні ситуації», в яких необхідне негайне проведення дій для швидкої постановки діагнозу та призначення терапії. До таких медичних невідкладних ситуацій належать, зокрема, тяжкий комбінований імунodefіцит (ТКІД), первинний гемофагоцитарний синдром (ГЛГ) і тяжка вроджена нейтропенія (SCN).

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 13:

У нижче наведених імунологічних невідкладних випадках необхідно негайно зв'язатися зі спеціалізованою клінікою з діагностики та лікування імунodefіцитів:

- еритродермія в перші тижні життя (особливо при тяжкому комбінованому імунodefіциті)
- тяжка лімфопенія у 1-й рік життя (особливо при тяжкому комбінованому імунodefіциті)
- персистуюча гарячка та цитопенія (особливо при первинному гемофагоцитарному синдромі)
- тяжка нейтропенія у дитячому віці (<500 клітин на мікролітр, особливо тяжка вроджена нейтропенія)
- тяжка гіпогаммаглобулінемія (особливо при тяжкому комбінованому імунodefіциті або агаммаглобулінемії)

Сильний консенсус

Адреси відповідних клінік наведено на офіційних сайтах Асоціації з дитячої імунології API (www.kinderimmunologie.de) та Німецького імунологічного товариства DGfI (www.immunologie.de).

19. Значимість спеціалізованих центрів з діагностики та лікування імунodefіцитів

Діагностика та терапія хворих на первинний імунodefіцит неможливі без правильної інтерпретації результатів імунологічних досліджень, знань щодо застосування та клінічної оцінки подальшої спеціалізованої діагностики, а також досвіду в лікуванні захворювань, яке може бути надано тільки в спеціалізованих центрах із діагностики та лікування імунodefіцитів. Зокрема, призначення спеціальних терапевтичних заходів (напр., обґрунтоване рішення про трансплантацію стовбурових клітин, призначення імуносупресивної терапії або біопрепаратів) вимагає досвіду та знань у швидко зростаючому полі первинних імунodefіцитів. За аналогією з іншими рідкісними спадковими хворобами, як-от гемофілія (234), для зниження рівня захворюваності та смертності медичне обслуговування пацієнтів із первинними імунodefіцитами рекомендується проводити в імунологічних центрах. Для хворих на первинний імунodefіцит, яким рекомендована трансплантація стовбурових клітин, існує рекомендація, розроблена групою експертів, до якої входить понад 30 імунологів та трансплантологів (235). У цій публікації акцент робиться зокрема на важливості ранньої діагностики первинних імунodefіцитів і спільному подальшому медичному обслуговуванні таких пацієнтів експертами-імунологами.

Загальним Федеральним Комітетом (G-BA) на засіданні 18 грудня 2008 року ухвалено рішення щодо конкретизації діагностики та забезпечення пацієнтів із тяжкими імунологічними захворюваннями до Директиви з амбулаторного лікування в лікарні згідно з § 116b Кодексу соціального забезпечення, частина V. Щодо лікування таких пацієнтів (дітей і дорослих), Загальний Федеральний Комітет вимагає: «Медичний персонал повинен мати

достатній досвід у лікуванні пацієток та пацієнтів із тяжкими імунологічними захворюваннями і регулярно брати участь у заходах із підвищення кваліфікації, а також міждисциплінарних клінічних розборах».

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 14:

У разі діагностування первинного імунодефіциту, до медичного обслуговування має бути залучено лікаря досвідченого спеціаліста з діагностики та лікування імунодефіцитів.

Сильний консенсус

20. Відкриті питання та дані, що мають бути зібрані

Визначені дані показують необхідність проспективного дослідження щодо оцінки чутливості та специфічності наведеного в цьому документі списку насторожуючих ознак первинного імунодефіциту (див. Ключову рекомендацію 5). Додатково проспективне багатоцентрове дослідження має продемонструвати частку первинних імунодефіцитів, яка охоплюється рекомендованою базовою діагностикою. Систематичний облік пацієнтів із первинними імунодефіцитами в реєстрах, наприклад реєстрі Європейського товариства з первинних імунодефіцитів (www.esid.org), може стати корисною платформою для оцінки сформульованих у цьому документі насторожуючих ознак. Дослідження з інших країн дають привід вважати можливим збільшення рівня діагностики передусім за рахунок заходів із підвищення кваліфікації для лікарів (236). Оцінка знань лікарів загальної практики у США показала, що багатьом лікарям взагалі не відомо про існування професійних настанов (237). Це демонструє важливість заходів із підвищення кваліфікації на тему первинних імунодефіцитів, зокрема у групі лікарів приватної практики. Опублікована цим документом настанова з'явилася в 2012 році в різних німецьких журналах, була представлена на конгресах, посилання на неї розміщені на офіційних сайтах провідних професійних товариств. Для імплементації редактованої версії обговорюються інші можливості розповсюдження.

ДОДАТКИ до джерела Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“ - Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten

Коментар робочої групи: Робоча група вважала недоцільним включати до даної клінічної настанови повну інформації щодо авторського колективу документу «Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts», з цією інформацією можна ознайомитись у повному тексті прототипу за посиланням https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/189-001l_S3_Therapie-primarer-Antikoerpermangelkrankungen-2019-05_01.pdf

1. Список насторожуючих ознак з першого видання

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 4:	
Насторожуючі ознаки можуть допомогти у виявленні первинних імунodefіцитів у дітей та дорослих:	
Консенсус	
Насторожуючі ознаки первинних імунodefіцитів	
Діти	Дорослі
1. Патологічна схильність до інфекційних захворювань: « ELVIS » Акронім німецьких слів: збудник – E , локалізація – L , перебіг – V , інтенсивність – I та сума – S	
2. Дизрегуляція імунної системи: « GARFIELD » Гранульома – G , аутоімунітет – A , рецидивуюча гарячка – F , нетипова екзема – E , лімфопроліферація – L , хронічне запалення кишечника – D	
3. Порушення розвитку	Втрата ваги, переважно через діарею
4. Патології в родинному анамнезі (напр. кровна спорідненість, імунodefіцит, патологічна схильність до інфекційних захворювань, дизрегуляція імунної системи, лімфоми)	
5. Лабораторія: лімфопенія, нейтропенія, гіпогаммаглобулінемія	

2. Класифікація МСІТ 2015, поділ за групами захворювань (1)

- Імунodefіцити, що стосуються клітинного та гуморального імунітету
- Комбіновані імунodefіцити з асоційованими або синдромальними проявами
- Імунodefіцити, в яких на перший план виходить недостатність антитіл
- Захворювання з дизрегуляцією імунної системи
- Вроджений дефект кількості та/або функції фагоцитів
- Дефіцити внутрішньоклітинного або вродженого імунітету
- Аутозапальні захворювання
- Дефекти комплементу
- Фенокопії первинних імунodefіцитів

3. Насторожуючі ознаки JMF для дітей і дорослих (<http://www.info4pi.org>)

10	Насторожуючі ознаки первинного імунodefіциту
----	--

Первинний імунodefіцит (ПІ) викликає у дітей і дорослих інфекції, які часто повертаються або надзвичайно важко піддаються

10 для дорослих	Насторожуючі ознаки первинного імунodefіциту
-----------------------	--

Первинний імунodefіцит (ПІ) викликає у дітей і дорослих інфекції, які часто повертаються або надзвичайно важко піддаються лікуванню. Частота одного з

лікуванню. Частота одного з відомих первинних імунodefіцитів складає 1: 500 осіб. **Якщо у вас або когось із ваших знайомих є дві або більше з наступних насторожуючих ознак, поговоріть з лікарем про можливу наявність супутнього первинного імунodefіциту.**

відомих первинних імунodefіцитів складає 1: 500 осіб, **якщо у вас або когось із ваших знайомих є дві або більше з наступних насторожуючих ознак, поговоріть з лікарем про можливу наявність супутнього первинного імунodefіциту.**

1	Чотири або більше інфекцій середнього вуха протягом 1 року.
2	Два або більше серйозних синуситів протягом 1 року.
3	Два або більше місяці лікування антибіотиками практично без результату.
4	Дві або більше пневмонії протягом 1 року.
5	Немовля не набирає вагу або спостерігається затримка росту.
6	Рецидивуючі, глибокі абсцеси шкіри або внутрішніх органів.
7	Стійкий кандидоз слизової оболонки рота або грибова інфекція на шкірі.
8	Потреба у внутрішньовенних антибіотиках для боротьби з інфекціями.
9	Дві або більше безсимптомні інфекції, включаючи септичну гарячку
10	ПІД в родинному анамнезі.

1	Дві або більше нових інфекцій середнього вуха протягом 1 року.
2	Два або більше серйозних синуситів протягом 1 року, за відсутності алергії.
3	Одна пневмонія на рік протягом більше 1 року.
4	Хронічна діарея з втратою ваги.
5	Вірусні рецидивуючі інфекції (зазуду, герпес, бородавки, кондилома).
6	Постійна потреба у внутрішньовенних антибіотиках для боротьби з інфекціями.
7	Рецидивуючі, глибокі абсцеси шкіри або внутрішніх органів.
8	Стійкий кандидоз або грибова інфекція на шкірі або в іншому місці.
9	Інфікування зазвичай нешкідливими атиповими мікобактеріями.
10	ПІД в родинному анамнезі.

4. JMF 4 етапи перевірки на ПІД (первинний імунodefіцит) (<http://www.info4pi.org>)

4	Етапи перевірки на первинний імунodefіцит
---	---

1	- Історія хвороби (анамнез) та медичне (фізикальне) обстеження, зріст і вага - Загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули - Кількісні рівні імунoglobуліну IgG, IgM, IgA (оцінка згідно з віком)
2	Визначення специфічної гуморальної імунної відповіді (правець, дифтерія) - Реакція на пневмококову вакцину (до, після) (для віку 3 роки і старше) - Аналіз підкласів IgG
3	- Шкірні проби на Candida і правець - Поверхневі маркери лімфоцитів CD3/CD4/CD8/CD19/CD16/CD56 - Дослідження проліферації мононуклеарних лімфоцитів (з використанням мітогенної та антигенної стимуляції) - Оксидантна реакція нейтрофілів (якщо показана)

4	• Скринінг системи комплементу CH50, C3, C4 • Вимірювання ферментів (аденозіндезаміназа, пурін-нуклеозидфосфорилаза) • Дослідження фагоцитів (поверхневі глікопротеїни, рухливість, фагоцитоз) • Дослідження цитотоксичності природних кілерів • Додаткові дослідження системи комплементу AH50 • Неоантиген для тестування вироблення антитіл • Інші поверхневі / цитоплазматичні молекули • Дослідження рецепторів до цитокінів • Сімейні / генетичні дослідження
---	---

5. Оновлені насторожуючі ознаки директиви SLIPI для дорослих, 2015 рік (145)

За наявності одного або декількох нижченаведених насторожуючих ознак, слід задуматися про обстеження щодо первинного імунітету:

1. Чотири або більше інфекційних захворювань дихальних шляхів – як-от отит, синусит, бронхіт або пневмонія – із необхідністю терапії антибіотиками за один рік, що спостерігається протягом 2-3 років
2. Поганий або відсутній ефект лікування антибіотиками або повторні рецидиви
3. Два та більше тяжких бактеріальних захворювань, напр. остеомієліт, менінгіт, сепсис або інфекції м'яких тканин
4. Два та більше верифікованих рентгенологічно синуситів або пневмоній за період 3 роки
5. Інфекції з незвичною локалізацією та/або викликані незвичними збудниками
6. Відомий первинний імунodefіцит у родині

6. Насторожуючі ознаки ESID (www.esid.org)

Насторожуючі ознаки наявності первинного імунodefіциту у дорослому віці:

1. Чотири або більше інфекційних захворювань (отит, бронхіт, синусит, пневмонія) з необхідністю терапії антибіотиками за один рік
2. Рецидивуючі інфекції або інфекція з необхідністю пролонгованої терапії антибіотиками
3. Два та більше тяжких бактеріальних захворювань (остеомієліт, менінгіт, сепсис або інфекції м'яких тканин)
4. Дві та більше зафіксовані в результаті променевої діагностики пневмонії протягом 3 років
5. Інфекція на незвичному місці або викликана незвичним збудником
6. Наявність первинного імунodefіциту в родині

7. Попереджувальні ознаки ПІД -алгоритми (22)

Попереджувальні ознаки для дітей ≥ 1 року: Обстеження показано за наявності мінімум однієї. Комбінація декількох попереджувальних ознак підвищує вірогідність ПІД (первинного імунodefіциту).

1. Патологічна схильність до інфекційних захворювань: «ELVIS»
2. Призначена терапія антибіотиками не мала лікувального ефекту
3. Порушення розвитку (із хронічною діареєю або без неї)
4. Ускладнення після щеплення живими вакцинами (інфікування вакцинним патогеном)
5. Патології в родинному анамнезі (напр. імунodefіцит, патологічна схильність до інфекційних захворювань, випадки смерті з невияснених причин)
6. Лабораторні дослідження: напр. лімфопенія $< 1500/\text{мкл}$; нейтропенія $< 500/\text{мкл}$, знижені імуноглобуліни (норми за віком!)

Додаткові насторожуючі ознаки у немовлят:

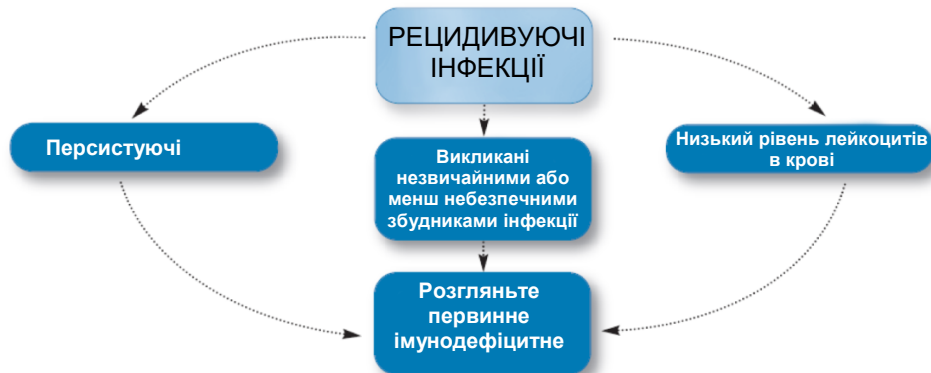
1. Стійкий дерматит, особливо при появі до 2-го місяця життя

2. Пізнє відпадання залишку пуповини

8. Патологічна схильність до інфекційних захворювань: **ELVIS**:

- Збудники: передусім на ПІД (первинний імунodefіцит) вказують опортуністичні збудники, які утворюють колонії і у звичайних осіб, але можуть стати інвазивними за наявності імунodefіциту.
- Локалізація: монотопічні інфекції дають привід для підозри скоріше анатомічних причин, а політопічні — дефіциту захисних сил із системним проявленням. Також вказувати на ПІД може атипова локалізація окремих збудників (напр. абсцес головного мозку, спричинений *Aspergillus*)
- Перебіг: неочікувано хронічний або рецидивуючий перебіг інфекційного захворювання, а також недостатня відповідь на терапію антибіотиками (див. також насторожуючу ознаку 2).
- Інтенсивність: = ступінь тяжкості. Незвично тяжкий перебіг інфекційних захворювань має дати привід до підозри на ПІД (первинний імунodefіцит). Основні інфекції (пневмонії, менінгіти тощо) часто є більш явними ознаками, але персистуючі та занадто часто рецидивуючі неосновні інфекції (середній отит, гострі гастроентерити) також є підозрілими з точки зору наявності ПІД (первинного імунodefіциту).
- Сума інфекцій: переважно згадується хворими або батьками пацієнтів як провідний симптом (тут може стати в пригоді ведення календаря гарячки). Зазначити точну «точку відсікання», яка розмежовує «ще нормальну» кількість та патологічну частоту. Можна орієнтуватися (для дітей молодшого віку) на такі показники: > неосновних інфекцій протягом одного року, > двох пневмоній або тяжких синуситів протягом одного року.

9. Настанова IDF (142)



Слід розглянути можливість первинного імунodefіциту, якщо:

Мають місце рецидивуючі інфекції, або є незвичайна або персистуюча інфекція

Зазвичай доброякісна дитяча хвороба має ускладнення (може стати небезпечною для життя)

Рівень лейкоцитів в крові низький або стабільно високий

КЛЮЧОВІ КОНЦЕПЦІЇ

ОСЕРЕДОК ІНФЕКЦІЇ	МОЖЛИВА ПРИЧИНА	СКРИНІНГОВА ДІАГНОСТИКА
Верхні дихальні шляхи	Дефіцит антитіл або комплементу	Рівні сироваткового імуноглобуліну, титри антитіл до білкових і полісахаридних вакцин; ізогемагглютиніни; CH50
Нижні дихальні шляхи	Дефіцит антитіл або комплементу; дефіцит Т-	Рівні сироваткового імуноглобуліну, титри антитіл до

	клітин; дефект фагоцитарних клітин	білкових і полісахаридних вакцин; ізогемагглютиніни; CH50; лейкоцитарна формула з ручним методом для підрахунку нейтрофілів, лімфоцитів і тромбоцитів; респіраторний вибух
Шкіра, внутрішні органи	Дефект фагоцитарних клітин	Респіраторний вибух /Тест CD11/CD18
Кров або центральна нервова система (оболонка головного мозку)	Дефіцит антитіл або комплементу	Рівні сироваткового імуноглобуліну, титри антитіл до білкових і полісахаридних вакцин; CH50

Коментар робочої групи:

10. Перелік клінічних ознак підозри щодо ПІД для лікарів різних спеціальностей (не імунологів)

(адаптовано з *Warning signs of Primary Immunodeficiency for specialty care physicians*, що розроблені Juan Carlos Aldave (Allergy and Clinical Immunology Rebagliati Martins National Hospital, Lima-Peru) і розміщені на сайті Jeffray Modell Foundation info4pi.org [http://downloads.info4pi.org/pdfs/Diagnostic-Algorithm-for-Specialty-Care-Physicians.pdf].

АЛЕРГОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Важко контрольована астма	Селективний дефіцит IgA Загальний варіабельний імунодефіцит Дефіцит специфічних антитіл
Екзема	Синдром Віскота-Олдріча WIP дефіцит Гіпер-IgE синдроми (синдром Джоба, PGM3 дефіцит, CARD11 LOF) Синдром Омена IPEX (імунна дизрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений синдром) Синдром Незертонна (іхтіозиформна еритродермія, лінеарний іхтіоз, бамбукове волосся) Дефіцит MALT1
Повторний ангіоневротичний набряк	Спадковий ангіоневротичний набряк (дефіцит C1-інгібітора/естерази)
Тяжка алергія на їжу та/або ліки	DOCK8 дефіцит (аутосомно-рецесивний гіпер-IgE синдром) PGM3 дефіцит

ВНУТРІШНЯ МЕДИЦИНА / ПЕДІАТРІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Атеросклероз	Імуно-кісткова дисплазія Шимке
Відставання к фізичному розвитку	Тяжкий комбінований імунодефіцит Якобсен синдром (11q23) Синдром ДіДжорджі Синдром Ніймеген

	Синдром Барта
Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз	Дефекти у PRF1, MUNC13-4, STXBP2
Непереносимість голоду	Глікогеноз типу 1б
Ожиріння	Синдром COHEN
Рекурентні респіраторні інфекції, інтерстиційна пневмонія, гранулематоз, аутоімунітет	Загальний варіабельний імунодефіцит POLD1 / POLD2 дефіцит POLE1 дефіцит
Тимома та гіпогамаглобулінемія	Синдром Гуда

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Абсцеси печінки	Хронічна гранулематозна хвороба
Аутоімунний коліт	ІРЕХ (імунна дизрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений синдром) CD25 дефіцит Синдром Омена XLP тип 2 (XIAP дефіцит) IL-10R дефіцит NEMO синдром IL-21 дефіцит ARPC1B дефіцит Глікогеноз типу 1б
Аутоімунний гепатит	Хронічний шкірно-слизовий кандидоз
Гастроентерит	BCL10 дефіцит Дефіцит МНС класу II, група A ICOS дефіцит
Ентеропатія	SAMD9
Запальні захворювання кишечника	Хронічна гранулематозна хвороба ІРЕХ IL-10 дефіцит IL-10RA дефіцит IL-10RB дефіцит NEMO синдром CD25 STAT5b XIAP (can test NOD signaling with MDP or TriDAP) Автозапальні синдроми NOD2 Х-зчеплена агамаглобулінемія
Захворювання печінки та жовчовивідних шляхів	CD40L/CD40 дефіцит МНС класу II дефіцит IL-21R дефіцит
Кандидоз стравоходу	Комбіновані імунодефіцити Дефіцити фагоцитозу Хронічний шкірно-слизовий кандидоз та асоційовані дефекти (APCED, IL-17F, IL-17RA, CARD9, STAT1)
Кишкова лімфангіектазія /	Синдром Ханнекам

ексудативна ентеропатія	
Лямбліоз, який важко лікувати	Дефіцити антитілоутворення, включаючи селективний дефіцит IgA, Загальний варіабельний імунodefіцит, X-зчеплену агамаглобулінемію
Множинні атрезії кишечника	
Нейрональна дисплазією кишечника	Гіпоплазія хрящів-волосся
Панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю	Синдром Швахмана-Даймонда
Рецидивні напади болю в животі (імітують гострий живіт) без гарячки	Спадковий ангіоневротичний набряк (дефіцит C1-інгібітора/естерази)
Рецидивні напади болю в животі (імітують гострий живіт) з гарячкою	Сімейна середземноморська гарячка
Хронічна діарея	Дефіцити антитілоутворення Комбіновані імунodefіцити (ICOS, TCR α дефіцит) IPEX (іmunна дизрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, X-зчеплений синдром) CD25 дефіцит Хронічна гранулематозна хвороба IL10R дефіцит Трихогепатоентеричний синдром Імунodefіцит з центромерною нестабільністю і аномаліями обличчя, ICF1 Синдром гіпоплазії хрящів -волосся
Целіакія / глютеніова ентеропатія	Селективний дефіцит IgA Загальний варіабельний імунodefіцит
Хвороба Гіршпрунга	Гіпоплазія хрящів-волосся
Шлунково-кишкові кровотечі внаслідок судинної ектазії	CTC1 дефіцит

ГЕМАТОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Апластична анемія	X-зчеплений лімфопроліферативний синдром тип 1 (SAP дефіцит) Вроджений дискератоз
Аутоімунні цитопенії	Загальний варіабельний імунodefіцит AID (активатор-індукована цитідін деаміназа) дефіцит PNP дефіцит LRBA дефіцит IPEX CD25 дефіцит Аутоімунний лімфопроліферативний синдром CD40L дефіцит MST1 дефіцит TFRC дефіцит Віскотта-Олдріча синдром ICF1

Вроджена аспленія	Синдром Івемарка
Вроджена тромбоцитопенія з малими тромбоцитами	Синдром Віскота-Олдріча Х-зчеплена тромбоцитопенія WIP дефіцит
Вроджена тромбоцитопенія з нормальними тромбоцитами	WIP дефіцит ARPC1B дефіцит
Вроджена тромбоцитопенія з великими тромбоцитами	• Синдром Бернара-Сурьє при ДіДжорджі синдромі (синдромі делеції 22q.11.2)
Гемолітична анемія	Дефіцит пурин нуклеозид фосфорилази (PNP) Синдром Віскота-Олдріча IPEX Загальний варіабельний імунodefіцит CD40L дефіцит
Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, фульмінантна або хронічна інфекція, викликана вірусом Епштейна-Барра	Сімейний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром типів 1 або 2 Itk дефіцит CD27 дефіцит Дефекти магнієвих каналів MST1 дефіцит Синдром Чедіака-Хігасі
Еритроїдна аплазія	Гіпоплазія хрящів-волосся
Захворювання подібне до лейкемії	NRAS/KRAS дефіцит
Значний лейкоцитоз	Дефект (дефіцит) адгезії лейкоцитів Аутоімунний лімфопроліферативний синдром
Лімфаденопатія та гепатоспленомегалія	Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром Аутоімунний лімфопроліферативний синдром AID (активатор-індукована цитідін деаміназа) дефіцит UNG дефіцит Комбіновані імунodefіцити (LAT дефіцит, MST1 дефіцит) Хронічна гранулематозна хвороба CTLA4 Синдром активації P3IK-дельта MOPD1 дефіцит FCHO1 дефіцит Гіпер-IgM синдром
Лімфома Ходжкіна, неходжкенківська лімфома	RhoH дефіцит MST1 дефіцит Віскотта-Олдріча синдром Синдром Ніймеген Синдром Блума PMS2 дефіцит MCM4 дефіцит Лігази I дефіцит Гіпоплазія хрящів-волосся Аутоімунний лімфопроліферативний синдром Гіпер-IgM синдром
Мегалобластна анемія	MTHFD1 дефіцит (гіпергомоцистеїнемія) Дефіцит транскобаламіну 2

	SLC46A1 / PCFT дефіцит
Мієлодисплазія	MYSM1 дефіцит Вроджений дискератоз SAMD9: мієлодиспластичний синдром з аберацією 7 хромосоми SAMD9L: мієлодиспластичний синдром з аберацією 7 хромосоми Гіпоплазія хрящів-волосся
Мієлокахексія	WHIM синдром
Моноцитоз	NRAS/KRAS дефіцит
Недостатність кісткового мозку	Синдром Блума ERCC6L2 (Небо дефіцит) Гіпоплазія хрящів-волосся MYSM1 дефіцит Імуно-кісткова дисплазія Шимке CTC1 дефіцит (трьохлінійна)
Нейтропенія	Тяжка вроджена нейтропенія Циклічна нейтропенія Х-зчеплена агамаглобулінемія WHIM синдром (w – бородавки, h –гіпоагамаглобулінемія, i – інфекції, m – мієлокахексія) Ретикулярний дизгенез (AK2 дефіцит) Ikaros дефіцит Х-зчеплена нейтропенія (WASP мутація посилення функції) CD40L/CD40 дефіцит MST1 дефіцит Moesin дефіцит TFRC дефіцит GINS1 дефіцит Дефіцит метилен-тетрагідрофолат дегідрогенази 1 (MTHFD1) Синдром Барта Синдром Чедіака-Хігаші Синдром Германські-Пудлак 2 типу Синдром пойкилодермії з нейтропенією Синдром COHEN Глікогеноз типу 16
Тромбастенія Глансмана з лейкомоїдною реакцією	Дефіцит адгезії лейкоцитів III типу

ГЕНЕТИКА

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Брахідактилія	PGM3 дефіцит
Дисморфічні риси обличчя	ДіДжорджі синдром (синдром делеції 22q.11.2) Дефіцит Cernunnos, лігази IV, etc. Синдром Ніймеген Синдром Блума STAT3 дефіцит(гіпер-IgE синдром) BCL11B дефіцит

	Імунодефіцити з центромерною нестабільністю і аномаліями обличчя, ICF1- ICF4 RNF168 дефіцит POLE1 дефіцит POLE2 дефіцит Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS) MOPD1 дефіцит AD-Гіпер-IgE синдроми (Синдром Джоба): широке перенісся, груба пориста шкіра PGM3 дефіцит Імуно-кісткова дисплазія Шимке Якобсен синдром (11q23) Синдром Барта Синдром COHEN
Клінодактилія	Синдром Блума
Коротка статура	Гіпоплазія хрящів-волосся (карлик з короткими ногами) STAT5b дефіцит Синдром Блума MCM4 дефіцит RNF168 дефіцит POLE1 дефіцит Лігази I дефіцит MYSM1 дефіцит EXTL3 дефіцит Імуно-кісткова дисплазія Шимке (короткі шия і тулуб) Синдром Комель-Незертоне PGM3 дефіцит POLD1 / POLD2 дефіцит
Короткі теломери	Вроджений дискератоз CTC1 дефіцит
Макологолосія	Імунодефіцити з центромерною нестабільністю і аномаліями обличчя, ICF1- ICF4
Мікроцефалія	Синдром Ніймеген Синдром Блау Cernunnos дефіцит Дефіцит ДНК лігази IV Дефіцит ДНК лігази I Вроджений дизкератоз Синдром Коена RNF168 дефіцит MOPD1 дефіцит
Скелетні аномалії	STAT3 дефіцит: сколіоз, деформація грудної клітки, гіпермобільність суглобів PGM3 дефіцит Ретикулярний дизгенез (AK2 дефіцит): дефект кістково-хрящових з'єднань ребер Шимке імуно-кісткова дисплазія: спондилоепіфізарна дисплазія, диспластичні стегна, малий епіфіз голівки стегнової кістки Гіпоплазія хрящів-волосся: деформації грудної клітки, фіксована контрактура ліктьових суглобів, довга

	малогомілкова кістка, конусоподібні епіфізи фаланг MYSM1 дефіцит MOPD1 дефіцит: спондилоепіфізарна дисплазія EXTL3 дефіцит: платиспондилія, кіфоз, варіабельні дисплазії скелета
Цитогенетичні відхилення (наприклад, мультирадіальні хромосоми, розриви, делеції, ізохромосоми)	ICF1, ICF2, ICF3, ICF4 (і – імунodefіцит, с – центромерна нестабільність та f- аномалії обличчя) Атаксія-телеангіектазія (транслокації 7; 14) Синдром Ніймеген Синдром Блума ДіДжорджі синдром (синдром делеції 22q.11.2) Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS) NSMCE3 дефіцит Синдром делеції хромосоми 11q (Jacobsen синдром)

ДЕРМАТОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Алопеція	Хронічний шкірно-слизовий кандидоз Синдром NEMO NFKB2 дефіцит
Альбінізм частковий	Імунодефіцити з імунною дизрегуляцією та гіпопигментацією (Гріцелі синдром, Чедіака-Хігаші синдром, Германські-Пудлака синдром)
Бамбукове волосся	
Бородавки (повторна інфекція вірусу папіломи людини)	WHIM синдром (w – бородавки, h –гіпогамаглобулінемія, i – інфекції, m – мієлокахексія) Epidermodysplasia verruciformis DOCK8 дефіцит (гіпер-IgE синдром) GATA2 дефіцит (Моно MAC синдром, DCML дефіцит) IRF8 дефіцит Комбіновані імунodefіцити (Rhoη дефіцит, MST1 дефіцит) POLD1 / POLD1 дефіцит Якобсен синдром (11q23)
Вітіліго	Хронічний шкірно-слизовий кандидоз
Вроджена алопеція / рідке волосся + дистрофія нігтів	FOXP1 дефіцит Вроджений дискератоз CTC1 дефіцит
Гангренозний піодермія	Агамаглобулінемія РАРА (піогенний стерильний артрит, гангренозна піодермія, акне) синдром МНС класу I дефіцит
Гіпереластоз шкіри	C1r дефіцит C1s дефіцит
Гіперкератоз долонь/підонів	X-зчеплений вроджений дискератоз через дефіцит Дескериноу Синдром пойкилодермії з нейтропенією
Гіперпигментація шкіри	X-зчеплений вроджений дискератоз через дефіцит Дескериноу
Гранульоми	Синдром Блау

	Гіпоплазія хрящів-волосся
Груба пориста шкіра	Гіпер-IgE синдроми (синдром Джоба)
Дисемінований фузаріоз	STAT1 мутація з посиленням функції
Екзема або еритродермія	Синдром Віскота-Олдріча WIP дефіцит Гіпер-IgE синдроми (синдром Джоба, PGM3 дефіцит, CARD11 LOF) Синдром Омена IPEX (імунна дизрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений синдром) Синдром Незертонна (іхтіозиформна еритродермія, лінеарний іхтіоз, бамбукове волосся) Дефіцит MALT1 FOXN1 deficiency
Ектодермальна дисплазія (рідке волосся, тонка шкіра, гіпогідроз, дефектне формування зубів, аномальні нігті)	NEMO дефіцит (ектодермальна дисплазія з імунодефіцитом) IKBα дефіцит (ектодермальна дисплазія з імунодефіцитом)
Ектодермальна дистрофія	APECED (a – аутоімунна поліендокринопатія, c- кандидоз, e – ектодермальна, d – дистрофія)
Еритема-метелик	Синдром Блума
Інвазивний дерматофітоз	CARD9 дефіцит
Ліведо	POLE1 дефіцит DADA2
Лімфедема	Синдром Хеннекам
Ліподистрофія	PSMB8 дефіцит (автозапальний синдром)
Пахіоніхія	Синдром пойкилодермії з нейтропенією
Плями «кава з молоком»	PMS2 дефіцит Синдром Блума
Повторний або поширений контагіозний моллюск	DOCK8 дефіцит (гіпер-IgE синдром) GATA2 дефіцит (Моно MAC синдром, DCML дефіцит) IRF8 дефіцит Синдром Віскота-Олдріча Комбіновані імунодефіцити (RhoH дефіцит) SPINK5 дефіцит (синдром Незертонна) POLD1 / POLD1 дефіцит
Повторний ангіоневротичний набряк	Спадковий ангіоневротичний набряк (дефіцит C1-інгібітора/естерази)
Пойкілодермія	Синдром пойкилодермії з нейтропенією
Ретикулярна пігментація	
Розріджене волосся, карликовість з короткими кінцівками, інфекції	Гіпоплазія хрящів-волосся
Розацеа	Хронічний шкірно-слизовий кандидоз
Телеангіектазії	Синдром Луї-Барр (атаксія-телеангіектазія)
Хронічний шкірно-слизовий кандидоз	STAT1 мутація з посиленням функції CARD9 дефіцит IL-17F дефіцит IL17RA дефіцит APECED (a – аутоімунна поліендокринопатія, c-

	кандидоз, e – ектодермальна, d – дистрофія) Дефект фагоцитів AD-Гіпер-IgE синдроми (Синдром Джоба)
Чутлива до сонця телеангіктактична еритема	Синдром Блума
Шкірні гранульоми	МНС класу I дефіцит (B2M) Синдром Блау Дефіцит HLA I класу

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Гіпоглікемічні напади	Глікогеноз типу 1b
Гіпокальціємічні тетанія або судоми новонароджених	ДіДжорджі синдром (синдром делеції 22q.11.2) Дефіцит кальцієвих каналів (ORAI1, STIM1)
Гіпопаратиреоз	APCED ДіДжорджі синдром (синдром делеції 22q.11.2) Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS)
Гіпотиреоз	APCED(a – аутоімунна поліендокринопатія, c- кандидоз, e – ектодермальна, d – дистрофія) POLE2 дефіцит Імуно-кісткова дисплазія Шимке Хронічний шкірно-слизовий кандидоз Дефекти антитілоутворення
Дизгенезія гонад	APCED (a – аутоімунна поліендокринопатія, c- кандидоз, e – ектодермальна, d – дистрофія) Синдром Луї-Барр (атаксія-телеангіектазія) CHARGE синдром Гіпоплазія хрящів-волосся (порушення сперматогенезу) SAMD9
Затримка фізичного розвитку	Тяжкий комбінований імунodefіцит Якобсен синдром (11q23) Синдром ДіДжорджі Синдром Ніймеген Синдром Барта Хронічна гранулематозна хвороба
Коротка статура	Гіпоплазія хрящів-волосся (карлик з короткими ногами) STAT5b дефіцит Синдром Блума MCM4 дефіцит RNF168 дефіцит POLE1 дефіцит Лігази I дефіцит MYSM1 дефіцит EXTL3 дефіцит Імуно-кісткова дисплазія Шимке (короткі шия і тулуб) Синдром Комель-Незертона PGM3 дефіцит POLD1 / POLD2 дефіцит

Надниркова недостатність	APECED MCM4 дефіцит SAMD9
Неонатальний діабет	IPEX (іmunна дизрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений синдром)
Цукровий діабет 1 типу	POLE2 дефіцит

ІНФЕКТОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Абсцес легені, пневматоцеле	STAT3 асоційований гіпер-IgE синдром
Абсцеси печінки	Хронічна гранулематозна хвороба
Бородавки (повторна інфекція вірусу папіломи людини)	WHIM синдром (w – бородавки, h –гіпогамаглобулінемія, i – інфекції, m – мієлокахексія) Epidermodysplasia verruciformis DOCK8 дефіцит (гіпер-IgE синдром) GATA2 дефіцит (Моно МАС синдром, DCML дефіцит) IRF8 дефіцит Комбіновані імунodefіцити (MST1 дефіцит) POLD1 / POLD2 дефіцит RhoH дефіцит
Важкий грип	IRF7 дефіцит
Важка інфекція викликана <i>Neisseria sp</i>	Дефіцит комплементу (пізніх С-компонентів)
Важка інфекція, викликана <i>Salmonella no typhi</i>	Дефект шляху IFN- γ / IL-12 Хронічна гранулематозна хвороба c-Rel дефіцит
Гангренозний піодермія	Агамаглобулінемія РАРА (піогенний стерильний артрит, гангренозна піодермія, акне) синдром
Дисемінована інфекція викликана <i>Histoplasma sp</i> або <i>Paracoccidioides sp</i>	Дефект шляху IFN- γ / IL-12 CD4OL дефіцит
Ентеровірусний менінгоенцефаліт	Агамаглобулінемія
Енцефаліт спричинений вірусом простого герпеса (<i>Herpes simplex virus</i>)	Дефект у шляху TLR3
Інфекції, викликані атипovими мікобактеріями, (включаючи БЦЖ), дисемінований туберкульоз	Комбіновані імунodefіцити NEMO дефіцит Хронічна гранулематозна хвороба Дефект шляху IFN- γ / IL-12 GATA2 дефіцит (Моно МАС синдром, DCML дефіцит) STAT1 дефіцит (аутосомно-домінантний) Дефіцит регуляторного фактору інтерферону 8 (IRF8) POLE2 дефіцит c-Rel дефіцит
Інфекції викликані <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Chromobacterium violaceum</i> , <i>Serratia marcescens</i>	Хронічна гранулематозна хвороба

Інфекція викликана <i>Cryptosporidium</i>	Комбіновані імунodefіцити CD40L/CD40 дефіцит IL-21R дефіцит NIK дефіцит
Інфекція викликана <i>Staphylococcus aureus</i>	Гіпер-IgE синдром Хронічна гранулематозна хвороба Дефіцити антитілоутворення IRAK4/MyD88 дефіцит
Менінгіт	POLE1 дефіцит
Пневмонії, отити та синусити, викликані капсульними бактеріями	Дефіцити антитілоутворення Дефіцити комплементу MHC класу I дефіцит (B2M)
Пневмонія викликана <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Комбіновані імунodefіцити (IL-21R дефіцит, CARD11 дефіцит (LOF) CD4OL дефіцит Синдром Віскота-Олдріча Дефіцит метилен-тетрагідрофолат дегідрогенази 1 (MTHFD1)
Повторний або поширений контагіозний моллюск	DOCK8 дефіцит (гіпер-IgE синдром) GATA2 дефіцит (Моно MAC синдром, DCML дефіцит) IRF8 дефіцит Синдром Віскота-Олдріча Комбіновані імунodefіцити SPINK дефіцит (синдром Незертона) POLD1 / POLD2 дефіцит Rhoh дефіцит
Трипаносомоз	APOL-I дефіцит
Фульмінантна або хронічна інфекція, викликана вірусом Епштейна-Барра, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз	Сімейний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром типів 1 або 2 Itk дефіцит CD27 дефіцит Дефекти магнієвих каналів
Шкірно-слизовий кандидоз	Комбіновані імунodefіцити Дефіцити фагоцитозу Хронічний шкірно-слизовий кандидоз та асоційовані дефекти (APCED, IL-17F, IL-17RA, CARD9, STAT1) BCL10 дефіцит
HHV 8 інфекція	OX40 дефіцит

КАРДІОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Аневризми коронарних і церебральних судин	AD-Гіпер-IgE синдроми (Синдром Джоба)
Вроджена вада серця (перервана дуга аорти, атрезія легеневої артерії, абераантні підключичні артерії, тетрада Фалло)	ДіДжорджі синдром (синдром делеції 22q.11.2)
Вроджена вада серця (інша)	CHARGE синдром (колобома, вроджена вада серця,

	атрезія хоан, затримка росту, гіпоплазія статевих органів, аномалії вуха / глухота) Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS) MST1 дефіцит
	Синдром Івемарка (GDF1)
Серцева недостатність, дилатаційна кардіоміопатія, некомпактний міокард лівого шлуночка, ендокардіальний фіброеластоз та серйозні порушення серцевого ритму, такі як фібриляція шлуночків або тахікардія	Синдром Барта

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Гіпервітвіміноз B12	Аутоімунний лімфопроліферативний синдром
Гіперлактацидемія	Глікогеноз типу 1b
Еозинофілія	DOCK8 дефіцит Синдром Незертона Синдром Омена ARPC1B дефіцит
Підвищення альфа-фетопотеїну	Атаксія-телеангіектазія
Підвищення подвійних негативних $\alpha\beta$ -T cells (>5%)	Аутоімунний лімфопроліферативний синдром

НЕВРОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Аневризми церебральних судин	AD-Гіпер-IgE синдроми (Синдром Джоба) Хронічний шкірно-слизовий кандидоз
Аномальні шийні хребці	Синдром делеції 22q11.2
Аплазія мозолистого тіла	Синдром Вічі BCL11B дефіцит
Атаксія	Атаксія-телеангіектазія Захворювання подібне до атаксії-телеангіектазії PNP дефіцит
Внутрішньочерепна кальцифікація	CTC1 дефіцит
Гіпомієлінізація	PGM3 дефіцит
Гіпоплазія мозочка (синдром Хойреаль-Грейдарсона)	Вроджений дискератоз
Глухота	Ретикулярний дизгенез ADA дефіцит CHARGE синдром Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS)
Дефект нервової трубки	FOXP1 дефіцит
Ентеровірусний	Агамаглобулінемія

менінгоенцефаліт	
Енцефаліт спричинений вірусом простого герпеса (Herpes simplex virus)	Дефект у шляху TLR3
Затримка розвитку	EXTL3 дефіцит MYSM1 дефіцит
Когнітивні порушення та інтелектуальний дефіцит	Дефіцит аденозин дезамінази (ADA дефіцит) BCL11B дефіцит RNF168 дефіцит CHARGE синдром Синдром Ніймеген PGM3 дефіцит Дефіцит транскобаламіну 2 SLC46A1 / PCFT дефіцит POLD1 / POLD2 дефіцит Синдром COHEN
Міопатія Дюшена	у пацієнтів з X-зчепленою хронічною гранулематозною хворобою
Мікроцефалія	Синдром Ніймеген Синдром Блау Cernunnos дефіцит Дефіцит ДНК лігази IV Дефіцит ДНК лігази I Вроджений дизкератоз Синдром COHEN RNF168 дефіцит MOPD1 дефіцит
Нервово-м'язові порушення (скелетна міопатія, гіпотонія, затримка моторного розвитку, непереносимість фізичних вправ та аномальна втомлюваність)	Синдром Барта
Прогресивна церебелярна дисфункція	SAMD9L
Судоми	Дефіцит метилен-тетрагідрофолат дегідрогенази 1 (MTHFD1) Синдром делеції 22q11.2
Тетраплегія	PNP дефіцит
Тяжка нейроінфекція викликана Neisseria sp	Дефіцит комплементу (пізніх C-компонентів)
Церебральна ішемія	Імуно-кісткова дисплазія Шимке

НЕОНАТОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Аплазія тимуса	Тяжкий комбінований імунодефіцит Синдром Омена ДіДжорджі синдром TBX1 CHARGE синдром

	Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS)
Вроджена алопеція та дистрофія нігтів	FOXN1 deficiency
Гіпокальціємічні тетанія або судоми новонароджених	ДіДжорджі синдром (синдром делеції 22q.11.2) Дефіцит кальцієвих каналів (ORAI1, STIM1)
Екзема або еритродермія	Синдром Омена IPEX (імунна дизрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений синдром) Дефіцит MALT1 Синдром Віскота-Олдріча Гіпер-IgE синдром Синдром Незертонна (іхтіозиформна еритродермія, лінеарний іхтіоз, бамбукове волосся)
Затримка внутрішньоутробного розвитку	MOPD1 дефіцит (екстремальна) Імуно-кісткова дисплазія Шимке Вроджений дискератоз CTC1 дефіцит GINS1 дефіцит SAMD9
Лицевий дизморфізм	ДіДжорджі синдром Дефіцит Cernunnos, лігази IV, etc. Синдром Ніймеген Синдром Блума STAT3 дефіцит(гіпер-IgE синдром) BCL11B дефіцит
Неонатальні зуби	BCL11B дефіцит
Неонатальний діабет	IPEX (імунна дизрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений синдром)
Омфаліт, відстрочене відділення пуповини (пізніше 40 днів)	Дефіцит адгезії лейкоцитів

НЕФРОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Анатомічні аномалії нирок та сечовивідних шляхів	Синдром делеції 22q11.2
Атиповий гемолітико-уремічний синдром	Дефіцит комплементу
Гломерулонефрит	Дефіцит комплементу (C3) Дефіцит фіколіну 3 IPEX
IgA нефропатія	Синдром Віскота-Олдріча
Нефропатія з нирковою недостатністю	Імуно-кісткова дисплазія Шимке
Ниркові захворювання	Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS)

ОНКОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
EBV-пов'язані новоутворення	Атаксія-телеангієктазія

	Синдром Віскота-Олдріча Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром
HPV- пов'язані новоутворення	Epidermodysplasia verruciformis GATA2 дефіцит DOCK8 дефіцит
Лейкоз	Синдром Блума
Лімфома	RhoH дефіцит MST1 дефіцит Віскотта-Олдріча синдром Синдром Ніймеген Синдром Блума PMS2 дефіцит MCM4 дефіцит Лігази I дефіцит Гіпоплазія хрящів-волосся Аутоімунний лімфопроліферативний синдром Гіпер-IgM синдром
Передракова оральна лейкоплакія	Х-зчеплений вроджений дискератоз через дефіцит Дескерину
Рак печінки	Глікогеноз типу 1b
Рак товстої кишки та / або рак мозку (включаючи спадкову неполіпозну карциному кишечника)	PMS2 дефіцит
Саркома Капоші	OX40 дефіцит
Чутливість до новоутворень	Синдром Блума (аденокарцинома, плоскоклітинний рак) Синдром Ніймеген Атаксія-телеангіектазія DOCK8 дефіцит Імунодефіцити з центромерною нестабільністю і аномаліями обличчя, ICF1- ICF4 Гіпоплазія хрящів-волосся Веруциформна епідермодистрофія (карцинома шкіри)

ОРТОПЕДІЯ І ТРАВМАТОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Артрит / артропатія	NFAT5 дефіцит CINCA/NOMID Синдром Блау
Гіпермобільність суглобів	STAT3 дефіцит:
Септичний артрит	Дефіцит антитілоутворення IRAK4/MyD88/TIRAP дефіцит
Скелетні аномалії	STAT3 дефіцит: сколіоз, деформація грудної клітки, гіпермобільність суглобів PGM3 дефіцит Ретикулярний дизгенез (AK2 дефіцит): дефект кістково-хрящових з'єднань ребер Шимке імунно-кісткова дисплазія: спондилоепіфізарна дисплазія, диспластичні стегна, малий епіфіз голівки стегнової кістки

	Гіпоплазія хрящів-волосся: деформації грудної клітки, фіксована контрактура ліктьових суглобів, довга маломілкува кістка, конусоподібні епіфізи фаланг MYSM1 дефіцит MOPD1 дефіцит: спондилоепіфізарна дисплазія EXTL3 дефіцит: платиспондилія, кіфоз, варіабельні дисплазії скелета
Метафізарний дизостоз	Гіпоплазія хрящів-волосся ADA дефіцит
Остеопенія / Остеопороз з переломи кісток	AD-Гіпер-IgE синдроми (Синдром Джоба) CTC1 дефіцит
Хронічний артрит	Дефіцит антитілоутворення Синдром Блау COPA Синдром делеції 22q11.2

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Атрезія хоан, глухота	CHARGE синдром
Велофарингеальна недостатність з /без розщелини піднебіння	Синдром делеції 22q11.2
Приглухуватість / Глухота	Ретикулярна дизгенезія ADA дефіцит CHARGE синдром Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS)
Повторні або ускладнені синусити	Дефіцит атитілоутворення
Повторні або ускладнені отити	Дефіцит атитілоутворення Дефекти фагоцитозу
Тяжка носова кровотеча	Дефіцит адгезії лейкоцитів типу 3
Стридор	Синдром ДіДжорджі

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Аніридія	Синдром Омена
Гіперпигментація макули	Імуно-кісткова дисплазія Шимке
Дистрофія сітківки	MOPD1 дефіцит
Катаракта	MYSM1 дефіцит
Колобома	CHARGE синдром Синдром Коена
Кон'юнктивальна телеангіектазія	Атаксія-телеангіектазія
Прогресивна хоріоретинальна дистрофія	Синдром COHEN
Ретинальна телеангіектазія	CTC1 дефіцит
	Синдром делеції 22q11.2
Ячмінь, блефарит, кон'юнктивіт	Дефекти фагоцитозу Хронічний шкірно-слизовий кандидоз

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Абсцес легені, пневматоцеле	STAT3-асоційований гіпер-IgE синдром
Бронхоектатична хвороба	Дефіцити антитілоутворення Хронічний шкірно-слизовий кандидоз
Гранульоми легень	Хронічна гранулематозна хвороба Rho γ дефіцит Загальний варіабельний імунodefіцит
Інтестинальний пневмоніт	Загальний варіабельний імунodefіцит STAT5b дефіцит
Інфекції, викликані атипovими мікобактеріями, (включаючи БЦЖ), дисемінований туберкульоз	Комбіновані імунodefіцити NEMO дефіцит Хронічна гранулематозна хвороба Дефект шляху IFN- γ / IL-12 GATA2 дефіцит (Моно MAC синдром, DCML дефіцит) STAT1 дефіцит (аутосомно-домінантний) Дефіцит регуляторного фактору інтерферону 8 (IRF8)
Легеневий альвеолярний протеїноз	GATA2 дефіцит (Моно MACсиндром, DCML синдром) CSF2RA дефіцит Дефіцит аденозин дезамінази (ADA дефіцит)
Легеневий аспергільоз	Хронічна гранулематозна хвороба AD-Гіпер-IgE синдроми (Синдром Джоба)
Пневмонії, отити та синусити, викликані капсульними бактеріями	Тяжкі комбіновані імунodefіцити Дефіцити антитілоутворення Дефіцити комплементу Комбіновані імунodefіцити (IL-21 дефіцит)
Пневмонія викликана <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Комбіновані імунodefіцити CD4OL дефіцит Синдром Віскота-Олдріча AD-Гіпер-IgE синдроми (Синдром Джоба)
Тяжкі захворювання легень (можливо вірусні)	NSMCE3 дефіцит
Тяжко контрольована астма	Селективний дефіцит IgA Загальний варіабельний імунodefіцит Дефіцит специфічних антитіл

РАДІОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Аспленія	SAMD9 Синдром Івемарка (GDF1)
Аневризми церебральних судин	AD-Гіпер-IgE синдроми (Синдром Джоба) Хронічний шкірно-слизовий кандидоз
Аплазія тимуса	Тяжкий комбінований імунodefіцит Синдром Омена ДіДжорджі синдром TBX1 CHARGE синдром

	Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS)
Гетеротаксія	Синдром Івемарка (GDF1)
Гіпоплазія мозочка	Атаксія-телеангіектазія

РЕВМАТОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Аутоімунні цитопенії	Загальний варіабельний імунодефіцит AID (активатор-індукована цитідін деаміназа) дефіцит PNP дефіцит LRBA дефіцит IPEX CD25 дефіцит Аутоімунний лімфопроліферативний синдром
Васкуліт	МНС класу I дефіцит Синдром Віскота-Олдріча ARPC1B дефіцит Хронічний шкірно-слизовий кандидоз
Дискоїдний вовчак	C2 дефіцит
Повторна гарячка, серозит, артрит	Автозапальні захворювання
Септичний артрит	Дефіцит антитілоутворення Дефіцит комплементу (Neisseria sp інфекція) IRAK4/MyD88 дефіцит
Синдром подібний до системного червоного вовчака	Дефіцит комплементу (класичний шлях) PRKCD (PKCδ дефіцит) Аутоімунний лімфопроліферативний синдром
Системний червоний вовчак	C1q дефіцит C1r дефіцит C1s дефіцит C2 дефіцит
Ювенільний ідіопатичний артрит	Дефіцит атитілоутворення Синдром Блау SORA Синдром делеції 22q11.2

СТОМАТОЛОГІЯ

<i>Клінічний прояв</i>	<i>Підозра на ПІД</i>
Афтозний стоматит	
Виразки слизової рота	RelA haplosufficiency
Гіпоплазія емалі / рекурентний карієс	Синдром делеції 22q11.2
Дефектне формування зубів, конічні зуби	NEMO дефіцит (ектодермальна дисплазія з імунодефіцитом) IkBa дефіцит (ектодермальна дисплазія з імунодефіцитом)
Зберігання первинного зубного ряду	STAT3 дефіцит (гіпер-IgE синдром)
Лейкоплакія	

Мікродонтія	Імуно-кісткова дисплазія Шимке
Неонатальні зуби	BCL11B дефіцит
Передракова оральна лейкоплакія	X-зчеплений вроджений дискератоз через дефіцит Дескерину
Тяжке ураження періодонту	Нейтропенія Дефіцит адгезії лейкоцитів Хронічна гранулематозна хвороба Синдром Папійона-Лефевра / синдром Хаїма-Мунка

Коментар робочої групи:

12. Діагностичні критерії клінічного діагнозу ПІД Європейського товариства імунodefіцитів ESID, 2019

(<https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>)

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Acquired angioedema Набутий набряк Квінке	9.		ORPHA: 91385	4A00.15	T78.3	Принаймні одне з наступного - Повторний набряк Квінке без уртикарної висипки - Анамнез схильних розладів (наприклад, аутоімунна, лімфоретикулярна злоякісна пухлина) ТА+ Немає сімейного анамнезу, щоб підозрювати САН або альтернативний діагноз ТА+ Низький рівень С4 (<2 середнього значення) між або під час нападів набряку Квінке ТА+ Відсутній білок С1 естерази або відсутня функція С1-інгібітора естерази ТА+ (Низький рівень С1q АБО анти-С1Q антитіла АБО анти-С1Е антитіла)	
Agammaglobulinemia Агаммаглобулінемія 300310, 300755, 601495, 613500, 612692, 613501, 613502, 613506, 616941, 615214	3.	300300, 147020, 146770, 112205, 147245, 604515, 171833, 147141, 608360	ORPHA: 33110 ORPHA: 47	4A01.00	D80.0	Менш ніж 2% циркулюючих В-клітин (CD19 і CD20), бажано у двох окремих визначення і нормальне число Т клітини (CD3, CD4 і CD8) ТА+ рівні сироваткового IgG нижче: -200 мг / дл у немовлят віком до 12 місяців -500 мг / дл у дітей віком > 12 місяців АБО нормальний рівень IgG з IgA та IgM нижче 2SD ТА+ початок повторних інфекцій до 5 років АБО позитивна сімейна історія у матері (агаммаглобулінемія)	Для пацієнтів з нормальними В-клітинами і агаммаглобулінемією - розглянути "Некласифікований дефіцит антитіл" "Unclassified antibody deficiency"
Asplenia syndrome (Ivemark syndrome) Синдром аспленії (синдром Івемарка) 208530	6.	602880	ORPHA: 97548	4A00.Y		Аспленія або гіопспленія ТА+ наявність тілець Жоллі в еритроцитах в мазках крові ТА+ рентгенологічні дані, що підтверджують аспленію (УЗД, КТ, сцинтиграфія) ТА+ дефекти гетеротаксії (декстрокардія, situs inversus, інші ...) або інші дефекти серця і великих судин	
Ataxia telangiectasia (ATM) Атаксія телеангіектазія 208900	2.	607585	ORPHA: 100	4A01.31	G11.3	Атаксія ТА+ принаймні два з наступного: - Очно-шкірна телеангіектазія - Підвищений альфа-фетопротейн (удесятеро від верхньої межі норми) - А-Т-каріотип лімфоцитів (транслокація 7; 14) - Гіоплазія мозочка на МРТ	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Atypical Severe Combined Immunodeficiency (Atypical SCID) Атиповий тяжкий комбінований імунodefіцит (атиповий ТКІД)	1.	179615.001 6, 608958.003 1, 308380.001 0, 308380.001 3		4A01.10	D81.1	Мутація гена, що викликає SCID TA+ > 100 Т-клітин / мкл TA+ відсутність характерних ТКІД-асоційованих інфекцій (РСР, симптоматичний CMV, стійкі дихальні або шлунково-кишкові вірусні інфекції) на першому році життя TA+ Не відповідає критеріям синдрому Оменна (Omenn)	Комбінований імунodefіцит
Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) Аутоімунний лімфопроліферативний синдром (АЛПС) 601859, 603909, 607271, 616100, 615559, 614470	4.	134637, 134638, 601762, 601763, 602457, 123890, 176977, 164790	ORPHA: 3261 ORPHA: 436159 ORPHA: 275517	4A01.22.	D89.82	Принаймні одне з наступного: • Спленомегалія • лімфаденопатія (> 3 вузли, > 3 місяці, неінфекційні, не злоякісні) • аутоімунна цитопенія (> / = 2 лінії) • лімфома в анамнезі • хворий член сім'ї TA+ принаймні одне з наступного: • дубль-негативні Т-лімфоцити (TCRab+CD3+CD4-CD8-) складають > 6% з TCRab+CD3+Т-клітин • підвищений рівень біомаркерів (принаймні 2 з наступних): - sFASL> 200 пг / мл - Вітамін В12> 1500 нг / л - ІЛ-10> 20 пг / мл - порушення FAS-опосередкованого шляху апоптозу	Для пацієнтів з лімфопроліферацією та / або аутоімунітетом не виконавших критерії – • ЗВІД • Комбінований імунodefіцит • Некласифікований розлад або імунні дисрегуляції
APECED / APS1 with CMC - Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED) Аутоімунна поліендокринопатія, кандидоз, ектодермальна дистрофія 240300	4.	607358	ORPHA: 3453	4A01.21.	E31.0	Принаймні 2 із наведеного нижче: • хронічний слизово-шкірний кандидоз (оральний, стравохідний (складність ковтання), статевих органів, шкіри, нігтів) - підтвердити культурою • аутоімунний гіпаратиреоз / гіпокальціємія • аутоімунна адренокортикальна недостатність (Хвороба Аддісона) • інші аутоімунні розлади: - гіпергонадотропний гіпогонадізм, алопеція, вітіліго, аутоімунний гепатит, діабет 1 типу, порушення роботи шлунково-кишкового тракту • інше: ектодермальна дистрофія: стоматологічна гіпоплазія емалі, дистрофія нігтів Діагностичні тести (специфічні для APECED /APS1): • органоспецифічні аутоантитіла(паращитовидна залоза, наднирники, статеві залози, острівцеві клітини) • антицитокінові аутоантитіла (IFNα & ω та / або IL17A / IL17F / IL22) [коментар: чутливість та специфічність> 95% (Kisand et al, Eur J Immunol 2011), може замінити AIRE-генотипування з > 70 відомих мутацій]	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Barth syndrome Синдром Барта 302060	5.	300394	ORPHA: 111	H00654	E78.71	Чоловіча стать ТА+ Особливості серця (серцева недостатність, ділятаційна кардіоміопатія, неущільнення міокарду лівого шлуночка, фіброеластоз ендокарда та серйозні порушення серцевого ритму, такі як фібриляція шлуночків або шлуночкова тахікардія) ТА+ Хронічна нейтропенія ТА+ принаймні одне з наступного • Нервово-м'язові особливості: скелетна міопатія, гіпотонія, відстрочені рухові віхи, нетерпимість фізичних вправ і аномальна стомлюваність. • Характерна форма обличчя (найбільш помітна в дитинстві) • Затримка росту (переважно у дитинстві)	
Bloom syndrome Синдром Блума 210900	2.	604610	ORPHA: 125	4A01.31	Q82.8	Невисокий зріст ТА+ • Імунодефіцит (гіпогаммаглобулінемія, варіабельно зменшена проліферація лімфоцитів, інфекції нижніх дихальних шляхів) • Цитогенетика: висока частота сестринського хроматидного обміну, хромосомні розриви ТА+ принаймні одне з наступного • Шкіра: світлочутливість, метелик-еритема, café-au-lait макули • Голова: мікроцефалія, доліхоцефалія, великі вуха і ніс • Руки: синдактилія, полідактилія, п'ята клінодактилія пальця • Онкологічні захворювання: лейкемія, лімфома, аденокарцинома, плоскоклітинна карцинома	
Cartilage hair hypoplasia (CHN) Гіпоплазія волосся хряща (ГВХ) 250250	2.	157660	ORPHA: 175	4A01.32	Q78.8	Невисокий зріст ТА+ імунодефіцит (комбінований імунодефіцит (мінливі Т і В клітинні лімфопенії), ТА+ МІНІМАЛЬНО одне з таких: • рентгенографічні прояви ГВХ (метафізарна хондродисплазія) • світле гіпопластичне волосся / тонке шовковисте волосся • шлунково-кишкова мальабсорбція або Гіршпрунг, • гематологічні відхилення (дисплазія кісткового мозку, чисті еритроцитарні аплазії), • гранулематозне запалення (ураження шкіри, ...), • лімфопроліферативний синдром при EBV інфекції • Злоякісні новоутворення ТА+ жодних ознак іншої імуно-кісткової дисплазії (Хвороба Шимке)	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
CD8 deficiency CD8 дефіцит 608957	1.	186910	ORPHA: 169085	4A01.1Y	D84.9	Клітини CD8 +: менше 350 / мкл, якщо вік менше 2 років менше 250 / мкл, якщо вік становить від 2 до 4 років років менше 150 / мкл, якщо вік перевищує 4 роки TA+ Повторні та / або важкі інфекції TA+ Нормальний або підвищений CD4, CD19 та CD56 TA+ Нормальна експресія класу HLA-класу 1 TA+ Інші основні причини лімфопенії виключено	
Chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) Хронічний кандидоз слизових та шкіри	9.	607358	ORPHA: 1334	1F62.14	D89.9	Шукати: - хронічна, стійка або рецидивуюча неінвазивна слизово-шкірна Кандидозна або дерматофітна інфекція (оральний, стравохідний (труднощі ковтання, рак стравоходу) геніталій, шкіри, нігтів) - підтвердити культурою - нші інфекції: - шкіра (фурункули, абсцеси, екзема, розацеа) - легені (інфекції грудної клітини, бронхоектатична хвороба) - очі (блефарит, кон'юнктивіт) - аутоімунітет: гіпотиреоз, вітіліго, облісіння, аутоімунний гепатит - васкулопатія (внутрішньочерепна аневризма, аномалії мозкових судин) - сімейний анамнез / ранній вік початку Виключити вторинні причини: - схильні умови: ВІЛ, діабет, дефіцит заліза, нейтропенія, протези - попереднє лікування: антибіотики, імуносупресивна терапія, інгаляційні стероїди, ІПП - виключити ізольований рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз (RVVC) [Коментар: Інформативні тести (за наявності): i. Клітини Th-17 & Th-22 ii. Низька кількість CD4 та В-клітин (комбінована імунна недостатність) iii. З низьким вмістом заліза]	
Complement component 1q deficiency (C1q deficiency) Дефіцит компонента 1q комплемента (C1q дефіцит) 613652	8.	120550, 120570, 120575	ORPHA: 169147	4A00.10	D84.1	Принаймні одне з наступного - Підвищена сприйнятливість до інфекцій з інкапсульованими організмами - СЧВ-подібний синдром - Сімейний анамнез симптоматичного C1q дефіциту TA+ Активність CH50 / CH100 менше 10% від контрольного значення при нормальній активності AP50 / AP100	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Complement component 1r deficiency (C1r deficiency) Дефіцит компонента 1r комплемента (C1r дефіцит) 216950	8.	613785	ORPHA: 169147	4A00.10	D84.1	Принаймні одне з наступного - Підвищена сприйнятливість до інфекцій з інкапсульованими організмами - СЧВ-подібний синдром - Фенотип синдрому Елера-Данлоса - Сімейний анамнез симптоматичного C1r дефіциту ТА+ Активність CH50 / CH100 менше 10% від контрольного значення при нормальній активності AP50 / AP100	
Complement component 1s deficiency (C1s deficiency) Дефіцит компонента 1s комплемента (C1s дефіцит) 613783	8.	120580	ORPHA: 169147	4A00.10	D84.1	Принаймні одне з наступного - Підвищена сприйнятливість до інфекцій з інкапсульованими організмами - СЧВ-подібний синдром - Множинні аутоімунні захворювання - Фенотип синдрому Елера Данлоса - Сімейний анамнез симптоматичного C1s дефіциту ТА+ Активність CH50 / CH100 менше 10% від контрольного значення при нормальній активності AP50 / AP100	
Complement component 2 deficiency Дефіцит компонента 2 комплементу 217000	8.	613927	ORPHA: 169147	4A00.10	D84.1	Принаймні одне з наступного: - Підвищена сприйнятливість до інфекцій (повторний піогенний) - Дискоїдний вовчак (Discoid lupus) - СЧВ - Сімейний анамнез симптоматичного C2 Дефіциту ТА+ CH50 або CH100 активність менше 10% від контрольного рівня ТА+ Відсутній C2 при нормальних рівнях C3 і C4	
Complement component 3 deficiency (C3) Дефіцит компонента 3 комплементу (C3) 613779	8.	120700	ORPHA: 280133	4A00.10	D84.1	Принаймні одне з наступного: - Підвищена сприйнятливість до інфекцій (Neisseria або стрептококова) - Гломерулонефрит - Сімейний анамнез симптоматичного C3 дефіциту ТА+ CH50 / CH100 та AP50 / AP100 менше 10% контрольної діяльності ТА+ Відсутній імунохімічний C3 при нормальному рівні Факторів H і I	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Complement component 4 deficiency (C4A, C4B) Дефіцит компонента 4 комплементу (C4A, C4B) 614380, 614379	8.	120810, 120820	ORPHA: 169147	4A00.10	D84.1	Принаймні одне з наступного: - Підвищена сприйнятливість до інфекцій (Neisseria) - Сімейна історія рецидивів- хвороби, що викликано Neisseria TA+ CH50 (або CH100) і AP50 (або AP100) активність менше 5% контрольної активності TA+ Низький імунохімічний білок C4 або знижена бактерицидна активність	
Complement component 5 deficiency Дефіцит компонента 5 комплементу 609536	8.	120900	ORPHA: 169150	4A00.11	D84.1	Принаймні одне з наступного: - Підвищена сприйнятливість до інфекцій (Neisseria) - Сімейна історія рецидивів - хвороби, що викликано Neisseria TA+ CH50 (або CH100) і AP50 (або AP100) активність менше 5% контрольної активності TA+ Низький імунохімічний білок C5 або знижена бактерицидна активність	
Complement component 6 deficiency Дефіцит компонента 6 комплементу 612446	8.	217050	ORPHA: 169150	4A00.11	D84.1	Принаймні одне з наступного: - Підвищена сприйнятливість до інфекцій (Neisseria) - Сімейна історія рецидивів - хвороби, що викликано Neisseria TA+ CH50 (або CH100) і AP50 (або AP100) активність менше 5% контрольної активності TA+ Низький імунохімічний білок C6 або знижена бактерицидна активність	
Complement component 7 deficiency Дефіцит компонента 7 комплементу 610102	8.	217070	ORPHA: 169150	4A00.11	D84.1	Принаймні одне з наступного: - Підвищена сприйнятливість до інфекцій (Neisseria) - Сімейна історія рецидивів - хвороби, що викликано Neisseria TA+ CH50 (або CH100) і AP50 (або AP100) активність менше 5% контрольної активності TA+ Низький імунохімічний білок C7 або знижена бактерицидна активність	
Complement component 8 deficiency (C8A, C8B, C8G) Дефіцит компонента 8 комплементу (C8A, C8B, C8G) 613790, 613789	8.	120950, 120960, 120930	ORPHA: 169150	4A00.11	D84.1	Принаймні одне з наступного: - Підвищена сприйнятливість до інфекцій (Neisseria) - Сімейна історія рецидивів - хвороби, що викликано Neisseria TA+ CH50 (або CH100) і AP50 (або AP100) активність менше 5% контрольної активності TA+ Низький імунохімічний білок C8 або знижена бактерицидна активність	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Complement component 9 deficiency Дефіцит компонента 9 комплементу 613825	8.	120940	ORPHA: 169150	4A00.11	D84.1	Принаймні одне з наступного: - Підвищена сприйнятливість до інфекцій (Neisseria) - Сімейна історія рецидивів - хвороби, що викликано Neisseria TA+ CH50 (або CH100) і AP50 (або AP100) активність менше 5% контрольної активності TA+ Низький імунохімічний білок C9 або знижена бактерицидна активність	
CSR defects and HIGM syndrome CSR дефект и HIGM синдром Дефіцит переключення класів Ig та синдром гипер-IgM 608106, 605258, 608184	3.	600678, 191525, 605257		4A01.05	D80.5	Принаймні одне з наступного: - підвищена сприйнятливість до інфекцій (періодичні та / або умовно-патогенні, включаючи криптоспоридії) - порушення імунної регуляції (аутоімунітет, лімфопроліферація, склерозування, холангіт) - цитопенія (нейтропенія або аутоімунна) - злоякісна пухлина (лімфома) - хворий член сім'ї TA+ помітне зниження IgG (виміряне принаймні двічі) TA+ нормальний або підвищений IgM (виміряний принаймні двічі) TA+ визначені причини гіпогаммаглобулінемії виключено TA+ відсутні дані про глибокий Т-клітинний дефіцит, визначений як 2/3 від наступних: <u>Кількість CD4</u> / мікролітр: 0-6 місяців <1000, 6 місяців-1 рік <800, 1-2 роки <500, 2-6 років <300, 6-12 років <250, > 12 років <200 <u>% наївного CD4</u>: 0-2у <30%, 2-6у <25%, 6-16 років <20%, > 16 років 10% - Проліферація Т-клітин відсутня TA+ жодних доказів атаксії телеангіктазії (cafe-au lait spots (пляма цвета кофе с молоком), атаксія, телеангіктазії, піднятий AFP альфа-фетопротейн)	
Chediak Higashi syndrome (CHS) Синдром Чедіака-Хірасі 214500	4.	606897	ORPHA: 167	4A01.20	E70.330 D76.1	Принаймні одне з: - повторні бактеріальні інфекції - епізод гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (ГЛГ) - Нейтропенія - знижений рівень лімфоцитів, дегрануляція / цитотоксичність - хворий член сім'ї TA+ одне з: - Типові порушення волосяного стрижня - Наявність внутрішньоцитоплазматичної типової гігантські гранули на мазку крові або мазку з кісткового мозку	Імунодефіцит з частковим альбінізмом

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Chronic granulomatous disease (CGD) Хронічна гранулематозна хвороба (ХГХ) 306400, 233700, 233690, 233710, 613960	5.	300481, 608508, 608512, 608515, 601488	ORPHA: 379	4A00.0Y	D71	Принаймні одне з наступного: - глибоко залягає інфекція через бактерії та / або грибки (абсцеси, остеомієліт, лімфаденіт) - рецидивуюча пневмонія - лімфаденопатія та / або гепатомегалія та / або спленомегалія - обтураційні / дифузні гранульоми (шлунково-кишковий або сечостатеви тракт) - хронічні запальні прояви (коліт, абсцес печінки та формування свища) - нездатність гарно почувати - хворий член сім'ї ТА+ відсутній/ суттєво зменшений дихальний вибух (NBT або DHR, виміряні принаймні двічі)	
Clericuzio-type poikiloderma with neutropenia syndrome Пойкілодермія тип Clericuzio з синдромом нейтропенії 604173	5.	613276	ORPHA: 221046	4B00.00	D70.0	Хронічна нейтропенія, ТА+ Пойкілодерма, ТА+ Періодичні інфекції, ТА+ Пахіоніхія, АБО Пальмо-підшовний гіперкератоз	
COHEN syndrome COHEN синдром 216550	5.	607817	ORPHA: 193	4B00.00	D70.0	Хронічна нейтропенія. ТА+ принаймні 2 з наступного: - інтелектуальна недостатність (ІН), - мікроцефалія, - лицьовий дисморфізм, - стрункі кінцівки, - ожиріння, - прогресуюча хоріоретинальна дистрофія	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Combined immunodeficiency (CID) Комбінований імунodefіцит (КІД) 616433, 615607, 615897, 312863, 615468, 614172, 616098, 616740, 618131, 233600	1.	603122, 300386, 109535, 186740, 186910, 176947, 170260, 170261, 601962, 109700, 600005, 603200, 601863, 601861, 602037, 604655, 604758, 300715, 153390, 604011, 611432, 604965, 309845, 186880, 606558, 600315, 602354, 607210, 603517, 603258, 190010, 605383, 604860, 308380	ORPHA: 169082 ORPHA: 169090 ORPHA: 217390 ORPHA: 505227 ORPHA: 357329 ORPHA: 445018 ORPHA: 397964 ORPHA: 504530 ORPHA: 317428 ORPHA: 431149 ORPHA: 317430 ORPHA: 314689 ORPHA: 476113 ORPHA: 911 ORPHA: 231154	4A01	D81	Принаймні одне з: • принаймні одна важка інфекція (вимагає госпіталізації) • один прояв порушення регуляції імунітету (аутоімунітет, синдром запаленого кишківника, важка екзема, лімфопроліферація, гранульома) • злоякісність • хворий член сім'ї ТА+ виконано 2 з 4 критеріїв Т-клітин: • зменшені Т-клітини CD3, CD4 або CD8 (з використанням референтних значень, пов'язаних з віком) • зменшені наївні Т-клітини CD4 та / або CD8 • підвищений вміст g/d-T-клітин • зменшена проліферація до мітогену або стимуляція TCR ТА+ ВІЛ виключено ТА+ виключення клінічного діагнозу пов'язані з ІД (наприклад, визначені синдромні захворювання, ДКС, АТ, СНН)	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Common variable immunodeficiency disorders (CVID) Загальні варіабельні імунodefіцити (ЗВІД) 607594, 240500, 613493, 613494, 613495, 613496, 614699, 614700, 615577, 615767, 616576, 616873, 617765	3.	604558, 604907, 107265, 606269, 112210, 186845, 120650, 606453, 164012, 605384, 164011, 603023, 615332	ORPHA: 1572	4A01.01	D83.9	Принаймні одне з наступного: • підвищена сприйнятливості до інфекції • аутоімунні прояви • гранулематозна хвороба • незрозуміла поліклональна лімфопроліферація • уражений член сім'ї (дефіцит антитіл) TA+ помітне зниження IgG та помітне зниження IgA з низьким рівнем або без IgM (вимірюється принаймні двічі; <2SD від нормальний рівень для їх віку); TA+ принаймні одне з наступного: • погана реакція антитіл на вакцини (та / або відсутні ізогемаглютиніни); тобто відсутність захисних рівнів незважаючи на вакцинацію там, де це визначено • В-клітини пам'яті з низьким переключенням (<70% від вікового нормального значення) TA+ вторинні причини Гіпогаммаглобулінемія виключено (наприклад, інфекція, втрата білка, ліки, злоякісні утворення) TA+діагноз встановлюється після 4-го року життя (але симптоми можуть бути присутні раніше) TA+ відсутні дані про глибокі Т-клітинний дефіцит, визначений як 2 з наступні (у = роки життя): • Кількість CD4 / мікролітр: 2-6р <300, 6-12 років <250, > 12 років <200 • % наївних CD4: 2-6у <25%, 6-16у <20%, > 16у <10% • Проліферація Т-клітин відсутня	Для пацієнтів <4 років або пацієнтів з неповними критеріями - розглянути "Некласифікований дефіцит антитіл". Для пацієнтів з доказами глибокого дефіциту клітин, розглянути «Комбіновані Імунodefіцити»
Congenital neutropenia Вроджена нейтропенія 202700, 613107, 610738, 612541, 615285, 616022, 617014, 300392	5.	130130, 600871, 605998, 611045, 610035, 602671, 300392, 610389, 604592, 138971, 146928, 616012	ORPHA: 486 ORPHA: 439849 ORPHA: 420702 ORPHA: 420699 ORPHA: 331176 ORPHA: 423384 ORPHA: 99749 ORPHA: 42738 O 86788	4B00.00	D70.0	Нейтропенія нижче 0,5 г / л, виміряна принаймні 3 рази АБО Нейтропенія нижче 1 г / л, виміряна принаймні 3 рази принаймні з одним із наступним: • глибоко розташована інфекція через бактерії та / або гриби • рецидивуюча пневмонія • щічні та / або генітальні афтозні ураження або виразки • омфаліт • хворий член сім'ї TA+ виключення вторинних причин нейтропенії	Для інших пацієнтів з хронічною нейтропенією розглядають – «Некласифіковані фагоцитарні розлади».

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Cyclic neutropenia Циклічна нейтропенія 162800	5.	130130	ORPHA: 2686	4B00.00	D70.0	Циклічні коливання абсолютної кількості нейтрофілів (кожні 16 - 28 днів) Під час цих нейтропенічних епізодів, симптоми є принаймні одним із наступних : - Підвищена сприйнятливість до інфекцій - Ротові афти - Епізоди болю в животі	
Defects of TLR/NFkappa-B signaling Дефект TLR/NFkappa-B сигналінга 610799, 607676, 300640, 300584, 300636, 300301, 618204, 615592, 612132	6. АБО категорії 2, 3, 7.	602170, 606883, 300248, 603258, 164008, 603029, 608204, 601896, 604834	ORPHA: 70592 ORPHA: 69088 ORPHA: 98813	4A01.1Y 4A01.06	D81.9 D83.9	Повторні та / або важкі інфекції TA+ принаймні 2 із наведеного нижче: - нормальна відповідь Т- і В-клітин - легка запальна реакція - дефіцит продукції антитіл до полісахаридних антигенів - ангідротична ектодермальна дисплазія особливості у деяких пацієнтів	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Defects with susceptibility to mycobacterial infection (MSMD) Дефекти, що сприйняють розвитку мікобактеріальної інфекції 614891, 614890, 209950, 615978, 614889, 614892 613796, 300645, 614893, 611521, 616126, 616622	6.	601604, 161561, 107470, 147569, 600555, 300481, 601565, 176941, 147571, 602943, 147795,	ORPHA:7 48 ORPHA:3 19552 ORPHA:3 19558 ORPHA:3 19569 ORPHA:9 9898 ORPHA:3 19581 ORPHA:3 19574 ORPHA:3 19547 ORPHA:3 19595 ORPHA:3 19605 ORPHA:3 19623 ORPHA:3 19600 ORPHA:3 19563 ORPHA:4 77857 ORPHA:3 19543 ORPHA:3 19589 ORPHA:3 19535 ORPHA:3 19539 ORPHA:3 19612	4A00.Y	D72	Інфекції, спричинені слабо вірулентними мікобактеріями, такі як вакцини БЦЖ та екологічні мікобактерії, туберкульоз, сальмонельоз, кандидоз, ін. внутрішньоклітинні бактерії, гриби або паразити, TA+ Змінені опосередковані IFN-γ тести імунітету або Змінені опосередковані IL-12 тести імунітету TA+ відсутність антитіл до IFN-γ	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Deficiency of specific IgG (Specific antibody deficiency - SPAD) Дефіцит специфічного IgG (Специфічний дефіцит антитіл)	3.	102582	ORPHA: 169443	4A01.02	D80.6	Інфекції (періодичні або важкі бактеріальні) TA+ нормальний рівень в сироватці / плазмі підкласів IgG A та M та IgG TA+ Глибока зміна продукції антитіл у відповідь на S. pneumoniae (або ін. полісахаридна вакцина) або після задокументованої інвазивної інфекції або після тесту імунізації. TA+ Виключення дефекту Т-клітин	«Некласифікована недостатність антитіл»
DiGeorge syndrome Синдром Диджорджи 188400	2.	602054, 602269, 138720, 116790, 600237, 601754	ORPHA: 567	4A01.1Y	D82.1	<u>Документована мікрорецезія 22q11 або 10p</u> TA+ ознаки імунodefіциту, тобто інфекції (рецидивуючі або важкі бактеріальні) та / або порушення імунної регуляції	
Dyskeratosis congenital Дискератоз вроджений 305000, 127550, 613989, 613990, 615190, 616553, 613987, 224230, 613988, 616353	2.	300126, 612661, 604319, 187270, 602322, 608833, 604212, 606471, 606470, 609377	ORPHA: 1775	4A0Y	D61.89	Принаймні два з наступного: • Аномалії пігментації шкіри • дистрофія нігтів • Лейкоплакія слизової • Недостатність кісткового мозку TA+ дуже короткі теломери	
Early-onset inflammatory bowel disease Ранні запальні захворювання кишечника 615767, 613148, 612567	Категорія 1, 4, 7.	605384, 124092, 146933, 123889	ORPHA: 477661 ORPHA: 238569			Гістологічно доведена запальна захворювання кишечника (ЗЗК), діагностована з початком в дитячому віці. Наступна диференціація - вік початку (Uhlir et al Gastroenterologie 2014, PMID 25058236): - ЗЗК у немовляти: початок <0-2 років - ЗЗК у новонароджених: початок <28 днів TA+ виключення інфекційної причини (бактеріальної, вірусної, паразитичної) TA+ принаймні одне з наступного: • Неможливість достатнього гармонійного розвитку для • Збільшення значення кальпротектину в стулі	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Early-onset multiorgan autoimmune disease Ранні поліорганні аутоімунні захворювання 615952, 617006, 613385	Категорії 1, 4, 7.	102582, 176947, 606409	ORPHA: 438159 ORPHA: 228426			Ця хвороба характеризується різноманітними симптомами . Прояви можуть бути "ALPS-подібними" або "IPEX-подібними". Принаймні: Початок щонайменше 2 окремих аутоімунних захворювань <18 років (такі як: аутоімунні цитопенії, IDDM, аутоімунні тиреоїдит або аутоімунне захворювання специфічного органу, включаючи легені, шлунково-кишковий, печінку та / або іншу ендокринну дисфункцію) TA+ принаймні одне з наступного: - Лімфаденопатія > 6 місяців через > 1 регіону - Гепатоспленомегалія - Повторні вірусні інфекції /такі активації, як молюски та зостерні реактивації - Особливості шкіри (екзема або васкулопатія) - Аутоімунний артрит	
Epidermodysplasia verruciformis Епідермодисплазія verruciformis 226400, 618231, 305350	6.	605828, 605829, 162643	ORPHA: 302	4A00.Y	D89.9	Великі плоскі бородавчасті папули , зазвичай на кінцівках, тулубі або шиї TA+ принаймні одне з наступного: - піднижчя різнокольорових плям шкіри - розвиток шкірної карциноми	
Factor B Deficiency Дефіцит фактору В 615561	8.	138470		4A00.12	D84.1	Принаймні одне з наступного: - Підвищена сприйнятливості до інфекцій (рецидивної піогенної, в тому числі Neisseria) - Сімейний анамнез симптоматичного Дефіциту фактора В TA+ Активність AP50 / AP100 менше 10% від контрольного значення при нормальній активності CH50 / CH100 Або Відсутність активності фактора В у сироватці крові (функціональна або імунохімічна оцінка)	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Factor D deficiency Дефіцит фактору D 613912	8.	134350	ORPHA: 169467	4A00.13	D84.1	Принаймні одне з наступного: - Підвищена сприйнятливість до інфекцій (рецидивної піогенної, в тому числі Neisseria) - Сімейний анамнез симптоматичного Дефіциту фактора D ТА+ Активність AP50 / AP100 менше 10% від контрольного значення при нормальній активності CH50 / CH100 Або Відсутність активності фактора D у сироватці крові (функціональна або імунохімічна оцінка)	
Factor H Deficiency Дефіцит фактору H 609814	8.	134370	ORPHA: 200421	4A00.1Y	D84.1	Принаймні одне з наступного: - Підвищена сприйнятливість до інфекцій (рецидивної піогенної, в тому числі Neisseria) - Сімейний анамнез симптоматичного Дефіциту фактора H (рецесивний або домінантний) - Прееклампсія ТА+ Знижений рівень C3 у сироватці крові (через спонтанну активацію) ТА/ АБО Знижені AP50 / AP100 та CH50 / CH100 через зниження рівня C3 у сироватці крові Або Відсутній фактор H (імунохімічна оцінка)	
Factor H Related Protein Deficiency Дефіцит білка, пов'язаний із фактором H 235400, 614809	8.	134371, 600889, 605336, 605337, 608593		4A00.1Y	D84.1	Принаймні одне з наступного: - Підвищена сприйнятливість до інфекцій (рецидивної піогенної, в тому числі Neisseria) - Сімейний анамнез симптоматичного Дефіциту фактора H (рецесивний або домінантний) ТА / АБО Звичайні AP50 / AP100 та CH50 / CH100 ТА+ Антитіла до фактора H	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Factor I Deficiency Дефіцит фактору I 610984	8.	217030	ORPHA: 200418	4A00.1Y	D84.1	Принаймні одне з наступного: - Підвищена сприйнятливість до інфекцій (рецидивної піогенної, в тому числі Neisseria) - Сімейний анамнез симптоматичного Дефіциту фактора I (рецесивний або домінантний) - Прееклампсія TA+ Знижений рівень C3 у сироватці крові (через спонтанну активацію) ТА / АБО Знижені AP50 / AP100 та CH50 / CH100 через зниження рівня C3 у сироватці крові АБО Відсутній фактор I (імунохімічна оцінка)	
Ficolin 3 Deficiency (FC3RN) Дефіцит фіколіну 3 (FC3RN) 613860	8.	604973	ORPHA: 331190	4A00.1Y	D84.1	Принаймні одне з наступного: - Підвищена схильність до інфекцій - Гломерулонефрит - Множинні абсцеси TA+ Відсутній активація залежного від фіколіну комплекта ТА / АБО Відсутній FC3RN	
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndromes (FHLH) Синдром Сімейного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу 267700, 603553, 608898, 603552, 613101	8.	170280, 608897, 605014, 601717, 610884,	ORPHA: 540	4A01.23	D76.1	Принаймні одне з наступного: - принаймні 1 епізод HLH (принаймні 5/8 критеріїв, визначених Histiocyte Society) - хворий член сім'ї TA+ принаймні одне з наступного: - рецидивуюче захворювання (> 4 тижні після початку лікування першого епізоду) - стійке захворювання (відсутність можливості досягнення повної ремісії) - частковий альбінізм - відсутня або суттєво зменшена експресія перфорину (проточна цитометрія) - принаймні один аналіз з відсутньою дегрануляцією (NK або CTL) або два аналізи зі зниженою дегрануляцією - принаймні 2 аналізи з відсутністю NK-клітинної цитотоксичності	Для пацієнтів з неповними критеріями розглянути Некласифіковані розлади порушення імунної регуляції.

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
FOXP3 deficiency (IPEX) FOXP3 дефіцит (IPEX) 304790	4.	300292	ORPHA: 37042	4A01.21.	D82.9	Принаймні одне з - Важка та затяжна ентеропатія з атрофією ворсинок у немовляти чоловічої статі - Важка, часто множинна ендокринопатія ТА+ Виключення гіпогаммаглобулінемії ТА+ принаймні одне з наступного: - Низьке або відсутнє вираження Foxp3 (CD4 + CD25 + аналіз потоку) - Відсутність явного дефекту Т-клітин (проліферація нормальна) - Підвищений рівень IgA та IgE - Нормальна експресія CD25	Комбіновані імунodefіцити
Glycogen storage disease type 1b (GS1b) Хвороба накопичення глікогену типу 1b (GS1b) 232220	5.	602671	ORPHA: 79259	4B00.00	D70.0	Рецидивуючі інфекції ТА+ непереносимість голодування ТА+ гіпоглікемічні напади ТА+ Гіперлактацидемія ТА+ накопичення глікогену в печінці ТА+ коліт, що імітує хворобу Крона ТА+ одне з: - зміни функції нейтрофілів - нейтропенія	
Griscelli syndrome type 2 Синдром Гризеллі 2 типу 607624	4.	603868	ORPHA: 79477	4A01.20	D76.1	Принаймні одне з наступного: - епізод гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (ГЛГ) - зменшена дегрануляція / цитотоксичність лімфоцитів - хворий член сім'ї ТА+ Типові аномалії стрижня волосся ТА+ Відсутність гігантських гранул на мазку крові	Імунodefіцит з частковим альбінізмом
Hereditary Angioedema (C1inh) Спадковий набряк Квінке 106100, 610618	8.	606860, 610619	ORPHA: 100050 ORPHA: 100051 ORPHA: 91378	4A00.14	D84.1	Принаймні одне з наступного: - Повторний набряк Квінке без кропив'янки - періодичні болі в животі та блювота - Набряк гортані - Сімейний анамнез набряку Квінке ТА+ Низький рівень доповнення C4 (<2 середнього значення середнього значення) між або під час нападів ангіоневротичного набряку ТА+ Відсутній білок C1 естерази (тип 1 НАЕ) або відсутня функція інгібітора естерази C1 (тип 2 НАЕ) ТА+ Нормальний рівень C1q	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Herpetic encephalitis (HSE) етичний енцефаліт 613002, 610551, 614849, 614850, 617900, 616532, 608033	6.	603029, 608204, 601896, 607601, 604834, 603734, 601181, 600650	ORPHA: 1930	1F40.21	D89.9	Енцефаліт , що викликано спорадичним вірусом простого герпесу 1 типу (ВПГ-2 типу виключений) у здорової інакше особи, широкий спектр клінічних особливостей: некроз мозкової тканини (переднього мозку в 95%, стовбура мозку в 5%), лихоманка, зміна поведінки та порушення свідомості, з даними про зображення мозку припускаючи ураження мозку, є принаймні один з чотирьох наступних вірусологічних критеріїв: 1) ПЛР HSV-1 позитивний в лікворі, АБО 2) антиген HSV-1 позитивний в лікворі АБО, 3) анти-ВПГ-1 антитіла в лікворі, АБО 4) сероконверсія анти-HSV-1 антитіл в крові.	
Hermansky Pudlak syndrome (type 2) Синдром Германського-Пудлака (тип 2) 608233	4.	603401	ORPHA: 183678	4A01.20	D76.1	Очно-шкірний альбінізм ТА+ Хронічна нейтропенія ТА+ принаймні одне з наступного: • геморагічний діатез • рецидивуючі інфекції • гемо фагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ) ТА+ дефектна цитотоксичність, спричинена порушенням дегрануляції	
HLA class I deficiency HLA I класа дефіцит 604571	1.	170260, 170261, 601962, 109700	ORPHA: 34592	4A01.11.	D81.6	Принаймні одне з наступного: • Схильність до періодичних та / або опортуністичні інфекцій • Гранулематозні ураження шкіри ТА+ принаймні одне з наступного: • Схильність до періодичних та / або опортуністичні інфекції • Некротизуючі гранулематозні ураження шкіри • Низький рівень Т-CD8 або лімфопенія • Відсутність продукції антитіл у відповідь на антигени • Відсутність проліферації Т-клітин у відповідь на антигени ТА+ Знижена або відсутність HLA A, B, C, що експресуються на поверхні звичайних та активованих РНК/цитокіном Т-клітин.	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
HLA class II deficiency (MHC2) HLA II класа дефіцит 209920	1.	600005, 603200, 601863, 601861	ORPHA: 572	4A01.12.	D81.7	Одне з наступного: • періодичні та / або умовно-патогенні інфекції • Аутоімунітет TA+ одне з наступного: • Гіпогаммаглобулінемія • Лімфопенія • Низький рівень Т-CD4 • відсутність продукції Ab у відповідь до антигенів або відсутності проліферації Т-клітин у відповідь на антигени TA+ Зменшена або відсутня експресія HLA DR на поверхні В-клітин та / або моноцитів	Комбіновані імунodefіцити
HoeraalHreidarsson syndrome Синдром Хойераала-Хрейдарссона 305000	2.	300126, 609377, 604212, 608833, 187270, 604319	ORPHA: 3322	4A0Y	D61.89	Принаймні чотири з таких критеріїв: • Мікроцефалія та / або нейрокогнітивні розлади • Гіпоплазія мозочка • Недостатність кісткового мозку • Імунна недостатність, включаючи В-клітини лімфопенії • Важка ентеропатія • Значне зниження зросту (понад 2 σ) Це може бути підтверджено обов'язковим аналізом довжини теломер (зазвичай дуже короткі)	
Hyper IgE syndrome (HIES) Гипер IgE синдром 147060, 243700, 611521	2.	102582, 611432, 176941	ORPHA: 2314 ORPHA: 331223	4A01.34	D82.4	IgE > в 10 разів перевищує вікову норму TA+ патологічна сприйнятливість до інфекцій TA+ відсутні дані про дефіцит Т-клітин (низька кількість Т-клітин, низькі наївні Т-клітини, зменшення розповсюдження) TA+ відсутні дані про дефіцит В-клітин (низький рівень В-клітин, гіпогаммаглобулінемія)	Для пацієнтів з доказаним дефіцитом Т-клітин : «Комбіновані ІД» Для пацієнтів з доказаним дефіцитом В-клітин: «Некласифікований дефіцит антитіл». Для інших пацієнтів: «Некласифікований імунodefіцит»
IgA with IgG subclass deficiency Дефіцит підкласу IgA з IgG	3.			4A01.04	D80.8	Інфекції (періодичні або важкі бактеріальні) TA+ Відсутній IgA в сироватці / плазмі крові (з нормальним / низьким рівнем IgG та IgM) TA+ Низькі рівні в одному або декількох підкласах IgG (задокументовано двічі) TA+ нормальна відповідь антитіл IgG на деякі щеплення TA+ виключення дефекту Т-клітин	Некласифікований дефіцит антитіл

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Immunodeficiency centromeric instability facial anomalies syndrome (ICF) Імунодефіцит з центромірною нестабільністю та аномаліями обличчя 242860, 614069, 616910, 616911	2.	602900, 614064, 609937, 603946	ORPHA: 2268	4A01.31	D81.9	Імунодефіцит (перемінна гіпогаммаглобулінемія, мінливе зниження Т-, В- та НК-клітин, бактеріальні та умовно-патогенні інфекції) TA+ - Голова: мікроцефалія, гіпертелоризм, епікантові складки, плоске обличчя, мікрогнатія, макроглосія, випинання язика, невеликий кирпатий ніс - Цитогенетика: Центромерна нестабільність хромосом 1, 9 і 16 з підвищеною соматичною рекомбінацією і формуванням разгалуженої /радіальної конфігурації TA+ принаймні два з наступного - Невисокий зріст - Неврологія: варіабельна психічна відсталість - мальабсорбція, діарея - гайморит, верхній і нижній - інфекції дихальних шляхів	
IPEX-like disease IPEX-подібне захворювання 614162	4.	600555	ORPHA: 391487	4A01.21.	D82.9	Принаймні одне з - Тяжка та затяжна ентеропатія з атрофією ворсинок у немовлят чоловічої статі - Тяжка, часто множинна, ендокринопатія TA+ Виключення гіпогаммаглобулінемії TA+ принаймні одне з наступного: - Нормальна експресія Foxp3 на CD4+CD25+ (методом проточної цитометрії) - Відсутність явного дефекту Т-клітин (нормальна проліферація) - Підвищений рівень IgA та IgE	Комбінований імунодефіцит
isolated IgG subclass deficiency Ізольований дефіцит підкласу IgG	3.	147110	ORPHA: 183675	4A01.06	D80.3	Інфекції (рецидивуючі або важкі бактеріальні) TA+ нормальний рівень IgG, А та М у сироватці / плазмі крові TA+ Низькі рівні в одному або декількох підкласах IgG (задокументовано двічі) TA+ Нормальна відповідь антитіл IgG на деякі щеплення TA+ Виключення дефекту Т-клітин	Некласифікований дефіцит антитіл
Isolated congenital asplenia Ізольована вроджена аспленія 271400	6.	150370, 141250	ORPHA: 101351	4A00.Y	D89.9	Аспленія або гіпоспленія TA+ наявність тіл Хауелл-Джолі (Howell-Jolly) в мазках крові TA+ рентгенологічні дані, що підтверджують аспленію (УЗД, КТ, скінтиграфія) TA+ виключення будь-якого надмірного розвитку такий дефект, як гетеротаксія (декстрокардія, situs inversus, інше ...) або інші вади серця і великі вади судин	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Mannose-binding lectin deficiency (MBL) Дефіцит маннозо-зв'язуючого лектина (MBL) 614372	6.	154545		-	-	Інфекції (важкі, рецидивуючі, бактеріальні) ТА+ одне з наступного: <u>Лектин, що зв'язує маннозу</u> <75 мкг / л: корелює з гомозиготними варіантами алелей та нефункціональним MBL, який асоціюється з найбільшим ризиком розвитку інфекцій. АБО 75 - 399,9 мкг / л: корелює з функціональним дефіцитом MBL, пов'язаний із збільшенням ризику інфекцій. АБО 400 - 1300 мкг / л: корелює з гетерозиготним варіантом алелей, може проявлятися легкий дефіцит, пов'язаний з деяким підвищенням ризику інфекцій. Примітка: пацієнтів слід класифікувати як гомозиготний, функціональний або гетерозиготний дефіцит відповідно.	
Membrane CoFactor Protein (CD46) Deficiency Дефіцит мембранного білка CoFactor (CD46)	8.	120920		4A00.1Y	D84.1	Принаймні одне з наступного: - Підвищена схильність до інфекцій - Гломерулонефрит - Періодичні піогенні інфекції - Прееклампсія ТА+ Активність AP50 / AP100 менше 10% від контрольного значення при нормальній активності CH50 / CH100 ТА+/ АБО Докази відсутності зв'язування C3b (за допомогою конкурентного імунологічного аналізу) або імунологічного аналізу конкурентного зв'язування антитів	
MonoMAC (WILD) MonoMAC (WILD) MonoMAC-синдром 614172	5.	137295	ORPHA: 22843	4A0Y	D72.818	Принаймні одне з наступного: - дисеміновані не туберкульозні мікобактеріальні інфекції - умовно-патогенні грибкові та вірусні інфекції - сімейний мієлодиспластичний синдром /гострий мієлолейкоз - легеневий альвеолярний протеїноз - вузлувата еритема - лімфедема - дисеміновані бородавки - аногенітальна дисплазія ТА+ Моноцитопенія, зниження вмісту дендритних клітин, В і NK лімфоцити, лімфопенія ТА+ Гіпоцелюлярність кісткового мозку, фіброз та багатолінійна дисплазія	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Netherton syndrome Синдром Нетертона 256500	2.	605010	ORPHA: 634	4A01.34	D82.4	Принаймні два з наступного: - генералізований іхтіоз (еритродермія, покрита дрібними лусочками) з початком в віці <2 місяці - коротке волосся внаслідок обламування стрижня дистально, специфічна аномалія стрижня волосся називається trichorrhexis invaginata або "бамбукове волосся" - атопічні прояви, в тому числі харчова алергія або підвищений рівень IgE у сироватки крові TA+ принаймні одне з наступного: - нездатність розвитку в перші роки життя - рецидивуючі інфекції (шкірні та інші) - періодична діарея	
Nijmegen breakage syndrome Синдром Неймеген 251260	2.	602667	ORPHA: 647	4A01.31	D81.9	Мікроцефалія TA+ зменшення кількості Т-клітин та / або підвищений % CD4 та CD8 клітин пам'яті та / або зниження функції Т-клітин TA+ принаймні два з наступного - Типовий вигляд обличчя - Змінна гіпогаммаглобулінемія, дисгаммаглобулінемія та / або зменшення В-клітин; умовно-патогенні та / або хронічні, рецидивуючі інфекції, переважно дихальних шляхів - Шкіра: плями кольору кава-з-молоком та / або гіпопігментовані ділянки та / або шкірні гранульоми - лімфома / лейкоз або інша злоякісна пухлина - Хромосомна нестабільність (особливо хромосоми 7 і 14); збільшена чутливість до іонізуючого випромінювання та алкілюючих агентів	
Omenn syndrome Синдром Оменна 603554	1, 2, 4	605988, 179615, 179616, 607210, 601837, 146661	ORPHA: 39041	4A01.10	D81.1	Дескваматійна еритродермія в перший рік життя TA+ одне з наступного: - лімфопроліферація - нездатність розвитку - хронічна діарея - рецидивуюча пневмонія TA+ еозинофілія або підвищений IgE TA+ дефіцит Т-клітин (зниження наївних клітин, знижена проліферація, олігоклональність) TA+ материнський енграфт (приживлення від матері) виключено TA+ ВІЛ виключено Зниження або відсутність В-клітин	Для інших пацієнтів з важкою еритродермією розглядайте: -SCID (ТКІД) -IPEX -Некласифіковані порушення імунної дисрегуляції -Некласифіковані дефекти вродженого імунітету.

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Papillon-Lefevre syndrome Синдром Папійона Лефевра 245000	5.	602365	ORPHA:678	4A0Y	D71	Пальмоплантарний гіперкератоз ТА+ важкий періодонтит з раннім початком, що вражає як молочні, так і постійні зуби ТА+ принаймні одне з наступного: • легка розумова відсталість • піогенні інфекції • гіпергідроз • внутрішньочерепні кальцинати • ненормальні тести функції нейтрофілів Диференціальна діагностика включає: алельні варіанти PLS, такі як синдром Хайма-Манка та препубертатний / агресивний пародонтоз. Інші захворювання з подібними дерматологічними ознаками включають локалізовану епідермолітичну долонеплантарну кератодермію, Хауеля-Еванса синдром, хвороба Грітера та кератозний пунктат. keratosis punctate	
Частковий альбінізм та імунodefіцит	4.			4A01.20	D76.1	Частковий око-шкірний альбінізм ТА+ принаймні одне з наступного: • повторні бактеріальні інфекції • епізод гемо фагоцитарного лімфогістіоцитоза (ГЛГ) • знижений рівень лімфоцитів, дегрануляція / цитотоксичність • хворий член сім'ї ТА+ Виключення синдрому Чедіака Хігасі, синдрому Грізеллі (тип 2) та синдрому Германського Пудлака (тип 2)	
Properdin P factor complement deficiency (PFC) Дефіцит пропердин Р фактора комплемента (PFC) 312060	8.	300383	ORPHA: 2966	4A00.1Y	D84.1	Принаймні одне з наступного; • Підвищена сприйнятливість до інфекцій (повторні піогенні, в тому числі Neisseria) • Сімейний анамнез (Х-пов'язане успадкування) ТА+ Активність AP50 / AP100 щонайменше 10% від контрольного значення при нормальному значенні активності CH50 / CH100 ТА+ Відсутні пропердин (тип I / II) або активність (тип III) у сироватці крові при функціональній або імунохімічній оцінці	
Schimke disease Хвороба Шимке 242900	2.	606622	ORPHA: 1830	4A01.32	D81.9	Переважаючі дефекти Т-клітин (знижена кількість та проліферація) ТА+ кісткова дисплазія (зазвичай метафізарна) ТА+ порушення функції нирок	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Seckel syndrome Синдром Секкеля 210600, 606744, 613676, 613529, 614728, 614851, 615807, 616777, 617253		606605, 601215, 601810, 604124, 613529, 609279, 605925, 605958, 614724, 608684, 617246	ORPHA: 808	4A01.32	D81.9	Низький зріст (відсталість до- та післяпологова), важка мікроцефалія ТА+ принаймні три з наступного: - Голова: коса пальцебральна щілина вниз, похилий лоб, асиметрія обличчя, виразний ключовидний ніс, вибіркова агенезія зубів - Гематологія: панцитопенія - Цитогенетика: висока частота сестринського хроматидного обміну - Неврологія: розумова відсталість, судоми та відхилення в структурі ЦНС - Скелет: клінодактилія п'ятого пальця, вивих стегна та променевої кістки, гіпоплазія проксимального відділу променевої кістки та проксимальної маломілкової кістки, 11 ребер, сколіоз	
Selective CD4 cell deficiency Селективний дефіцит CD4 клітин 615518		604011		4A01.1Y	-	CD4+ Т-клітин менше 350 / мкл (пацієнти віком старше 4 років) або менше 20% циркулюючих Т-лімфоцитів у будь-якому віці ТА+ дефіцит ОКТ4 ТА+ звичайний або підвищений рівень CD8, CD19 та CD56 ТА+ ВІЛ-негативний ТА+ інші основні причини лімфопенії виключені	
Selective IgA deficiency Селективний дефіцит IgA 137100, 609529	3.	604907		4A01.06	D80.2	Принаймні одне з наступного: - підвищена схильність до інфекції - аутоімунні прояви - хворий член сім'ї ТА+ діагноз після 4-го року життя ТА+ невизначуваний сироватковий IgA (при вимірюванні з нефелометрією менше 0,07 г / л), але нормальний IgG та IgM у сироватці крові (вимірюється принаймні двічі) ТА+ виключені вторинні причини гіпогаммаглобулінемії. ТА+ нормальна відповідь антитіл IgG на всі щеплення ТА+ виключення дефекту Т-клітин	Для пацієнтів з аномальними реакціями на вакцинацію, розглянути «дефіцит специфічного IgG (SPAD)». Для інших пацієнтів – «некласифікований дефіцит антитіл»
Selective IgM deficiency Селективний дефіцит IgM	3.		ORPHA: 331235	4A01.06	D80.4	Інфекції (інвазивні або рецидивуючі, зазвичай бактеріальні) ТА+ Низький рівень в сироватки / плазми IgM (з нормальними підкласами IgG та IgG та рівнем IgA у плазмі) ТА+ Нормальна відповідь антитіл IgG на всі щеплення ТА+ Виключення дефекту Т-клітин	«некласифікований дефіцит антитіл»

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Severe combined immunodeficiency (SCID) Тяжкий комбінований імунodefіцит (ТКІД) 300400, 600802, 608971, 102700, 601457, 602450, 611291, 615617, 615615, 615617, 617237	1.	308380, 600173, 146661, 151460, 186790, 186830, 186780, 605000, 602354, 179615, 179616, 605988, 611290, 601837, 103020, 608958, 600899, 600838, 176947, 607210	ORPHA: 276 ORPHA: 35078 ORPHA: 169160 ORPHA: 169157 ORPHA: 169154 ORPHA: 277 ORPHA: 331206 ORPHA: 275 ORPHA: 183660 ORPHA: 357237 ORPHA: 228003 ORPHA: 420573 ORPHA: 317425 ORPHA: 397787 ORPHA: 504523 ORPHA: 280142 ORPHA: 317416 ORPHA: 317419	4A01.10	D81.1	Принаймні одне з наступного: - інвазивна бактеріальна, вірусна або грибова / умовно-патогенна інфекція - стійка діарея та нездатність розвитку - хворий член сім'ї ТА+ прояв на першому році життя ТА+ ВІЛ виключено ТА+ виконано 2 з 4 критеріїв по Т-клітинам: - низькі або відсутні Т3-клітини CD3, CD4 або CD8 - зменшення наївних CD4 та / або CD8 Т-клітин - підвищений рівень g/d Т-клітин - зменшена або відсутність проліферації при стимуляції мітогеном або TCR	Для інших (наприклад, старших) пацієнтів з дефіцитом Т-клітин розглянути «комбіновані імунodefіцити»

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Shwachman-Diamond syndrome Синдром Швахмана-Даймонда 260400, 617941	5.	607444, 617048, 617538, 604857	ORPHA: 811	4B00.00	D71	Нейтропенія TA+ Екзокринна недостатність підшлункової залози TA+ принаймні одне з наступного: • збільшення метафізарних зон на променях кісток (рентген-дослідження) • когнітивна відсталість або проблеми з поведінкою	
Thymoma with immunodeficiency Тимома з імунodefіцитом			ORPHA: 169105	4A0Y	-	Наявність тимоми TA+ знижений рівень IgG у сироватці крові (<2 SD нижче середнього показника для віку)	
Transient hypogammaglobulinemia of infancy Транзиторна малюкова гіпогаммаглобулінемія	3.		ORPHA: 169139	4A01.03	D80.7	IgG нижче вікового нормального значення, виявленого в перші три роки життя (вимірюється принаймні двічі) TA+ визначені причини гіпогаммаглобулінемії виключені TA+ спонтанна роздільна здатність при бл. після 4-го дня народження Примітка: Спочатку пацієнти реєструватимуться як некласифіковані дефіцити антитіл у реєстрі та переходитимуть до ТМГ, якщо спонтанне зникнення до 4 років.	
Warts hypogammaglobulinemia infections and myelokathexis (WHIM) Бородавки, гіпогаммаглобулінемія, інфекції та мієлокатексис (WHIM) 193670	6.	162643	ORPHA: 51636	4A00.Y	D89.9	Бородавки гіпогаммаглобулінемія, інфекції та мієлокатексис (WHIM) Нейтропенія TA+ лімфопенія TA+ моноцитопенія TA+ Докази мієлокатексису на мазку кісткового мозку; TA+ принаймні одне з наступного: • Періодичні та важкі HPV (папілома-вірус людини) інфекції • Повторні бактеріальні інфекції • Мікобактеріальна інфекція (інфекції) • Легка гіпогаммаглобулінемія	
Wiskott-Aldrich syndrome (XLT/WAS) Синдром Віскотт-Олдріча 301000, 614493	2.	300392, 602357	ORPHA: 906	4A01.1Y	D82.0	Принаймні одне з наступного: • екзема • повторні бактеріальні або вірусні інфекції • аутоімунні захворювання (включаючи васкуліт) • злоякісність • знижена експресія WASP у зразку свіжої крові • аномальна реакція антитіл на полісахаридні антигени та / або низький вміст ізогемаглютининів • позитивна історія сімейного аналізу XLT / WAS у матері TA+ пацієнт чоловічої статі з тромбоцитопенією (менше 100000 тромбоцитів / мм3) (вимірюється принаймні двічі) TA+ маленькі тромбоцити - (об'єм тромбоцитів <7,5 fl)	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP) Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром 308240, 300635	4.	300490, 300079	ORPHA: 2442	4A01.22.	D82.3	Чоловік (або жінка з вираженою асиметричною інактивацією Х-хромосоми) ТА+ два з наступного: • принаймні 1 епізод HLH (відповідно до критеріїв) • хворий член сім'ї • аномальна реакція на EBV • Гіпогаммаглобулінемія • Запальна хвороба кишечника • Васкуліт • Лімфоїдне новоутворення, особливо якщо EBV-асоційоване ТА+ принаймні один із наступних другорядних критеріїв: • зменшення або відсутність експресії SAP (для XLP1) або XIAP (для XLP2), оціненої за допомогою проточної цитометрії • знижена частота клітин iNKT (<0,02% Т-клітин) • Нормальна експресія перфोरину в проточній цитометрії • Аналізи нормальної дегрануляції (NK або CTL) або аналізи цитотоксичності нормальних NK-клітин ТА+ Відсутність часткового альбінізму ТА+ Виключені метаболічні захворювання	
Unclassified antibody deficiency Некласифіковане дефіцит антитіл				4A01.0Z	D80.9	Принаймні одне з наступного: • Рецидивуючі або важкі бактеріальні інфекції • Аутоімунні прояви (особливо цитопенія) • Поліклональна лімфопроліферація • хворий член сім'ї ТА+ принаймні одне з наступного: • помітне зниження принаймні одного із загальних рівнів IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgA або IgM • недостатність відповіді (відповідей) антитіл IgG на вакцини ТА+ виключені вторинні причини гіпогаммаглобулінемії (наприклад, інфекція, втрата білка, прийом ліків, злоякісне новоутворення) ТА+ відсутні клінічні ознаки захворювання, пов'язаного з Т-клітинами ТА+ не відповідає жодному з інших робочих визначень (крім "некласифікованих імунodefіцитів")	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Unclassified phagocytic disorders Некласифіковані фагоцитарні розлади				4B00.Y 4B01.Z 4A00.Z	D72.9	Принаймні одне з наступного: - інвазивна інфекція, спричинена бактеріями та / або грибами - рецидивуюча важка пневмонія - афтозні ураження щічних та / або генітальних органів та виразки - омфаліт - хронічні запальні прояви (наприклад, коліт, утворення свища) - хворий член сім'ї - БЦЖит TA+ нормальний або субнормальний дихальний сплеск (NBT або DHR, оцінюється принаймні двічі)	
Unclassified disorders of immune dysregulation Некласифіковані порушення імунної дисрегуляції				4A01.2Z	D82.9	Принаймні одне з наступного: - аутоімунні прояви - лімфопроліферація - виражена екзема - запальні захворювання кишечника - гранульома - васкуліт - HLH-подібне захворювання TA+ принаймні одна цифрова або функціональна аномальна знахідка під час імунологічного дослідження TA+ немає жодних доказів глибокого дефіциту Т-клітин, що визначається як 2 із наступного: - Кількість CD4 / мікролітр: 0-6 місяців <1000, 6 місяців-1 рік <800, 1-2 роки <500, 2-6 років <300, 6-12 років <250, 12 років <200 % наивного CD4: 0-2у <30%, 2-6у <25%, 6-16у <20%, > 16у 10% - Проліферація Т-клітин відсутня TA+ відсутні дані про дефіцит В-клітин (низька кількість В-клітин, гіпогаммаглобулінемія)	Для пацієнтів з ознаками глибокого дефіциту клітин розглядати "Комбіновані імунodefіцити". Для пацієнтів з ознаками дефіциту В-клітин розглядати "Некласифікований дефіцит антитіл".
Unclassified complement deficiencies Некласифікований дефіцит комплемента				4A00.1Z	D84.9	Принаймні одне з наступного: - один епізод бактеріємії, менінгіту або системної Neisseria інфекції - рецидивуючі респіраторні інфекції TA+ стійкий дефект CH50 або AP50 (у трьох визначеннях через 6 місяців) TA+ відсутні дані про інші звичайні імунологічні дефекти	

Захворювання та номер захворювання OMIM	Категорія IUIS	OMIM номер гена	ORPHA Номер захворювання	МКХ 11	МКХ 10	Клінічні критерії імовірного діагнозу (= робочі визначення для клінічного діагнозу)	Альтернативний діагноз (якщо критерії не повністю відповідають)
Unclassified autoinflammatory diseases Некласифіковані аутозапальні захворювання				4A60.Z	D84.9	Повторна лихоманка (температура > 38 °C), яка виникала щонайменше 6 разів. TA+ виключення інших відомих інфекційних / запальних аутоімунних розладів TA+ задокументовані дані про збільшення маркерів запалення (ШОЕ / СРБ) TA+ вік початку до 40 років TA+ переважно, але не виключно системні симптоми	
Unclassified syndromic immunodeficiencies Некласифіковані синдромальні імунodefіцити				4A0Z	D82.9	Принаймні одне з наступного: • дисморфічні особливості, такі як низкий зріст, аномалії обличчя, мікроцефалія, аномалії скелета • інші прояви: альбінізм, аномалії волосся або зубів, вади серця або нирок, аномалії слуху, первинна затримка нервового розвитку, судоми TA+ принаймні одна числова або функціональна аномальна знахідка при імунологічному дослідженні TA+ виключення вторинних причин для імунологічних відхилень (інфекція, злоякісне новоутворення)	
Unclassified immunodeficiencies Некласифіковані імунodefіцити				4A0Z	D84.9	Принаймні одне з наступного: • принаймні одна велика інфекція • ненормальний перебіг або частота незначних інфекцій • принаймні один прояв порушення регуляції імунітету • нездатність вести нормальний образ життя, затримка розвитку • хворий член сім'ї TA+ принаймні одна числова або функціональна аномальна знахідка при імунологічному дослідженні TA+ виключення вторинних причин для імунологічного відхилення (інфекція, втрата білка, дія ліків, злоякісність) TA+ не підходить для будь-якого іншого робочого визначення (включаючи «некласифіковані синдромальні імунodefіцити»)	Для пацієнтів з синдромними проявами - розглядаються «Некласифіковані синдромні імунodefіцити».

1) А-Т-каріотип лімфоцитів – каріотип лімфоцитів при Атаксії Телеангіектазії з транслокацією 7;14

2) AIRE (Аутоімунний регулятор) – фактор транскрипції, який регулюється геном AIRE;

Class-Switch Recombination (CSR) /Hyper-IgM (HIGM) Syndromes Defects

Список літератури

Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“ - Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immunsyregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten

1. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Holland SM, Klein C *et al*: **Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015**. *J Clin Immunol* 2015, **35**(8):696-726.
2. Al-Tamemi S, Naseem SU, Al-Siyabi N, El-Nour I, Al-Rawas A, Dennison D: **Primary Immunodeficiency Diseases in Oman: 10-Year Experience in a Tertiary Care Hospital**. *J Clin Immunol* 2016, **36**(8):785—792.
3. Madkaikar M, Mishra A, Desai M, Gupta M, Mhatre S, Ghosh K: **Comprehensive report of primary immunodeficiency disorders from a tertiary care center in India**. *J Clin Immunol* 2013, **33**(3):507-512.
4. Carneiro-Sampaio M, Moraes-Vasconcelos D, Kokron CM, Jacob CM, Toledo-Barros M, Dorna MB, Watanabe LA, Marinho AK, Castro AP, Pastorino AC *et al*: **Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center**. *J Clin Immunol* 2013, **33**(4):716-724.
5. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, Baker M, Ballow M, Bartoshesky LE, Bonilla FA *et al*: **Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States**. *JAMA* 2014, **312**(7):729-738.
6. Boyle JM, Buckley RH: **Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States**. *J Clin Immunol* 2007, **27**(5):497-502.
7. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, Abel L: **Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought**. *J Clin Immunol* 2013, **33**(1): 1—7.
8. Grimbacher B, Party ERW: **The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014**. *Clin Exp Immunol* 2014, **178** Suppl 1:18-20.
9. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG: **Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study**. *Mayo Clin Proc* 2009, **84**(1):16-22.
10. Kobrynski L, Powell RW, Bowen S: **Prevalence and morbidity of primary immunodeficiency diseases, United States 2001-2007**. *J Clin Immunol* 2014, **34**(8):954-961.
11. Michos A, Raptaki M, Tantou S, Tzanoudaki M, Spanou K, Liatsis M, Constantinidou N, Paschali E, Varela I, Moraloglou O *et al*: **Primary immunodeficiency diseases: a 30-year patient registry from the referral center for primary immunodeficiencies in Greece**. *J Clin Immunol* 2014, **34**(7):836-843.
12. Blazina S, Markelj G, Jeverica AK, Toplak N, Bratanic N, Jazbec J, Kopac P, Debeljak M, Ihan A, Avcin T: **Autoimmune and Inflammatory Manifestations in 247 Patients with Primary Immunodeficiency-a Report from the Slovenian National Registry**. *J Clin Immunol* 2016, **36**(8):764-773.
13. Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, Kindle G, Kuijpers TW, Dutch WID *et al*: **Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency**. *J Allergy Clin Immunol* 2014, **134**(1):116—126.
14. Gathmann B, Goldacker S, Klima M, Belohradsky BH, Notheis G, Ehl S, Ritterbusch H, Baumann U, Meyer-Bahlburg A, Witte T *et al*: **The German national registry for primary immunodeficiencies (PID)**. *Clin Exp Immunol* 2013, **173**(2):372-380.
15. Jiang F, Torgerson TR, Ayars AG: **Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiency disease**. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015, **11**:27.
16. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/ll-glossar.pdf
17. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, Marteau T: **Consensus development methods, and their use in clinical guideline development**. *Health Technol Assess* 1998, **2**(3):i-iv, 1-88.
18. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung/awmf-regelwerk-leitlinienentwicklung/ll-entwicklung-strukturierte-konsensfindung.html>
19. Monto AS, Sullivan KM: **Acute Respiratory Illness in the Community - Frequency of Illness and the Agents Involved**. *Epidemiol Infect* 1993, **110**(1): 145-160.
20. Nafstad P, Hagen JA, Oie L, Magnus P, Jaakkola JJK: **Day care centers and respiratory health**. *Pediatr* 1999, **103**(4):753-758.
21. Gray PE, Namasivayam M, Ziegler JB: **Recurrent infection in children: when and how to investigate for primary immunodeficiency?** *J Paediatr Child Health* 2012, **48**(3):202-209.
22. Baumann U, Belohradsky B, v. Bernuth H, Friedrich W, Linde R, Niehues T, Renner E, Schöndorf I, Schulze I, Wahn V *et al*: **Primäre Immundefekte - Warnzeichen und Algorithmen zur Diagnosefindung**. In., vol. 1-e видання. 28323, Бремен, Німеччина (D-28323 Bremen): видавництво «УНІ-МЕД Ферлаг АГ» (UNI-MED Verlag AG) 2010.
23. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, Porras O, Bezrodnik L, Oleastro M, Sorensen RU *et al*: **Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the**

range of clinical practice. *J Clin Immunol* 2014, **34**(1):10–22.

24. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, Jaing TH, Lin TY, Huang YC, Chiu CH: **Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs).** *J Formos Med Assoc* 2011, **110**(12):750-758.
25. Berrington JE, Flood TJ, Abinun M, Galloway A, Cant AJ: **Unsuspected *Pneumocystis carinii* pneumonia at presentation of severe primary immunodeficiency.** *Arch Dis Child* 2000, **82**(2):144-147.
26. Stark D, Barratt JL, van Hal S, Marriott D, Harkness J, Ellis JT: **Clinical significance of enteric protozoa in the immunosuppressed human population.** *Clinical microbiology reviews* 2009, **22**(4):634-650.
27. Subauste CS: **Primary immunodeficiencies and susceptibility to parasitic infections.** *Parasite immunology* 2006, **28**(11):567-575.
28. Reichenbach J, Rosenzweig S, Doffinger R, Dupuis S, Holland SM, Casanova JL: **Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001, **1**(6):503-511.
29. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, Picard C, Puel A, Abel L, Casanova JL: **Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases.** *Curr Opin Immunol* 2008, **20**(1):39-48.
30. Patisroglu T, Unal E, Yikilmaz A, Koker MY, Ozturk MK: **Atypical presentation of chronic granulomatous disease in an adolescent boy with frontal lobe located *Aspergillus* abscess mimicking intracranial tumor.** *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2010, **26**(2):149-154.
31. Muorah M, Hinds R, Verma A, Yu D, Samyn M, Mieli-Vergani G, Hadzic N: **Liver abscesses in children: a single center experience in the developed world.** *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2006, **42**(2):201-206.
32. Cunningham-Rundles C, Bodian C: **Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients.** *Clinical immunology* 1999, **92**(1):34-48.
33. Mazza JM, Lin SY: **Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review.** *Int Forum Allergy Rhinol* 2016, **6**(10):1029-1033.
34. Roxo-Junior P, Silva J, Andrea M, Oliveira L, Ramalho F, Bezerra T, Nunes AA: **A family history of serious complications due to BCG vaccination is a tool for the early diagnosis of severe primary immunodeficiency.** *Ital J Pediatr* 2013, **39**:54.
35. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, Hua W, Martin D: **Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS).** *Vaccine* 2010, **28**(40):6609-6612.
36. Bayer DK, Martinez Ca, Sorte HS, Forbes LR, Demmler-Harrison GJ, Hanson IC, Pearson NM, Noroski LM, Zaki SR, Bellini WJ *et al*: **Vaccine-associated varicella and rubella infections in severe combined immunodeficiency with isolated CD4 lymphocytopenia and mutations in IL7R detected by tandem whole exome sequencing and chromosomal microarray.** *Clin Exp Immunol* 2014, **178**(3):459- 469.
37. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, Ikinciogullari A, Reda SM, Gennery A, Thon V *et al*: **BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies.** *J Allergy Clin Immunol* 2014, **133**(4):1134-1141.
38. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, Stiehm ER, Conley ME: **The X-linked hyper-IgM syndrome — Clinical and immunologic features of 79 patients.** *Medicine* 2003, **82**(6):373-384.
39. Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A, Naraghi M, Zandieh F, Isaeian A, Tahaei A, Talaei-Khoei M, Kouhi A, Abdollahzade S *et al*: **Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections.** *American journal of otolaryngology* 2008, **29**(6):385-392.
40. Owayed A, Al-Herz W: **Sinopulmonary Complications in Subjects With Primary Immunodeficiency.** *Respir Care* 2016, **61**(8):1067-1072.
41. Ehlayel MS, Bener A, Laban MA: **Primary immunodeficiency diseases in children: 15 year experience in a tertiary care medical center in Qatar.** *J Clin Immunol* 2013, **33**(2):317-324.
42. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N: **The prevalences (correction) and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey-two centers study.** *J Clin Immunol* 2013, **33**(1):74-83.
43. Takada H: **Primary immunodeficiency in Japan; epidemiology, diagnosis, and pathogenesis.** *Pediatr Int* 2013, **55**(6):671-674.
44. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, Keller M, Kobrynski LJ, Komarow HD, Mazer B *et al*: **Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency.** *J Allergy Clin Immunol* 2015, **136**(5):1186-1205 e1181-1178.
45. Norouzi S, Aghamohammadi A, Mamishi S, Rosenzweig SD, Rezaei N: ***Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) complications associated with primary immunodeficiency diseases.** *J Infect* 2012, **64**(6):543-554.
46. Hsu AP, McReynolds LJ, Holland SM: **GATA2 deficiency.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015, **15**(1):104-109.
47. Colten HR: **Navigating the maze of complement genetics: a guide for clinicians.** *Curr Allergy Asthma Rep* 2002, **2**(5):379-384.
48. Franco-Jarava C, Colobran R, Mestre-Torres J, Vargas V, Pujol-Borrell R, Hernandez-Gonzalez M: **Clinical**

- laboratory standard capillary protein electrophoresis alerted of a low C3 state and lead to the identification of a **Factor I deficiency due to a novel homozygous mutation**. *Immunol Lett* 2016, **174**:19-22.
49. Engelhardt KR, Gertz ME, Keles S, Schaffer AA, Sigmund EC, Glocker C, Saghaei S, Pourpak Z, Ceja R, Sassi A *et al*: **The extended clinical phenotype of 64 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency**. *J Allergy Clin Immunol* 2015, **136**(2):402—412.
 50. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, Mann D, Brown T, Osgood S, Yockey L, Darnell DN, Barnhart L, Daub J *et al*: **Common severe infections in chronic granulomatous disease**. *Clin Infect Dis* 2015, **60**(8):1176-1183.
 51. Rezaei N, Hedayat M, Aghamohammadi A, Nichols KE: **Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies**. *J Allergy Clin Immunol* 2011, **127**(6):1329-1341 e1322; quiz 13421323.
 52. Palendira U, Rickinson AB: **Primary immunodeficiencies and the control of Epstein-Barr virus infection**. *Ann N Y Acad Sci* 2015, **1356**:22-44.
 53. Abolhassani H, Edwards ES, Ikinciogullari A, Jing H, Borte S, Buggert M, Du L, Matsuda-Lennikov M, Romano R, Caridha R *et al*: **Combined immunodeficiency and Epstein-Barr virus-induced B cell malignancy in humans with inherited CD70 deficiency**. *J Exp Med* 2017, **214**(1):91-106.
 54. Daschkey S, Bienemann K, Schuster V, Kreth HW, Linka RM, Honscheid A, Fritz G, Johannes C, Fleckenstein B, Kempkes B *et al*: **Fatal Lymphoproliferative Disease in Two Siblings Lacking Functional FAAP24**. *J Clin Immunol* 2016, **36**(7):684-692.
 55. Dimitriades VR, Devlin V, Pittaluga S, Su HC, Holland SM, Wilson W, Dunleavy K, Shah NN, Freeman AF: **DOCK 8 Deficiency, EBV+ Lymphomatoid Granulomatosis, and Intrafamilial Variation in Presentation**. *Front Pediatr* 2017, **5**:38.
 56. Schober T, Magg T, Laschinger M, Rohlf M, Linhares ND, Puchalka J, Weisser T, Fehlner K, Mautner J, Walz C *et al*: **A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CARMIL2**. *Nat Commun* 2017, **8**:14209.
 57. Boztug H, Hirschmugl T, Holter W, Lakatos K, Kager L, Trapin D, Pickl W, Forster-Waldl E, Boztug K: **NF-kappaB1 Haploinsufficiency Causing Immunodeficiency and EBV-Driven Lymphoproliferation**. *J Clin Immunol* 2016, **36**(6):533-540.
 58. Ouederni M, Sanal O, Ikinciogullari A, Tezcan I, Dogu F, Sologuren I, Pedraza-Sanchez S, Keser M, Tanir G, Nieuwhof C *et al*: **Clinical features of Candidiasis in patients with inherited interleukin 12 receptor beta1 deficiency**. *Clin Infect Dis* 2014, **58**(2):204-213.
 59. Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR: **Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases**. *Scandinavian journal of immunology* 2010, **71**(5):317-328.
 60. Arkwright PD, Gennery AR: **Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century**. *Ann N Y Acad Sci* 2011, **1238**:7-14.
 61. Melo KM, Dantas E, De Moraes-Pinto MI, Condino-Neto A, Gonzalez IG, Mallozi MC, Franco JM, Costa-Carvalho BT: **Primary Immunodeficiency May Be Misdiagnosed as Cow's Milk Allergy: Seven Cases Referred to a Tertiary Pediatric Hospital**. *ISRN Pediatr* 2013, **2013**:470286.
 62. Schatorje EJ, Gathmann B, van Hout RW, de Vries E, Ped PADc: **The PedPAD study: boys predominate in the hypogammaglobulinaemia registry of the ESID online database**. *Clin Exp Immunol* 2014, **176**(3):387-393.
 63. Lugo Reyes SO, Ramirez-Vazquez G, Cruz Hernandez A, Medina-Torres EA, Ramirez-Lopez AB, Espana-Cabrera C, Hernandez-Lopez CA, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-Rosales FJ, Espinosa-Padilla SE *et al*: **Clinical Features, Non-Infectious Manifestations and Survival Analysis of 161 Children with Primary Immunodeficiency in Mexico: A Single Center Experience Over two Decades**. *J Clin Immunol* 2016, **36**(1):56—65.
 64. MacGinnitie A, Aloï F, Mishra S: **Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency**. *Pediatr Allergy Immunol* 2011, **22**(7):671-675.
 65. Chan SK, Gelfand EW: **Primary Immunodeficiency Masquerading as Allergic Disease**. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015, **35**(4):767-778.
 66. Mohammadinejad P, Pourhamdi S, Abolhassani H, Mirminachi B, Havaei A, Masoom SN, Sadeghi B, Ghajar A, Afarideh M, Parvaneh N *et al*: **Primary Antibody Deficiency in a Tertiary Referral Hospital: A 30-Year Experiment**. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2015, **25**(6):416—425.
 67. AAAAI: <http://www.aaaai.org/about-aaaai/newsroom/allergy-statistics>. 2017.
 68. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn J, Fiocchi A, Ebisawa M, Sampson HA, Beyer K, Lee BW: **A global survey of changing patterns of food allergy burden in children**. *World Allergy Organ J* 2013, **6**(1):21.
 69. Langen U SR, Steppuhn H.: Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl* 2013, **56**:698-706.
 70. Harp J, Cogshall K, Ruben BS, Ramirez-Valle F, He SY, Berger TG: **Cutaneous granulomas in the setting of primary immunodeficiency: a report of four cases and review of the literature**. *Int J Dermatol* 2015, **54**(6):617-625.
 71. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS: **Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease**. *Lancet* 2008, **372**(9637):489—502.
 72. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E: **Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children**. *Front Pediatr* 2014, **2**:77.

73. Ardeniz O, Cunningham-Rundles C: **Granulomatous disease in common variable immunodeficiency.** *Clinical immunology* 2009, **133**(2):198-207.
74. Malphettes M, Gerard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, Berezne A, Nove-Josserand R, Lemoing V, Tetu L *et al*: **Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect.** *Clin Infect Dis* 2009, **49**(9):1329—1338.
75. Paller AS, Massey RB, Curtis MA, Pelachyk JM, Dombrowski HC, Leickly FE, Swift M: **Cutaneous granulomatous lesions in patients with ataxia-telangiectasia.** *J Pediatr* 1991, **119**(6):917-922.
76. Notarangelo LD: **Combined immunodeficiencies with nonfunctional T lymphocytes.** *Adv Immunol* 2014, **121**:121-190.
77. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A: **Early-onset autoimmune disease as a manifestation of primary immunodeficiency.** *Front Immunol* 2015, **6**:185.
78. Cunningham-Rundles C: **Hematologic complications of primary immune deficiencies.** *Blood Rev* 2002, **16**(1):61-64.
79. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Claudio P, Franco D, Maria Pesce A, Borghese F *et al*: **Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency.** *J Clin Immunol* 2007, **27**(3):308-316.
80. Wang J, Cunningham-Rundles C: **Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID).** *Journal of autoimmunity* 2005, **25**(1):57-62.
81. Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, Oksenhendler E, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B: **Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency - Analysis of 21 cases and review of the literature.** *Medicine* 2004, **83**(4):254-263.
82. Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R: **Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity.** *Front Immunol* 2012, **3**:211.
83. Westerberg LS, Klein C, Snapper SB: **Breakdown of T cell tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency-lessons learned from monogenic disorders in mice and men.** *Curr Opin Immunol* 2008, **20**(6):646-654.
84. Jesus AA, Liphaus BL, Silva CA, Bando SY, Andrade LE, Coutinho A, Carneiro- Sampaio M: **Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients.** *Lupus* 2011, **20**(12):1275-1284.
85. Dimitriades VR, Sorensen R: **Rheumatologic manifestations of primary immunodeficiency diseases.** *Clin Rheumatol* 2016, **35**(4):843-850.
86. Lierl M: **Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist.** *Allergy* 2007, **62**(12):1349-1358.
87. Dale DC, In: Pagon RA BT, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; , 14). -JuJ: *GeneReviews* 1993-2002
88. Janka GE: **Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis.** *Eur J Pediatr* 2007, **166**(2) :95-109.
89. Sillevs Smitt JH, Kuijpers TW: **Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency.** *Curr Opin Pediatr* 2013, **25**(4):492-497.
90. Berron-Ruiz A, Berron-Perez R, Ruiz-Maldonado R: **Cutaneous markers of primary immunodeficiency diseases in children.** *Pediatr Dermatol* 2000, **17**(2):91-96.
91. Teachey DT, Seif AE, Grupp SA: **Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS).** *British journal of haematology* 2010, **148**(2):205-216.
92. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, Kanegane H, Lopez-Granados E, Mejstrikova E, Pellier I *et al*: **Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency).** *Blood* 2011, **117**(5):1522-1529.
93. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Sreaton N, Goodlad JR, Farmer G, Steele CL, Leahy TR *et al*: **Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: A large patient cohort study.** *J Allergy Clin Immunol* 2017, **139**(2):597—606 e594.
94. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, Schickel JN, Tran DQ, Stoddard J, Zhang Y *et al*: **Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4.** *Science* 2014, **345**(6204):1623-1627.
95. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, Bulashevskaya A, Petersen BS, Schaffer AA, Gruning BA *et al*: **Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations.** *Nat Med* 2014, **20**(12):1410—1416.
96. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, Caswell R, Lango Allen H, De Franco E, McDonald TJ, Rajala H, Ramelius A, Barton J *et al*: **Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease.** *Nat Genet* 2014, **46**(8):812—814.
97. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, Fieschi C, Thon V, Abedi MR, Hammarstrom L: **Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes.** *Blood* 2008, **112**(2):277—286.
98. Guerrerio AL, Frischmeyer-Guerrerio PA, Lederman HM, Oliva-Hemker M: **Recognizing gastrointestinal**

- and hepatic manifestations of primary immunodeficiency diseases.** *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2010, **51**(5):548-555.
99. Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, Pfeifer D, Kreipe H, Pfister ED, Baumann U *et al*: **Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy.** *Gastroenterology* 2012, **143**(2):347—355.
 100. Wang LL, Jin YY, Hao YQ, Wang JJ, Yao CM, Wang X, Cao RM, Zhang H, Chen Y, Chen TX: **Distribution and clinical features of primary immunodeficiency diseases in Chinese children (2004—2009).** *J Clin Immunol* 2011, **31**(3):297—308.
 101. Li P, Huang P, Yang Y, Hao M, Peng H, Li F: **Updated Understanding of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS).** *Clin Rev Allergy Immunol* 2016, **50**(1):55-63.
 102. Samuels J, Ozen S: **Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever.** *Current opinion in rheumatology* 2006, **18**(1):108-117.
 103. Filipovich AH: **Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders.** *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:127-131.
 104. Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, Gompels M, Jolles S, Seneviratne S, Symons C *et al*: **C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document.** *Clin Exp Immunol* 2015, **180**(3):475-483.
 105. Lipsker D, Hauptmann G: **Cutaneous manifestations of complement deficiencies.** *Lupus* 2010, **19**(9):1096-1106.
 106. Depner M, Fuchs S, Raabe J, Frede N, Glocker C, Doffinger R, Gkrania-Klotsas E, Kumararatne D, Atkinson TP, Schroeder HW, Jr. *et al*: **The Extended Clinical Phenotype of 26 Patients with Chronic Mucocutaneous Candidiasis due to Gain-of-Function Mutations in STAT1.** *J Clin Immunol* 2016, **36**(1):73-84.
 107. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, Avcin T, Qasim W, Davies EG, Niehues T *et al*: **Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency.** *Clinical immunology* 2011.
 108. Ochs HD, Thrasher AJ: **The Wiskott-Aldrich syndrome.** *J Allergy Clin Immunol* 2006, **117**(4):725-738; quiz 739.
 109. Schappi MG, Klein NJ, Lindley KJ, Rampling D, Smith VV, Goldblatt D, Milla PJ: **The nature of colitis in chronic granulomatous disease.** *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2003, **36**(5):623-631.
 110. Schimke LF, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, Wollenberg A, Rack A, Borte M, Rieber N, Cremer R, Maass E, Dopfer R *et al*: **Diagnostic approach to the hyper- IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis.** *J Allergy Clin Immunol* 2010, **126**(3):611-617 e611.
 111. Chandesris MO, Azarine A, Ong KT, Taleb S, Boutouyrie P, Mousseaux E, Romain M, Bozec E, Laurent S, Boddaert N *et al*: **Frequent and widespread vascular abnormalities in human signal transducer and activator of transcription 3 deficiency.** *Circ Cardiovasc Genet* 2012, **5**(1):25-34.
 112. Boos AC, Hagl B, Schlesinger A, Halm BE, Ballenberger N, Pinarci M, Heinz V, Kreilinger D, Spielberger BD, Schimke-Marques LF *et al*: **Atopic dermatitis, STAT3- and DOCK8-hyper-IgE syndromes differ in IgE-based sensitization pattern.** *Allergy* 2014, **69**(7):943-953.
 113. Cheng LE, Kanwar B, Tcheurekdjian H, Grenert JP, Muskat M, Heyman MB, McCune JM, Wara DW: **Persistent systemic inflammation and atypical enterocolitis in patients with NEMO syndrome.** *Clinical immunology* 2009, **132**(1):124-131.
 114. Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, Freeman AF, Datta S, Torabi-Parizi P, Subramanian N, Bunney TD, Baxendale RW, Martins MS *et al*: **Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions.** *N Engl J Med* 2012, **366**(4):330-338.
 115. Hiel JA, Weemaes CM, van den Heuvel LP, van Engelen BG, Gabreels FJ, Smeets DF, van der Burgt I, Chrzanowska KH, Bernatowska E, Krajewska-Walasek M *et al*: **Nijmegen breakage syndrome.** *Arch Dis Child* 2000, **82**(5):400-406.
 116. Payne M, Hickson ID: **Genomic instability and cancer: lessons from analysis of Bloom's syndrome.** *Biochemical Society transactions* 2009, **37**(Pt 3):553-559.
 117. Shapiro rS: **Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists.** *American journal of hematology* 2011, **86**(1):48-55.
 118. van der Werff Ten Bosch J, van den Akker M: **Genetic predisposition and hematopoietic malignancies in children: Primary immunodeficiency.** *Eur J Med Genet* 2016, **59**(12):647-653.
 119. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A: **Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies.** *Anticancer Res* 2008, **28**(2B):1263—1269.
 120. Byun M, Ma CS, Akcay A, Pedernana V, Palendira U, Myoung J, Avery DT, Liu Y, Abhyankar A, Lorenzo L *et al*: **Inherited human OX40 deficiency underlying classic Kaposi sarcoma of childhood.** *J Exp Med* 2013, **210**(9):1743—1759.
 121. Nozaki T, Takada H, Ishimura M, Ihara K, Imai K, Morio T, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara T: **Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012, **77**(4):628-634.
 122. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary I, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Hammartrom L *et al*: **Primary**

immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009, **124**(6):1161—1178.

123. Schatorje E, van der Flier M, Seppanen M, Browning M, Morsheimer M, Henriët S, Neves JF, Vinh DC, Alsina L, Grumach A *et al*: **Primary immunodeficiency associated with chromosomal aberration - an ESID survey.** *Orphanet J Rare Dis* 2016, **11**(1):110.
124. Dehkordy SF, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N: **Primary immunodeficiency diseases associated with neurologic manifestations.** *J Clin Immunol* 2012, **32**(1):1-24.
125. Hosseini-verdi S, Hashemi H, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N: **Ocular involvement in primary immunodeficiency diseases.** *J Clin Immunol* 2014, **34**(1):23—38.
126. McWilliams LM, Dell Railey M, Buckley RH: **Positive Family History, Infection, Low Absolute Lymphocyte Count (ALC), and Absent Thymic Shadow: Diagnostic Clues for All Molecular Forms of Severe Combined Immunodeficiency (SCID).** *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015, **3**(4):585-591.
127. McLean-Tooke A, Spickett GP, Gennery AR: **Immunodeficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome.** *Scandinavian journal of immunology* 2007, **66**(1):1- 7.
128. Hayward AR, Harvey BAM, Leonard J, Greenwood MC, Wood CBS, Soothill JF: **Delayed Separation of the Umbilical-Cord, Widespread Infections, and Defective Neutrophil Mobility.** *Lancet* 1979, **1**(8126):1099—1101.
129. Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, Kitamura T, Takeyama J, Kumaki S, Nomura A, Hara T: **Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: rapid screening by flow cytometer.** *J Pediatr* 2006, **148**(4):546-548.
130. Oudesluysmurphy AM, Eilers GAM, Degroot CJ: **The Time of Separation of the Umbilical-Cord.** *Eur J Pediatr* 1987, **146**(4):387—389.
131. Perheentupa J: **Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy.** *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91**(8):2843-2850.
132. Nelson kS, Lewis DB: **Adult-onset presentations of genetic immunodeficiencies: genes can throw slow curves.** *Curr Opin Infect Dis* 2010, **23**(4):359-364.
133. Shovlin CL, Simmonds HA, Fairbanks LD, Deacock SJ, Hughes JM, Lechler RI, Webster AD, Sun XM, Webb JC, Soutar AK: **Adult onset immunodeficiency caused by inherited adenosine deaminase deficiency.** *J Immunol* 1994, **153**(5):2331—2339.
134. Modell V: **The impact of physician education and public awareness on early diagnosis of primary immunodeficiencies: Robert A. Good Immunology Symposium.** *Immunologic research* 2007, **38**(1-3):43-47.
135. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, Arkwright PD: **Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases.** *Pediatr* 2011, **127**(5):810—816.
136. Reda SM, Afifi HM, Amine MM: **Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: a single-center study.** *J Clin Immunol* 2009, **29**(3):343-351.
137. Reda SM, El-Ghoneimy DH, Afifi HM: **Clinical predictors of primary immunodeficiency diseases in children.** *Allergy Asthma Immunol Res* 2013, **5**(2):88-95.
138. Wood P: **Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients.** *Clin Med* 2009, **9**(6):595-599.
139. Azar AE, Ballas ZK: **Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency.** *Am J Med* 2007, **120**(9):764-768.
140. de Vries E, Driessen G: **Educational paper: Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge.** *Eur J Pediatr* 2011, **170**(2):169-177.
141. Slatter MA, Gennery AR: **Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood.** *Clin Exp Immunol* 2008, **152**(3):389-396.
142. Buckley RH, Ballow M, Berger M, Blaesse RM, Bonilla FA, Conley ME, Cunningham- Rundles C, Filipovich AH, Fleisher TA, Fuleihan R *et al*: **Immune Deficiency Foundation Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases. In., second edn: Immune Deficiency Foundation; 2009.**
143. O'Sullivan MD, Cant AJ: **The 10 warning signs: a time for a change?** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, **12**(6):588-594.
144. Björkander J, Björkqvist M, Brodzski N, Fasth A, Forsberg P, Friman V, Granert C, Günther G, Hammarström L, Jönsson G *et al*: **Riktlinjer för utredning, diagnostik och behandling av primär immunbrist: CVID, IgG-subklassbrist, IgA-brist, XLA, SCID och CGD. In., Version II edn; 2009.**
145. SLIPI: <http://slipi.nu/medicinsk-info/>. 2015.
146. Arslan S, Ucar R, Caliskaner AZ, Reisli I, Guner SN, Sayar EH, Baloglu I: **How effective are the 6 European Society of Immunodeficiency warning signs for primary immunodeficiency disease?** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016, **116**(2):151-155 e151.
147. Farmand S, Baumann U, von Bernuth H, Borte M, Foerster-Waldl E, Franke K, Habermehl P, Kapaun P, Klock G, Liese J *et al*: **(Interdisciplinary AWMF guideline for the diagnostics of primary immunodeficiency).** *Klin Padiatr* 2011, **223**(6):378- 385.
148. Aghamohammadi A, Mohammadinejad P, Abolhassani H, Mirminachi B, Movahedi M, Gharagozlou M, Parvaneh N, Zeiaee V, Mirsaee-Ghazi B, Chavoushzadeh Z *et al*: **Primary immunodeficiency disorders in Iran: update and new insights from the third report of the national registry.** *J Clin Immunol* 2014, **34**(4):478—490.
149. Lankisch P, Schiffner J, Ghosh S, Babor F, Borkhardt A, Laws HJ: **The Duesseldorf warning signs for**

primary immunodeficiency: is it time to change the rules? *J Clin Immunol* 2015, **35**(3):273-279.

150. Teepe J, Grigoryan L, Verheij TJ: **Determinants of community-acquired pneumonia in children and young adults in primary care.** *The European respiratory journal* 2010, **35**(5):1113-1117.
151. Jedrychowski W, Maugeri U, Flak E, Mroz E, Bianchi I: **Predisposition to acute respiratory infections among overweight preadolescent children: an epidemiologic study in Poland.** *Public Health* 1998, **112**(3):189-195.
152. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB: **Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions.** *Jama* 2000, **283**(4):499-505.
153. Shah BR, Hux JE: **Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes.** *Diabetes Care* 2003, **26**(2):510-513.
154. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, Johnsen SP, Schonheyder HC, Sorensen HT: **Diabetes mellitus as a risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to enterobacteria: A 10-year, population-based study among adults.** *Clinical Infectious Diseases* 2005, **40**(4):628-631.
155. Cheraghi M, Salvi S: **Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children.** *Eur J Pediatr* 2009, **168**(8):897-905.
156. Conese M, Assael BM: **Bacterial infections and inflammation in the lungs of cystic fibrosis patients.** *The Pediatric infectious disease journal* 2001, **20**(2):207- 213.
157. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, Hariri M, Hogg C, Lucas J, Mitchison HM *et al*: **Primary ciliary dyskinesia: current state of the art.** *Arch Dis Child* 2007, **92**(12):1136—1140.
158. Herriot R, Sewell WA: **Antibody deficiency.** *J Clin Pathol* 2008, **61**(9):994—1000.
159. Schutze Ge, Mason EO, Jr., Barson WJ, Kim KS, Wald ER, Givner LB, Tan TQ, Bradley JS, Yogev R, Kaplan SL: **Invasive pneumococcal infections in children with asplenia.** *The Pediatric infectious disease journal* 2002, **21**(4):278-282.
160. Oliveira JB, Fleisher TA: **Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies.** *J Allergy Clin Immunol* 2010, **125**(2 Suppl 2):S297-305.
161. Noroski LM, Shearer WT: **Screening for primary immunodeficiencies in the clinical immunology laboratory.** *Clin Immunol Immunopathol* 1998, **86**(3):237-245.
162. Ballou M: **Approach to the patient with recurrent infections.** *Clin Rev Allergy Immunol* 2008, **34**(2):129-140.
163. Tangsinmankong N, Bahna SL, Good RA: **The immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, **87**(5):362- 369; quiz 370, 423.
164. Folds JD, Schmitz JL: **24. Clinical and laboratory assessment of immunity.** *J Allergy Clin Immunol* 2003, **111** (2 Suppl):S702-711.
165. Lehman H, Hernandez-Trujillo V, Ballou M: **Diagnosing primary immunodeficiency: a practical approach for the non-immunologist.** *Curr Med Res Opin* 2015, **31**(4):697-706.
166. Yarmohammadi H, Estrella L, Doucette J, Cunningham-Rundles C: **Recognizing primary immune deficiency in clinical practice.** *Clin Vaccine Immunol* 2006, **13**(3):329-332.
167. Yao CM, Han XH, Zhang YD, Zhang H, Jin YY, Cao RM, Wang X, Liu QH, Zhao W, Chen TX: **Clinical characteristics and genetic profiles of 44 patients with severe combined immunodeficiency (SCID): report from Shanghai, China (2004—2011).** *J Clin Immunol* 2013, **33**(3):526-539.
168. Furst DE: **Serum Immunoglobulins and Risk of Infection: How Low Can You Go?** *Semin Arthritis Rheum* 2009, **39**(1):18-29.
169. de Vries E, Clinical Working Party of the European Society for I: **Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists.** *Clin Exp Immunol* 2006, **145**(2):204-214.
170. Uffelman JA, Engelhar.We, Jolliff CR: **Quantitation of Immunoglobulins in Normal Children.** *Clinica Chimica Acta* 1970, **28**(1):185—&.
171. Feigin R CJ, Demmler G, Kaplan S: **Textbook of pediatric infectious disease.** . In: *Immunological and Phagocytic Responses to Infection.* vol. Volume 1 5th Edition. edn; 2004.
172. Ballou M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C: **Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections.** *Pediatr Res* 1986, **20**(9):899-904.
173. Seif AE, Manno CS, Sheen C, Grupp SA, Teachey DT: **Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multiinstitutional study.** *Blood* 2010, **115**(11):2142-2145.
174. Moshous D, Martin E, Carpentier W, Lim A, Callebaut I, Canioni D, Hauck F, Majewski J, Schwartzentruber J, Nitschke P *et al*: **Whole-exome sequencing identifies Coronin-1A deficiency in 3 siblings with immunodeficiency and EBV- associated B-cell lymphoproliferation.** *J Allergy Clin Immunol* 2013, **131**(6):1594- 1603.
175. Conley ME, Casanova JL: **Discovery of single-gene inborn errors of immunity by next generation sequencing.** *Curr Opin Immunol* 2014, **30**:17-23.
176. Salzer E, Kansu A, Sic H, Majek P, Ikinciogullari A, Dogu FE, Prengemann NK, Santos-Valente E, Pickl WF, Bilic I *et al*: **Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency.** *J Allergy Clin Immunol* 2014, **133**(6):1651-1659 e1612.
177. Chien YH, Chiang SC, Chang KL, Yu HH, Lee WI, Tsai LP, Hsu LW, Hu MH, Hwu WL: **Incidence of severe**

- combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population.** *J Formos Med Assoc* 2015, **114**(1):12-16.
178. Merico D, Roifman M, Braunschweig U, Yuen RK, Alexandrova R, Bates A, Reid B, Nalpathamkalam T, Wang Z, Thiruvahindrapuram B *et al*: **Compound heterozygous mutations in the noncoding RNU4ATAC cause Roifman Syndrome by disrupting minor intron splicing.** *Nat Commun* 2015, **6**:8718.
179. Schepp J, Bulashevskaya A, Mannhardt-Laakmann W, Cao H, Yang F, Seidl M, Kelly S, Herschfield M, Grimbacher B: **Deficiency of Adenosine Deaminase 2 Causes Antibody Deficiency.** *J Clin Immunol* 2016, **36**(3):179-186.
180. Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, Reichenbach J, Stray-Pedersen A, Gelfand EW, Maffucci P, Pierce KR, Abbott JK, Voelkerding KV *et al*: **Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in IKAROS.** *N Engl J Med* 2016, **374**(11):1032-1043.
181. Fliegau M, Bryant VL, Frede N, Slade C, Woon ST, Lehnert K, Winzer S, Bulashevskaya A, Scerri T, Leung E *et al*: **Haploinsufficiency of the NF-kappaB1 Subunit p50 in Common Variable Immunodeficiency.** *Am J Hum Genet* 2015, **97**(3):389-403.
182. Meys I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, Pedergrana V, Moens L, Picard C, Cobat A *et al*: **Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity.** *J Allergy Clin Immunol* 2016, **138**(4):957-969.
183. Buchbinder D, Baker R, Lee YN, Ravell J, Zhang Y, McElwee J, Nugent D, Coonrod EM, Durtschi JD, Augustine NH *et al*: **Identification of patients with RAG mutations previously diagnosed with common variable immunodeficiency disorders.** *J Clin Immunol* 2015, **35**(2):119-124.
184. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsui N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K *et al*: **Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase delta syndrome-like immunodeficiency.** *J Allergy Clin Immunol* 2016, **138**(6):1672-1680 e1610.
185. Moens LN, Falk-Sorqvist E, Asplund AC, Bernatowska E, Smith CI, Nilsson M: **Diagnostics of primary immunodeficiency diseases: a sequencing capture approach.** *PLoS One* 2014, **9**(12):e114901.
186. Okuno Y, Hoshino A, Muramatsu H, Kawashima N, Wang X, Yoshida K, Wada T, Gunji M, Toma T, Kato T *et al*: **Late-Onset Combined Immunodeficiency with a Novel IL2RG Mutation and Probable Revertant Somatic Mosaicism.** *J Clin Immunol* 2015, **35**(7):610-614.
187. Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, Gambin T, Chinn IK, Coban Akdemir ZH, Erichsen HC, Forbes LR, Gu S, Yuan B *et al*: **Primary immunodeficiency diseases: Genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders.** *J Allergy Clin Immunol* 2017, **139**(1):232-245.
188. Taylor JC, Martin HC, Lise S, Broxholme J, Cazier JB, Rimmer A, Kanapin A, Lunter G, Fiddy S, Allan C *et al*: **Factors influencing success of clinical genome sequencing across a broad spectrum of disorders.** *Nat Genet* 2015, **47**(7):717- 726.
189. Itan Y, Casanova JL: **Novel primary immunodeficiency candidate genes predicted by the human gene connectome.** *Front Immunol* 2015, **6**:142.
190. Fang M, Abolhassani H, Lim CK, Zhang J, Hammarstrom L: **Next Generation Sequencing Data Analysis in Primary Immunodeficiency Disorders - Future Directions.** *J Clin Immunol* 2016, **36** Suppl 1:68-75.
191. Woon ST, Ameratunga R: **Comprehensive genetic testing for primary immunodeficiency disorders in a tertiary hospital: 10-year experience in Auckland, New Zealand.** *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016, **12**:65.
192. Al-Mousa H, Abouelhoda M, Monies DM, Al-Tassan N, Al-Ghonaium A, Al-Saud B, Al-Dhekri H, Arnaout R, Al-Muhsen S, Ades N *et al*: **Unbiased targeted next- generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases.** *J Allergy Clin Immunol* 2016, **137**(6):1780-1787.
193. Chou J, Ohsumi TK, Geha RS: **Use of whole exome and genome sequencing in the identification of genetic causes of primary immunodeficiencies.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, **12**(6):623-628.
194. Stoddard JL, Niemela JE, Fleisher TA, Rosenzweig SD: **Targeted NGS: A Cost- Effective Approach to Molecular Diagnosis of PIDs.** *Front Immunol* 2014, **5**:531.
195. Dinwiddie DL, Bracken JM, Bass JA, Christenson K, Soden SE, Saunders CJ, Miller NA, Singh V, Zwick DL, Roberts CC *et al*: **Molecular diagnosis of infantile onset inflammatory bowel disease by exome sequencing.** *Genomics* 2013, **102**(5- 6):442-447.
196. Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A: **A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency.** *Expert Rev Clin Immunol* 2013, **9**(6):561-574; quiz 575.
197. Kelsen JR, Dawany N, Moran CJ, Petersen BS, Sarmady M, Sasson A, Pauly- Hubbard H, Martinez A, Maurer K, Soong J *et al*: **Exome sequencing analysis reveals variants in primary immunodeficiency genes in patients with very early onset inflammatory bowel disease.** *Gastroenterology* 2015, **149**(6):1415-1424.
198. Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De Baere E, Haerynck F: **Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all?** *J Med Genet* 2016, **53**(9):575-590.
199. McLaren PJ, Fellay J, Telenti A: **European genetic diversity and susceptibility to pathogens.** *Hum Hered* 2013, **76**(3-4):187-193.
200. Ramakrishnan KA, Pengelly RJ, Gao Y, Morgan M, Patel SV, Davies EG, Ennis S, Faust SN, Williams AP: **Precision Molecular Diagnosis Defines Specific Therapy in Combined Immunodeficiency with Megaloblastic Anemia Secondary to MTHFD1 Deficiency.** *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016, **4**(6):1160-1166 e1110.

201. Yu H, Zhang VW, Stray-Pedersen A, Hanson IC, Forbes LR, de la Morena MT, Chinn IK, Gorman E, Mendelsohn NJ, Pozos T *et al*: **Rapid molecular diagnostics of severe primary immunodeficiency determined by using targeted next- generation sequencing.** *J Allergy Clin Immunol* 2016, **138**(4): 1142-1151 e1142.
202. Nielsen OH, LaCasse EC: **How genetic testing can lead to targeted management of XIAP deficiency-related inflammatory bowel disease.** *Genet Med* 2017, **19**(2):133-143.
203. McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, Chu SY, Wharton M: **Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States.** *Ann Intern Med* 2002, **136**(9):660-666.
204. Steiner M, Ramakrishnan G, Gartner B, Van Der Meeren O, Jacquet JM, Schuster V: **Lasting immune memory against hepatitis B in children after primary immunization with 4 doses of DTPa-HBV-IPV/Hib in the first and 2nd year of life.** *BMC Infect Dis* 2010, **10**:9.
205. Ochs HD, Wedgwood RJ: **IgG subclass deficiencies.** *Annu Rev Med* 1987, **38**:325-340.
206. Aucouturier P, Bremard-Oury C, Griscelli C, Berthier M, Preud'homme JL: **Serum IgG subclass deficiency in ataxia-telangiectasia.** *Clin Exp Immunol* 1987, **68**(2):392- 396.
207. Stray-Pedersen A, Jonsson T, Heiberg A, Lindman CR, Widing E, Aaberge IS, Borresen-Dale AL, Abrahamsen TG: **The impact of an early truncating founder ATM mutation on immunoglobulins, specific antibodies and lymphocyte populations in ataxia-telangiectasia patients and their parents.** *Clin Exp Immunol* 2004, **137**(1):179-186.
208. Oliveira JB, Notarangelo LD, Fleisher TA: **Applications of flow cytometry for the study of primary immune deficiencies.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008, **8**(6):499-509.
209. Tosato F, Bucciol G, Pantano G, Putti MC, Sanzari MC, Basso G, Plebani M: **Lymphocytes subsets reference values in childhood.** *Cytometry A* 2015, **87**(1):81-85.
210. Gathmann B, Grimbacher B, Beaute J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, Knerr V, Kindle G: **The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008.** *Clin Exp Immunol* 2009, **157** Suppl 1:3-11.
211. Hague RA, Rassam S, Morgan G, Cant AJ: **Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome.** *Arch Dis Child* 1994, **70**(4):260—263.
212. Comeau AM, Hale JE, Pai SY, Bonilla FA, Notarangelo LD, Pasternack MS, Meissner HC, Cooper ER, DeMaria A, Sahai I *et al*: **Guidelines for implementation of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency.** *J Inherit Metab Dis* 2010, **33**(Suppl 2):S273-281.
213. Puck JM: **Neonatal screening for severe combined immunodeficiency.** *Curr Opin Pediatr* 2011, **23**(6):667-673.
214. Borte S, von Döbeln U, Hammarström L: **Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases.** *Curr Opin Hematol* 2013, **20**(1):48-54.
215. Etzioni A: **World Primary Immunodeficiency Week: a call for newborn screening.** *Eur J Immunol* 2014, **44**(4):925-926.
216. Gaspar HB, Hammarström L, Mahlaoui N, Borte M, Borte S: **The case for mandatory newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID).** *J Clin Immunol* 2014, **34**(4):393-397.
217. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slater M, Cant A, Davies EG, Veys P, Gennery AR, Gaspar HB: **Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening.** *Blood* 2011, **117**(11):3243-3246.
218. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, Kapoor N, Hanson IC, Filipovich AH, Jyonouchi S *et al*: **Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009.** *N Engl J Med* 2014, **371**(5):434-446.
219. de Pagter AP, Bredius RG, Kuijpers TW, Tramper J, van der Burg M, van Montfrans J, Driessen GJ, Dutch Working Party for I: **Overview of 15-year severe combined immunodeficiency in the Netherlands: towards newborn blood spot screening.** *Eur J Pediatr* 2015, **174**(9):1183-1188.
220. Clement MC, Mahlaoui N, Mignot C, Le Bihan C, Rabetrano H, Hoang L, Neven B, Moshous D, Cavazzana M, Blanche S *et al*: **Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data.** *J Allergy Clin Immunol* 2015, **135**(6):1589-1593.
221. Gardulf A, Winiarski J, Thorin M, Heibert Arnlin M, von Döbeln U, Hammarström L: **Costs associated with treatment of severe combined immunodeficiency- rationale for newborn screening in Sweden.** *J Allergy Clin Immunol* 2016.
222. Routes JM, Grossman WJ, Verbsky J, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, Baker MW: **Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia.** *JAMA* 2009, **302**(22):2465-2470.
223. Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, Hintermeyer M, Dasu T, Bonacci B, Reddy S, Margolis D, Casper J, Gries M *et al*: **Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011).** *J Clin Immunol* 2012, **32**(1):82-88.
224. Chiarini M, Zanotti C, Serana F, Sottini A, Bertoli D, Caimi L, Imberti L: **T-cell Receptor and K-deleting Recombination Excision Circles in Newborn Screening of T- and B-cell Defects: Review of the Literature and Future Challenges.** *J Public Health Res* 2013, **2**(1):9-16.
225. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterstrom RH, King J, Winiarski J, von Döbeln U, Hammarström

- L: **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.
226. Kuo CY, Chase J, Garcia Lloret M, Stiehm ER, Moore T, Aguilera MJ, Lopez Siles J, Church JA: **Newborn screening for severe combined immunodeficiency does not identify bare lymphocyte syndrome.** *J Allergy Clin Immunol* 2013, **131**(6):1693- 1695.
227. Jilkina O, Thompson JR, Kwan L, Van Caesele P, Rockman-Greenberg C, Schroeder ML: **Retrospective TREC testing of newborns with Severe Combined Immunodeficiency and other primary immunodeficiency diseases.** *Mol Genet Metab Rep* 2014, **1**:324-333.
228. Kwan A, Puck JM: **History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency.** *Semin Perinatol* 2015, **39**(3):194-205.
229. Kanegae MP, Barreiros LA, Mazzucchelli JT, Hadachi SM, de Figueiredo Ferreira Guilhoto LM, Acquesta AL, Genov IR, Holanda SM, Di Gesu RS, Goulart AL *et al*: **Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in Brazil.** *J Pediatr (Rio J)* 2016, **92**(4):374-380.
230. Somech R, Lev A, Simon AJ, Korn D, Garty BZ, Amariglio N, Rechavi G, Almashanu S, Zlotogora J, Etzioni A: **Newborn screening for severe T and B cell immunodeficiency in Israel: a pilot study.** *Isr Med Assoc J* 2013, **15**(8):404-409.
231. Azzari C, la Marca G, Resti M: **Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: a reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry.** *J Allergy Clin Immunol* 2011, **127**(6):1394-1399.
232. la Marca G, Canessa C, Giocaliere E, Romano F, Malvagia S, Funghini S, Moriondo M, Valleriani C, Lippi F, Ombrone D *et al*: **Diagnosis of immunodeficiency caused by a purine nucleoside phosphorylase defect by using tandem mass spectrometry on dried blood spots.** *J Allergy Clin Immunol* 2014, **134**(1):155-159.
233. Abert M BS, Wahn V.: **Konzept für ein bundesweites Modellprojekt zum Neugeborenen screening auf angeborene Immundefekte.** *Kinder-Immunologische Mitteilungen* 2013, **2**(2):12-18.
234. Franchini M, Tagliaferri A, Mannucci PM: **The management of hemophilia in elderly patients.** *Clin Interv Aging* 2007, **2**(3):361—368.
235. Griffith LM, Cowan MJ, Kohn DB, Notarangelo LD, Puck JM, Schultz KR, Buckley RH, Eapen M, Kamani NR, O'Reilly RJ *et al*: **Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary immune deficiency diseases: current status and critical needs.** *J Allergy Clin Immunol* 2008, **122**(6):1087—1096.
236. Alvarez-Cardona A, Espinosa-Padilla SE, Reyes SO, Ventura-Juarez J, LopezValdez JA, Martinez-Medina L, Santillan-Artolozaga A, Cajero-Avelar A, De Luna- Sosa AR, Torres-Bernal LF *et al*: **Primary Immunodeficiency Diseases in Aguascalientes, Mexico: Results from an Educational Program.** *J Clin Immunol* 2016, **36**(3):173-178.
237. Orange JS, Seeborg FO, Boyle M, Scalchunes C, Hernandez-Trujillo V: **Family Physician Perspectives on Primary Immunodeficiency Diseases.** *Front Med (Lausanne)* 2016, **3**:12.
238. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL *et al*: **The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies.** *J Clin Immunol* 2015, **35**(8):727- 738.

Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen

ТЕРАПІЯ ПЕРВИННИХ ПОРУШЕНЬ АНТИТІЛ

ВСТУП

Первинні імунodefіцити) належать до рідкісних захворювань і класифікуються відповідно до Міжнародного союзу імунологічних товариств (IUIS) (Таблиця 1) (Picard et al., 2018). Достовірних, повних даних про те, скільки людей в Німеччині страждають первинним імунodefіцитом, немає. Згідно німецького PID реєстру, створеного в 2009 році, в цілому в 2018 році було зареєстровано 2675 пацієнтів (El-Helou et al., Posterpräsentation ESID Kongress 2018 in Lissabon). З них 1471 пацієнт страждає на розлади з дефіцитом антитіл. Як відомо з реєстру Європейського товариства первинного імунodefіциту (ESID), пацієнти з вродженими синдромами дефіциту антитіл є найбільшою зареєстрованою групою пацієнтів з часткою > 50% (Gathmann et al., 2014). Ці захворювання надалі іменуються «первинними синдромами дефіциту антитіл». Ця настанова обмежується терапією даної групи захворювань.

Таблиця 1. Огляд первинних імунodefіцитів за класифікацією IUIS 2017 року - Звіт Комітету з первинних імунodefіцитних захворювань про вроджені помилки імунітету (Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity) (Picard et al., 2018).

1. Комбіновані дефіцити клітинного та гуморального імунітету
2. Комбіновані імунodefіцити з асоційованими або синдромними ознаками
3. Імунodefіцити, які фокусуються на дефіциті антитіл
4. Захворювання імунної дизрегуляції
5. Вроджені дефіцити кількості або функції фагоцитів
6. Дефекти вродженого імунітету
7. Аутозапальні захворювання
8. Недоліки комплементу
9. Фенокопії вроджених помилок імунітету

Коментар робочої групи: Згідно з оновленою класифікацією Міжнародного Союзу імунологічних товариств (MCIT International Union of Immunological Societies, IUIS) від 2019 року первинні імунodefіцити / вроджені помилки імунітету діляться на 10 груп:

1. Комбіновані імунodefіцити АБО імунodefіцити, що впливають на клітинний та гуморальний імунітет.
 2. Комбіновані імунodefіцити з пов'язаними або синдромними ознаками
 3. Переважний дефіцит антитіл АБО ПІД з переважним порушенням синтезу антитіл
 4. Захворювання внаслідок імунної дизрегуляції
 5. Вроджені дефекти кількості та функції фагоцитів АБО дефекти фагоцитів
 6. Дефекти вродженого імунітету
 7. Порушення системи комплементу
 8. Аутозапальні захворювання
 9. Фенокопії ПІД (захворювання, клінічно східні на ПІД, але не спадкові)
 10. Синдроми недостатності кісткового мозку
- Слід зауважити, що класифікація ПІД - це динамічний процес, який регулярно

змінюється внаслідок постійних досліджень. Так, IUIS публікує нову версію класифікації ПІД кожні два роки, а класифікація ESID базується на класифікації IUIS.

Первинні синдроми дефіциту антитіл є неоднорідною групою розладів, що базуються на різному патогенезі. У таблиці Q у Додатку подано опис підрозділів цієї групи згідно IUIS. Захворювання ЗЗОМТ, в якому нестача антитіл не є основним аспектом, також може проявляти значну недостатність антитіл (наприклад, виражений комбінований імунodefіцит - ВКІД), але вони не розглядаються в даній настанові. Вторинні синдроми дефіциту антитіл, які можуть виникнути в умовах набутого імунodefіциту, зловласного основного захворювання або синдрому втрати, також не є розглядаються в даній настанові.

Зараз відомо понад 350 різних моногенетично пов'язаних імунodefіцитів (Picard et al., 2018).

Стосовно найбільш поширеного клінічно актуального синдрому з дефіцитом антитіл, загального варіабельного імунodefіциту (ЗВІД) у 5-30% пацієнтів в залежності від досліджуваної когорти можна проаналізувати специфічну моногенну мутацію, що викликає захворювання (Maffucci et al., 2016; Vogaert et al., 2016). Для того, щоб мати можливість врахувати нові підходи, оновлена редакція настанови «Терапія первинних синдромів дефіциту антитіл» також стосується генотипу деяких захворювань ~~у деяких місяцях~~. З метою ясності було зроблено навмисне обмеження тих моногенних захворювань, щодо яких уже описана більша кількість пацієнтів. Дані про:

- APDS I та II (синдром активованої РІЗК-дельта; також відомий як PASLI для активації мутації PLO-дельта, що викликає старіння Т-клітин, лімфаденопатію та імунodefіцит)

- Дефіцит CTLA4 (цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований білок 4)

- Дефіцит LRBA (LPS-чутливий бежево-подібний якірний протеїн)

Хоча диференціальна діагностика пацієнтів з АЛПС (аутоімунний лімфопроліферативний синдром) у пацієнтів із ЗВІД може бути ускладнена внаслідок частого виникнення імунної цитопенії і лімфопроліферації (Rensing-Ehl et al., 2010), ця група захворювань не включалася.

Для більшості захворювань з дефіцитом антитіл досі не відомий причинний моногенний дефект. Це також стосується найбільш розповсюдженого дефіциту антитіл, селективного дефіциту IgA (1:700), первинної гіпогаммаглобулінемії (відповідно до критеріїв ESID: «некласифікований дефіцит антитіл»), дефіциту підкласу IgG, специфічної недостатності антитіл та більшості пацієнтів із ЗВІД.

Основною ознакою синдрому дефіциту антитіл є підвищена сприйнятливості до інфекції. Дихальні шляхи насамперед вражають, наприклад, інфекції з інкапсульованими бактеріальними агентами, такими як *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, а також іншими збудниками, такими як *Moraxella catharalis* або *Mycoplasma spp.* Шлунково-кишковий тракт також часто вражають такі інфекції, як *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* та *Noroviren* (Oksenhendler et al., 2008).

Ряд первинних синдромів дефіциту антитіл проявляється аутоімунними опосередкованими цитопеніями, лімфопроліфераціями, ентеропатіями або іншими ознаками порушення імунної регуляції, а не в першу чергу патологічною сприйнятливості до інфекції (Fischer et al., 2017), тому в оновлену редакцію даної настанови також були включені аспекти моніторингу та терапії цих "неінфекційних" проявів (див. Розділ 2: Лікування та варіанти терапії неінфекційних проявів). Загальні терапевтичні цілі стосовно пацієнтів з первинними синдромами дефіциту антитіл наведені в Таблиці 2.

Таблиця 2. Мета допомоги хворим з синдромами дефіциту антитіл

- | |
|--|
| 1. Профілактика гострих і хронічних інфекцій |
| 2. Терапія інфекцій і ураження органів-мішеней |

3. Підтримка найкращої якості життя (здоров'я - якість життя)
4. Уникнення пізнього пошкодження або його прогресування
5. Уникнення ускладнень терапії
6. Позитивний вплив на розуміння хвороби
7. Психосоціальний супровід хворих і їх сім'ї
8. Забезпечення безпроблемного соматичного та психосоціального розвитку

Варіабельність клінічних проявів вимагає міждисциплінарного догляду за постраждалими пацієнтами і включає, крім сімейних лікарів або педіатрів-резидентів, імунологів, терапевтів, гематологів-онкологів, пульмонологів, гастроентерологів, ревматологів, інфекціоністів, отоларингологів, а також всіх інших лікарів з відділень амбулаторної, стаціонарної та реабілітаційної допомоги, які залучаються до міждисциплінарної допомоги. Міждисциплінарна допомога повинна здійснюватися в тісній співпраці з медичними службами, фізіотерапевтами, психологами та соціальними працівниками. Пацієнти повинні бути проінформовані про групи підтримки.

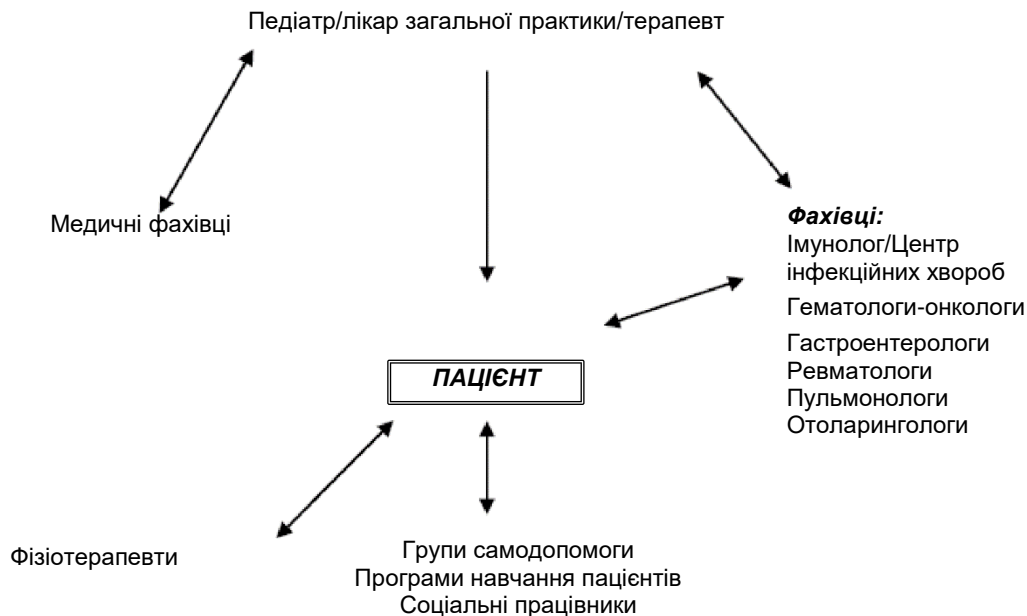


Рисунок 1: Учасники міждисциплінарної допомоги

ЦІЛІ ТА НОВОВВЕДЕННЯ ПЕРШОЇ ОНОВЛЕНОЇ РЕДАКЦІЇ НАСТАНОВИ, ЦІЛЬОВОЇ АУДИТОРІЇ ТА ОГЛЯД УСІХ КЛЮЧОВИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

1: Цілі та нововведення першої оновленої редакції даної настанови

Метою даної роботи є оновлення міждисциплінарної настанови з терапії первинних синдромів дефіциту антитіл, вперше опублікованого в листопаді 2012 року. Були враховані нові дані щодо різних форм застосування замісної терапії імуноглобуліном. Крім того, крім замісної терапії імуноглобулінами, ця настанова також вводить підходи до лікування неінфекційних проявів, деякі з яких стосуються окремих моногенних захворювань. Через відсутність рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) рівень доказовості багатьох терапевтичних підходів залишається низьким. Рекомендаційний рівень базується на опублікованих тут даних і особистому досвіді лікарів у терапії, які приймали участь у розробці даної настанови.

Оновлена редакція настанови включає наступні нові аспекти:

- Нова класифікація та більш детальна інформація про показання
- Інформація про окремі моногенетично обумовлені синдроми дефіциту антитіл
- Нові імуноглобулінові препарати і форми застосування
- Інформація про призначення терапії при ожирінні
- Подальші рекомендації щодо лікування та терапії "неінфекційних" ускладнень
- Систематичний пошук літератури та оновлена інформація щодо профілактичних щеплень при синдромах дефіциту антитіл

- Систематичний пошук літератури на тему «Якість життя, пов'язана зі здоров'ям»

Стосовно загальної та спеціальної діагностичної процедури первинних імунодефіцитів ми хочемо звернутися до нещодавно оновленої настанови S2k «Діагностика первинних імунодефіцитів» (Farmand et al., 2017).

2: Цільова аудиторія:

Настанова призначена для всіх осіб, які беруть участь у догляді за хворими з первинними синдромами дефіциту антитіл. Через клінічне переплетіння з великою різноманітністю дисциплін для багатьох пацієнтів необхідна міждисциплінарна допомога. Сформульовані ключові рекомендації покликані допомогти, зокрема, у прийнятті рішень щодо показань до замісної терапії імуноглобуліном, а також щодо усунення неінфекційних проявів.

3: Огляд всіх ключових рекомендацій:

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 1:

Перед початком замісної терапії імуноглобуліном слід перевірити відповідь на вакцинацію у пацієнтів. У разі клінічної невідкладності діагностична вакцинація не повинна затримувати початок замісної терапії імуноглобуліном. У разі агаммаглобулінемії попереднє дослідження відповіді на вакцинацію не вимагається.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 2:

При первинному синдромі дефіциту антитіл з агаммаглобулінемією слід проводити замісну терапію імуноглобуліном.

Рівень доказу: 2; Рівень рекомендації: А (повний консенсус)

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 3а:

При первинному дефіциті антитіл з гіпогаммаглобулінемією (зниження IgG) і відсутності або сильно обмеженому виробленні специфічних антитіл IgG, а також патологічній схильності до інфекції, слід проводити замісну терапію імуноглобуліном.

Рівень доказу: 2; Рівень рекомендації: А (повний консенсус)

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 3b: Замісну терапію імуноглобуліном слід розглядати у пацієнтів з первинним синдромом дефіциту антитіл з гіпогаммаглобулінемією (зниження IgG, наприклад при ЗВІД) та імунною дизрегуляцією, особливо у випадку медикаментозної імуносупресії та/або імуоцитопенії, навіть якщо немає патологічної схильності до інфекцій.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 4a:

Замісну терапію імуноглобуліном слід також розглядати при первинному синдромі дефіциту антитіл з гіпогаммаглобулінемією (зниження рівня IgG) і патологічною схильністю до інфекції, навіть якщо виявлено специфічну відповідь на IgG.

Консенсус експертів: консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 5:

У разі ізольованого або комбінованого дефіциту підкласів IgG1-3 з патологічною схильністю до інфекції, замісна терапія імуноглобуліном може розглядатися після невдалої антибіотикопрофілактики.

Рівень доказу: 4; Рівень рекомендації: 0 (повний консенсус)

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 6:

При дефіциті IgA, селективному дефіциті IgM або ізольованому дефіциті IgG4 та виробленні специфічних антитіл IgG відповідно до віку замісна терапія імуноглобулінами не повинна проводитися.

Консенсус експертів: консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 7:

При синдромі дефіциту антитіл з додатковим клітинним імунодефіцитом (хвороба Брутона, комбіновані імунодефіцити (КІД) та ін.) одна лише заміна антитіл недостатня. Потребується переведення до центру з досвідом діагностики та лікування імунодефіцитів та, за необхідності, трансплантація стовбурових клітин.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 8:

Полівалентні препарати імуноглобулінів різних виробників можуть в значній мірі вважатися еквівалентними за ефективністю.

Консенсус експертів: консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 9:

Внутрішньом'язове застосування полівалентних імуноглобулінів не повинно використовуватися.

Рівень доказу: 2; Рівень рекомендації: А (повний консенсус)

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 10:

Підшкірне введення полівалентних препаратів імуноглобуліну в якості домашньої терапії вважається еквівалентним внутрішньовенному введенню.

Рівень доказу: 2; Рівень рекомендації: А (повний консенсус)

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 11:

Дозу імуноглобуліну для пацієнтів з ожирінням спочатку слід розраховувати з використанням ідеальної або скоригованої маси тіла.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 12a:

Замісна терапія імуноглобулінами повинна розпочинатися з дози не менше 400 мг/кг маси тіла/ міс полівалентного імуноглобуліну внутрішньовенно або підшкірно.

Рівень доказу: 2; Рівень рекомендації: А (повний консенсус)

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 12b:

Доза замісної терапії звнутрішньовенним імуноглобуліном (IVIg) повинна становити 0,4 - 0,6 г/кг/міс. Підтримуюча доза повинна визначатися для кожного пацієнта в залежності від індивідуальної схильності до інфекції. Мінімальний рівень IgG не повинен бути нижче 4,5 г/л під час внутрішньовенної замісної терапії.

Рівень доказу: 2; Рівень рекомендації: В (повний консенсус)

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 12c:

Доза підшкірної терапії з заміною імуноглобуліну (ІГПВ) повинна становити 0,4 - 0,6 г/кг/міс. Підтримуюча доза повинна визначатися для кожного пацієнта в залежності від індивідуальної сприйнятливості до інфекції.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 13a:

Моніторинг клінічного перебігу та мінімального рівня IgG в сироватці крові слід контролювати кожні три місяці протягом першого року терапії з заміною імуноглобуліну, а потім принаймні кожні півроку при стабільному рівні IgG.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 13b:

Пацієнти повинні регулярно проходити клінічні огляди та принаймні регулярні перевірки показників крові, показників печінки та нирок.

Консенсус експертів: консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 14a:

Пацієнти з первинним синдромом дефіциту антитіл та аутоімунною цитопенією (імуотромбоцитопенією, аутоімунною гемолітичною анемією, аутоімунною нейтропенією) повинні лікуватися під наглядом гематолога/онколога дитячого).

Консенсус експертів: консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 14b:

У терапії першої лінії ІТП та АІГА слід застосовувати стероїди та, у разі тяжких форм, додатково високодозові імуноглобуліни.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 15a:

При встановленні діагнозу пацієнтам із ЗВІД слід отримати плетизмографію тіла, включаючи вимірювання дифузійної здатності, яку слід перевіряти щорічно. Зокрема, дорослі пацієнти спочатку повинні додатково зробити знімок грудної клітини в перерізі.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 15b:

Пацієнти з хронічними захворюваннями легень повинні лікуватися одночасно під наглядом терапевтичного або дитячого пульмонолога.

Консенсус експертів: повний консенсус**КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 15с:**

Пацієнти з бронхоектатичними захворюваннями повинні регулярно проходити мікробіологічні дослідження мокротиння.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 16:

а) Пацієнти з печінковими та шлунково-кишковими проявами повинні лікуватися одночасно під наглядом дорослого або дитячого гепатолога/гастроентеролога.

Консенсус експертів: повний консенсус

б) При діагностуванні ЗВІД всі пацієнти повинні пройти УЗД органів черевної порожнини, яке слід повторювати щорічно. При відповідних клінічних симптомах слід проводити езофагогастроуденоскопію та / або колоноскопію.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 17а:

Якщо при первинному синдромі дефіциту антитіл є бактеріальні інфекції, незважаючи на замісну терапію імуноглобулінами, слід проводити тривалу антимікробну терапію. Необхідно шукати виявлення патогенів з визначенням резистентності. Як правило, визначення антитіл для діагностики збудника не потрібно проводити.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 17б:

Для пацієнтів з клінічно значущими бронхоектазами та частими загостреннями, незважаючи на адекватну замісну імуноглобулінову терапію, можна розглянути додаткову безперервну антимікробну терапію.

Рівень доказів: 3; Рівень рекомендації: 0 (повний консенсус)

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 18а:

Респіраторну фізіотерапію слід розпочинати зарання при бронхоектатичній хворобі із затримкою секреції.

Рекомендація щодо погодження: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 18б:

Лікувальна фізкультура, за необхідності. Легеневі види спорту слід пропонувати всім пацієнтам з бронхоектатичними захворюваннями та дихальною недостатністю.

Рівень доказів: 1; Рівень рекомендації: А (повний консенсус)

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 19:

Всі варіанти лікування повинні бути пояснені індивідуально і детально для хворих та їх близьких. У разі відсутності медичних проблем, рішення щодо конкретної форми заявки має насамперед залежати від відповідних індивідуальних переваг.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 20:

Необхідно проводити структуровані навчання пацієнтів.

Консенсус експертів: повний консенсус

МЕТОДОЛОГІЯ

Пошук тематично пов'язаних методик «AWMF» проводився у пошуковій формі на сайті AWMF (<https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>). Ключове слово «Antikörpermangelkrankungen» (синдром дефіциту антитіл) не дало ніяких результатів. Ключове слово «Antikörper» (антитіла) привело до 7 відповідей, жодна з яких не була тематично актуальною для даної настанови. Настанова S2k «Діагностика наявності первинного імунodefіциту» (реєстр AWMF №: 112-001), Настанова ERS (Європейське респіраторне товариство) з лікування бронхоектазів, а також настанова UK-PIN (Сполучене Королівство - Мережа первинного імунodefіциту) включені на основі експертних знань.

З метою оцінки актуальних доказів на користь імуноглобулінів в якості замісної терапії при первинних синдромах дефіциту антитіл проведено систематичне дослідження літератури на PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) з використанням наступних термінів:

(cvid АБО common variable immunodeficiency АБО primary antibody deficiency АБО hypogammaglobulinemia АБО hypogammaglobulinemia АБО x-linked agammaglobulinemia АБО XLA АБО agammaglobulinemia АБО hyper IgE АБО HIES АБО HIGM АБО hyper IgM АБО selective antibody deficiency АБО specific antibody deficiency АБО IgG-subclass deficiency АБО subclass-deficiency АБО subclass deficiency АБО PID АБО primary immunodeficiency АБО primary immunodeficiency disorder АБО primary immunodeficiency disease АБО primary humoral immunodeficiency АБО antibody immunodeficiency АБО selective IgM deficiency АБО selective IgM-deficiency АБО selective IgA-deficiency АБО selective IgA deficiency АБО transient hypogammaglobulinemia АБО transient hypogammaglobulinemia of infancy) ТА (SCIG АБО subcutaneous immunoglobulin АБО MG АБО intravenous immunoglobulin АБО immunoglobulin replacement АБО gamma-globulin АБО gammaglobulin АБО IGIV АБО immunoglobulin prophylaxis АБО management АБО immunoglobulin therapy АБО intravenous IgG preparation АБО prophylactic therapy АБО immunoglobulin G replacement АБО intravenous immunoglobulin therapy АБО immunoglobulin Substitution) НЕ (HIV АБО AIDS АБО secondary АБО cancer АБО kawasaki АБО lymphoma)

Опорною датою пошуку була 31 травня 2018 року. Результатом пошуку було 7164 відповіді. Після фільтрації словами "Human" та "English" отримано 4685 відповідей. Після ручного перегляду заголовка та реферату на предмет тематичної актуальності публікацій було включено 147 публікацій, що стосуються даної настанови. Роботи з дослідження діагностики та набутих синдромів дефіциту антитіл не включені.

Для оцінки актуальних доказів, про які йдеться в цій настанові, було проведено оновлене систематичне дослідження літератури з використанням наведених нижче термінів:

Пошукові терміни в PubMed для пошуку літератури стосовно імуноецитопенії:

(cvid АБО common variable immunodeficiency АБО primary antibody deficiency АБО primary immunodeficiency АБО higm АБО hyper igm syndrome АБО XLA АБО agammaglobulinemia) ТА (immune thrombopenic purpura АБО autoimmune thrombopenia АБО autoimmune thrombocytopenia АБО thrombocytopenia АБО immune cytopenia АБО autoimmune cytopenia АБО aiha АБО АНА АБО autoimmune hemolytic anemia)

Опорною датою пошуку в Pubmed була 31 травня 2018 року. Результатом пошуку було 726 відповідей. Після ручного перегляду заголовка та реферату на предмет тематичної актуальності публікацій було включено 23 публікації, що стосуються даної настанови. Роботи з дослідження діагностики та вторинних причин імуноецитопенії, яка не викликана первинними синдромами дефіциту антитіл (наприклад, АЛПС), не включалися.

Пошукові терміни в PubMed для пошуку літератури стосовно легеневих та позалегенових гранулематозних захворювань:

(cvid АБО common variable immunodeficiency АБО primary antibody deficiency АБО higm АБО hyper igm syndrome АБО XLA АБО agammaglobulinemia) ТА (interstitial lung disease АБО GLILD АБО GL-ILD АБО granulomatous lymphocytic interstitial lung disease АБО LIP АБО lung fibrosis АБО granuloma АБО granulomatous disease АБО pulmonary manifestation АБО pulmonary fibrosis) ТА treatment HE (polyangiitis АБО CGD)

Опорною датою пошуку в Pubmed була 31 травня 2018 року. Результатом пошуку було 300 відповідей. Після ручного перегляду заголовка та реферату на предмет тематичної актуальності публікацій було включено 26 публікації, що стосуються даної настанови. Роботи з дослідження діагностики та інших причин гранулематозних захворювань, які не виникали у зв'язку з первинними синдромами дефіциту антитіл (наприклад, саркоїдоз), не включалися.

Пошукові терміни в PubMed для пошуку літератури стосовно моногенних захворювань (APDS I і II, дефіцит CTLA4 і дефіцит LRBA):

(APDS АБО PASLI АБО activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome АБО PI3KCD OR PI3(K) АБО PI3KR1 АБО PIK3R1 АБО PIK3CD АБО pHOdelta АБО LRBA АБО LPS responsive beige like anchor protein АБО CTLA4 АБО cytotoxic t cell ligand 4) ТА (immunodeficiency АБО immunodeficiencies АБО PID)

Опорною датою пошуку в Pubmed була 31 травня 2018 року. Результатом пошуку було 303 відповіді та 282 відповіді на англійській мові. Після ручного перегляду заголовка та реферату на предмет тематичної актуальності публікацій було включено 19 публікації, що стосуються даної настанови. Роботи з дослідження діагностики або опису випадків без інформації про терапію та клінічний курс не включалися.

Пошукові терміни в PubMed для пошуку літератури стосовно щеплень при первинному синдромі дефіциту антитіл:

(cvid АБО common variable immunodeficiency АБО primary antibody-deficiency АБО hypogammaglobulin* АБО XLA АБО agammaglobulin* АБО HIGM or hyper IgM-syndrome АБО seiective antibody-deficiency АБО specific antibody-deficiency АБО IgG-subclass-deficiency АБО subclass-deficiency ORtransient hypogammaglobulin* АБО NEMO АБО hyper IgE-syndrome АБО HIES АБО IRAK АБО MyD88) ТА (vaccine АБО vaccination АБО antibody-response АБО vaccine-response АБО vaccination-response) HE (secondary АБО leukemia АБО lymphoma АБО HIV АБО AIDS АБО malignancy АБО cancer)

Опорною датою пошуку була 31 травня 2018 року. Результатом пошуку було 2094 відповіді. Після ручного перегляду заголовка та реферату на предмет тематичної актуальності публікацій було включено 25 публікації, що стосуються даної настанови.

Пошукові терміни в PubMed для пошуку літератури стосовно бронхоектазів у пацієнтів з первинним синдромом дефіциту антитіл:

(cvid АБО common variable immunodeficiency АБО primary antibody deficiency АБО hypogamma-globulinemia АБО hypogammaglobulinemia АБО x-linked agammaglobulinemia АБО XLA АБО agammaglobulinemia АБО agammaglobulinaemia hyper IgE АБО HIES АБО HIGM АБО hyper IgM АБО selective antibody deficiency АБО specific antibody deficiency АБО IgG-subclass deficiency АБО subclass-deficiency АБО subclass deficiency АБО PID АБО primary immunodeficiency АБО primary immunodeficiency disorder АБО primary immunodeficiency

disease ABO primary humoral immunodeficiency ABO antibody immunodeficiency ABO selective IgM deficiency ABO selective IgM-deficiency ABO selective IgA-deficiency ABO selective IgA deficiency ABO transient hypogammaglobulinemia ABO transient hypogammaglobulinemia of infancy) TA (bronchiectasis ABO non-CF bronchiectasis) HE (secondary ABO leukemia ABO lymphoma ABO HIV ABO AIDS ABO malignancy ABO cancer)

Опорною датою пошуку в Pubmed була 31 травня 2018 року. Результатом пошуку було 374 відповіді. Після ручного перегляду заголовка та реферату на предмет тематичної актуальності публікацій було включено 5 публікації, що стосуються даної настанови. Оскільки можна припустити, що дослідження пацієнтів із бронхоектазами з кістозним фіброзом можуть бути передані пацієнтам із бронхоектатичною хворобою через дефіцит антитіл, подальші публікації про «бронхоектази з кістозним фіброзом» були включені до Рекомендацій відповідно до настанови AWMF.

Пошукові терміни в PubMed для пошуку літератури стосовно якості життя (пов'язаної із здоров'ям) у пацієнтів з первинними синдромом дефіциту антитіл:

(cvid ABO common variable immunodeficiency ABO primary antibody deficiency ABO hypogamma-globulinemia ABO hypogammaglobulinemia ABO x-linked agammaglobulinemia ABO XLA ABO agammaglobulinemia ABO hyper IgE ABO HIES ABO HIGM ABO hyper IgM ABO selective antibody deficiency OABO specific antibody deficiency ABO IgG-subclass deficiency ABO subclass-deficiency ABO subclass deficiency ABO PID ABO primary immunodeficiency ABO primary immunodeficiency disorder ABO primary immunodeficiency disease ABO primary humoral immunodeficiency ABO antibody immunodeficiency ABO selective IgM deficiency ABO selective IgM-deficiency ABO selective IgA-deficiency ABO selective IgA deficiency ABO transient hypogammaglobulinemia ABO transient hypogammaglobulinemia of infancy) TA (quality of life ABO health-related quality of life ABO HRQL) HE (HIV ABO AIDS ABO secondary ABO cancer ABO kawasaki ABO lymphoma)

Опорною датою пошуку в Pubmed була 31 травня 2018 року. Результатом пошуку було 273 відповіді. Після ручного перегляду заголовка та реферату на предмет тематичної актуальності публікацій було включено 24 публікації, що стосуються даної настанови.

Подальші дослідження були виявлені після подальшого аналізу основної літератури. Окремі дослідження були представлені представниками товариств-учасниць і включені до публікації. Однак вони не мали ніякого впливу на ключові рекомендації.

Оцінка якості доказів проводилася на базі «Рівнів доказової медицини» 2011 року Оксфордського центру доказової медицини (див. Таблицю 3).

Оцінка методології здійснюється відповідно до SIGN (Шотландської міжвузівської мережі керівних принципів) з використанням відповідних контрольних списків для «контрольованих досліджень», «когортних досліджень» і «контрольованих досліджень випадків» (див. Рисунки 2 і 3 в Додатку).

Таблиця 3: Рівні доказової медицини 2011 року Оксфордського центру доказової медицини

Рівень	Докази
1	Систематичний огляд рандомізованих досліджень
2	Рандомізоване дослідження або обсерваційне дослідження, що має значний ефект
3	Нерандомізоване контрольоване когортне/подальше дослідження
4	Серія випадків, контрольні дослідження випадків або історично контрольовані дослідження
5	Міркування щодо механізму проведення

Таблиця 4: Оцінка рекомендацій

(www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-glossar/glossar/empfehlungs-staerke-klasse-haertegrad)

A	Суворо рекомендація
B	Рекомендація
0	Рекомендація відкрита

Таблиця 5: Класифікація рівня погодження

(https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/ll-entwicklung-strukturierte-konsensfindung.html)

Згода учасників > 95%	Повний консенсус
Згода учасників >75 -95%	Консенсус
Згода учасників 50 -75%	Погодження більшістю
Згода учасників < 50%	Немає консенсусу

Термін дії:

Оновлена редакція настанови (дата останнього перегляду: 18.03.2019) дійсна до 01.05.2022 р. Відповідальними за редакцію є Ляйф Ханіч, Хорст фон Бернут і Тім Ніеуес. Контактна особа: Ляйф Ханіч (leif-gunnar.hanitsch@charite.de)

Конфлікт інтересів:

Настанову було розроблено та оновлено в редакційній незалежності від організацій, що надають фінансування, Німецького товариства дитячої та підліткової медицини (DGKJ) та Робочої групи з дитячої імунології (API). Ми хотіли б подякувати їм за виключно добровільну роботу власників мандатів та експертів, без яких публікація "Настанова S3" не була б можливою.

Усі члени консенсусної конференції зробили письмову заяву стосовно будь-якого конфлікту інтересів (форма AWMF; 2018). Розкриті факти, що вказують на конфлікти інтересів, можна побачити в таблиці. Немає інформації про конфлікти інтересів для власників мандатів Німецького товариства з пневмології (DGP) і Німецького товариства з інфекціоністики (DGI).

Обидва не були присутні на консенсус-конференції, а також не голосували. Тому два представники були власниками мандатів, але вони не брали активного участі у процесі розробки настанови.

Актуальність конфліктів інтересів для даної настанови обговорювалася з модератором AWMF і на консенсус-конференції. Огляд і оцінку розкритих питань здійснював координатор доктор Ляйф Ханіч. Крім того, співкоординатор професор Тім Ніеуес як представник групи настанови з конфлікту інтересів розглянув розкриті питання.

У зв'язку з можливими конфліктами інтересів, доктор фармацевтичних наук О. Мейєр утримався щодо ключових рекомендацій 14a та 14b, доктор М. Фасхауер утримався щодо ключової рекомендації 20 та доктор Л. Ханіч утримався щодо ключової рекомендації 19. Представник пацієнтів доктор фармацевтичних наук Клок утримався щодо усіх ключових рекомендацій через можливі конфлікти інтересів. На основі доказів формальне формування консенсусу та міждисциплінарне створення є додатковими факторами для мінімізації ризику упередженості через конфлікт інтересів.

Формулювання рекомендацій і структури консенсусу, процедур і реалізації консенсусу:

Після пошуку літератури та оцінки рівнів доказів згідно з «Рівнями доказової медицини» 2011 року Оксфордського центру доказової медицини (див. Таблицю 3) та оцінки методики відповідно до SIGN (Шотландської міжвузівської мережі керівних принципів), була опублікована оновлена редакція настанови S3 «Терапія первинного синдрому дефіциту антитіл» та надіслана висунутим представникам профільних асоціацій-учасникам 6 грудня

2018 року. Про оновлення було поінформовано AWMF.

Відгуки, критика та пропозиції щодо покращення, отримані членами комісії, були відредаговані доктором Л.Ганічем та надіслані в адаптованій версії кандидатам професійних асоціацій-учасниць 11 січня 2019 року. 17 січня 2019 року в Берліні відбулася консенсус-конференція під модерацією доктора С.Бльодта (AWMF). За винятком Німецького товариства інфекціоністів (DGI) та Німецького товариства пневмології та респіраторної медицини (DGP), всі професійні товариства, що беруть участь, були представлені відповідними кандидатами.

Ключові положення та ключові рекомендації були представлені окремо. У разі потреби подався змістовний запит із уточненням, а потім включенням пропозицій щодо внесення поправок. Усі пропозиції були погоджені. Якщо консенсусу (> 75% схвалення) не було досягнуто, відбувалося обговорення та повторне голосування. Ці кроки були повторені для кожного ключової рекомендації.

Всі рекомендації можуть бути прийняті шляхом консенсусу або повного консенсусу.

Ключові рекомендації 12b, 12c, 19 та 20 були винесені на голосування 31 січня 2019 року за допомогою процедури DELPHI та відповідно до правил AWMF. Після схвалення всіх висунутих представників 18 березня 2019 року остаточну версію направили до відповідної ради професійних асоціацій-учасниць.

Фінансування:

Консенсус-конференція була профінансована Німецьким товариством дитячої та підліткової медицини (DGKJ) та Асоціацією дитячої імунології (API). Витрати на відрядження деяких учасників покривалися назначеними професійними асоціаціями (DGFL, DGHO, DGRH, BVKJ).

НАСТАНОВА

I. Замісна терапія імуноглобуліном

1.1. Передумови для початку терапії

Надійний діагноз основного захворювання є необхідною умовою показання на заміну імуноглобуліну. Нещодавно оновлене керівництво AWMF «Діагностика первинного імунодефіциту» (Farmand et al., 2011 und 2017) містить опис діагностики первинного імунодефіциту. У ньому представлені попереджувальні ознаки та ознаки патологічної сприйнятливості до інфекції для виявлення первинного імунодефіциту (див. також Таблицю 6 даної настанови) та наведено рекомендації щодо основної імунологічної діагностики. Оновлені попереджувальні ознаки були розширені, включаючи генетичну діагностику та обстеження новонароджених.

Таблиця 6: Насторожуючі ознаки при первинних імунодефіцитах

Насторожуючі ознаки допомагають при виявленні пацієнтів з первинним імунодефіцитом. За підозри на первинний імунодефіцит необхідно перевірити всі насторожуючі ознаки.		
Насторожуючі ознаки щодо первинних імунодефіцитів		
Діти		Дорослі
1.	Патологічна сприйнятливність до інфекції « ELVIS » Збудник, локалізація, перебіг, інтенсивність, сукупність	
2.	Імунна дизрегуляція « GARFIELD » Гранульома, аутоімунітет, рецидивуюча лихоманка, незвична екзема, лімфопроліферація, хронічне запалення кишечника	
3.	Порушення розвитку	Втрата ваги, як правило, при діареї
4.	Підозрілий сімейний анамнез (спорідненість, імунодефіцит, патологічна сприйнятливність до інфекції, імунотерапія, лімфома)	
5.	Гіпогаммаглобулінемія, персистуюча або рецидивуюча лімфопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія	
6.	Генетична вказівка на первинний імунодефіцит або позитивний скринінг новонароджених на первинні імунодефіцити	

За підозри на первинний імунодефіцит, перш за все, рекомендується провести базову діагностику з визначенням сироваткових імуноглобулінів (IgM, IgG, IgA, IgE) і диференціальний аналіз крові. Розширена діагностика з вивченням підкласів IgG, типуванням лімфоцитів, визначенням елементів систем комплементів і вакцинних антитіл повинна здійснюватися у співпраці з клінікою або приватним кабінетом з діагностики та лікування імунодефіцитів. Наявність потенційно вторинного дефіциту антитіл необхідно достовірно виключити при диференціальній діагностиці. Вони включають, зокрема, хронічну втрату ентерального або ниркового білка, токсичні причини (наприклад, стероїди, деякі протисудомні препарати, імунодепресанти або хіміотерапія) або злоякісні захворювання, особливо лімфоми та лейкози. Таблиця 7 наведено огляд можливих причин вторинного дефіциту антитіл.

Таблиця 7: Огляд можливих вторинних причин синдрому дефіциту антитіл (адаптовано з Jolles S., Chapel H., Litzman J., 2016):

Лімфопроліферативні захворювання	ХЛЛ, множинна міелома, неходжкінські лімфоми, лімфоми Ходжкіна, фолікулярна лімфома, мантийноклітинна лімфома, маргінально-клітинна лімфома
Втрата білка	Нефротичний синдром, ентеральна втрата білка
Захворювання	Кишкова лімфангієктазія (М. Вальдманн), синдром жовтих нігтів,

лімфатичної системи	хілоторакс, синдром Протея
Асоційовані з медичними препаратами	Ритуксимаб, клітинна терапія CART стероїди, циклофосфамід, клозапін, іматиніб, ібрутиніб, абатасепт, фенітоїн, карбамазепін, ламотриджин, вальпроат та ін.

Перед початком замісної терапії IgG пацієнти і члени сім'ї повинні бути проінформовані щодо діагнозу, очікуваної тривалості терапії в залежності від діагнозу і можливих ускладнень. Заміна полівалентних імуноглобулінів як продукту крові людини вимагає інформування про ризик передачі збудників, можливі несприятливі наслідки та письмову згоду пацієнтів або законного представника. Застосування повинно здійснюватися відповідно до умов нормативно-правової бази. Існують вимоги щодо зобов'язань з інформування, призначення та документування, а також до переливання інших продуктів крові у відповідності з законодавством окремих країн.

1.2. Ефективність терапії:

Замісна терапія імуноглобулінами проводиться полівалентними імуноглобулінами, отриманих з плазми > 1000 здорових донорів. Ефект базується зокрема на здатності антитіл IgG нейтралізувати бактеріальні токсини, суперантигени і віруси, а також активізувати комплемент і сприяти фагоцитозу та цитотоксичності, опосередкованій антитілами. Деякі пацієнти також можуть отримати користь від імуномодуючих та протизапальних властивостей. Безперечним є факт, що регулярна замісна терапія імуноглобуліном у пацієнтів з первинними синдромами дефіциту антитіл знижує частоту інфікування, потребу в антибіотиках, днів з лихоманкою і днів у стаціонарі. Наявні дані рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних когорт та ретроспективних досліджень представлені у відповідних розділах.

З етичних міркувань не існує порівняльних досліджень, які порівнюють заміщення імуноглобуліну з плацебо або відмовою від терапії. Клінічну користь порівнювали в ранніх дослідженнях внутрішньовенної терапії імуноглобуліном (IVIg) порівняно з внутрішньом'язовим введенням (IMIg) або плазмотерапією. Наші знання про принцип дії дози, тобто підвищення мінімального рівня IgG в сироватці при більш високих дозах імуноглобуліну, ґрунтуються на дослідженнях терапії з застосуванням IVIg. Для затвердження нових імуноглобулінових препаратів необхідно показати, що частота серйозних інфекцій із замісною терапією залишається <1 пацієнто-року. Результати останніх основних клінічних досліджень, які були проведені проспективно відповідно до нормативних вимог, також демонструють ефективність терапії імуноглобуліном.

1.3. Показання до замісної терапії імуноглобуліном:

Перше застосування імуноглобулінів в терапії пацієнтів з імунодефіцитами було виконано вже в 1952 році американським лікарем Огденом Брутоном у хлопчика з агаммаглобулінемією і тяжкими рецидивуючими інфекціями (Bruton, 1952). У пацієнтів з агаммаглобулінемією, обумовленою повною В-лімфопенією і у пацієнтів з гіпогаммаглобулінемією і порушенням реакції на вакцинацію (наприклад, гіпер-IgM синдром (ГІМС) і загальний варіабельний імунодефіцит (ЗВІД)) було проведено загалом 3 рандомізованих контрольованих дослідження (Nolte et al., 1979; Ammann et al., 1982; Roifman et al., 1987). Різноманітні когортні дослідження підтвердили клінічні переваги регулярної замісної терапії імуноглобулінами (Roifman et al., 1985; Quinti et al., 2007; Lucas et al., 2010). Через чіткі клінічні дані для цих груп захворювань сьогодні не було б етичним проводити плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження. Не існує контрольованих рандомізованих досліджень стосовно інших синдромів первинного дефіциту антитіл, так що для деяких захворювань доступний лише низький рівень доказовості.

Згідно з опублікованими даними, синдром дефіциту антитіл підрозділяються нижче на захворювання з доведеною, ймовірною, можливою і малоімовірною користю заміщення

IgG. Оскільки визначення різних імунodefіцитів та ця форма класифікації частково відрізняються, одне і те ж захворювання може потрапляти, наприклад, до категорії «доведена користь», а також до категорії «ймовірна користь» (наприклад, гіпогаммаглобулінемія та відсутність відповіді на вакцинацію або гіпогаммаглобулінемія та отримана відповідь на вакцинацію). Приймається рішення щодо дуже рідкісних первинних імунodefіцитів на основі клінічної картини та наявних публікацій теоретичних основ.

Крім клінічної ознаки патологічної схильності до інфекції, важливим критерієм для показання є відповідь на вакцинацію. Застосовуються як залежні від Т-клітин антигени (наприклад, вакцинація проти правця), так незалежні від Т-клітин антигени (наприклад, вакцинація проти пневмококу з використанням полісахаридних вакцин). Зокрема, щодо відповіді на вакцину від пневмококу в літературі існує безліч різних методів дослідження, які ґрунтуються як на використовуваній вакцині (полісахаридна вакцина в порівнянні з кон'югатною вакциною), так і на методах вимірювання (специфічний пневмококовий IgG сумарний або специфічні IgG-антитіла в порівнянні до різних серотипів пневмококу; вимірювання специфічних IgG в порівнянні з вимірюванням специфічних IgM та IgA і ін.) не дозволяють однозначно визначити недостатню реакцію на вакцинацію (Orange et al., 2012; Cavaliere 2013; Janssen et al., 2014).

Якщо для профілактичної вакцинації визначені захисні титри (див. Таблицю 8а), у пацієнтів після вакцинації повинно бути відповідне збільшення захисного діапазону. З міркувань практичності подвоєння специфічного пневмококового IgG перед вакцинацією порівняно з контрольним значенням приблизно через 4-6 тижнів після вакцинації зарекомендувало себе як маркер адекватної реакції на вакцину у більшості центрів з імунodefіцитом в Німеччині. Однак слід зазначити, що при специфічних значеннях антитіл, які є стандартними ще до вакцинації, не кожне відсутнє подвоєння початкової величини може трактуватися як патологічне.

В принципі, відповідь на вакцинацію потрібно перевіряти перед початком замісної терапії імунoglobulinом, оскільки інтерпретувати відповідь на вакцинацію при регулярному прийомі імунoglobulinів вже неможливо. Однак при гострій клінічній картині попередній тест на відповідь на вакцинацію не повинен затримувати початок терапії. У разі агаммаглобулінемії тест на відповідь на вакцинацію не вимагається. Через виникнення складнощів в інтерпретації відповіді на вакцинацію рекомендується проводити її за консультацією в клініці або приватному кабінеті з діагностики та лікування імунodefіциту.

Таблиця 8а: Вибір прийнятих граничних значень для позитивної відповіді на вакцинацію згідно з RKI. Адаптовано з «Інформації про щеплення пацієнтів з імунodefіцитом/станом на: листопад 2005 року» Постійної комісії з вакцинації (STIKO) Інституту Роберта Коха:

Захворювання	Метод	Граничне значення	Коментар
Дифтерія	ELISA	$\geq 0,1$ мкл/мл	
Правець	ELISA	$\geq 0,1$ мкл/мл	
Коклюш		Невизначено	
Гемофільна інфекція (Hib)	RABA	$\geq 0,15$ мкг/мл «Короткочасний захист» ≥ 1 мкг/мл «Довготривалий захист»	
Гепатит В	ELISA	≥ 100 МО/мл	У США ≥ 10 МО/мл
Пневмококи	ELISA	$\geq 1,3$ мкг/мл	Див. Таблицю 9

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 1:

Перед початком замісної терапії імунoglobulinом слід перевірити відповідь на вакцинацію у

пацієнтів. У разі клінічної невідкладності діагностична вакцинація не повинна затримувати початок замісної терапії імуноглобуліном. У разі агаммаглобулінемії попереднє дослідження відповіді на вакцинацію не вимагається.

Консенсус експертів: повний консенсус

Проспективних досліджень, які чітко визначають встановлення нижнього порогового значення, з якого слід починати замісну терапію імуноглобуліном (Perez et al., 2017), не існує. У пацієнтів без патологічної схильності до інфікування і хорошої відповіді на вакцинацію процедура спостереження також виправдана при значеннях IgG <4 г/л. Нижче представлені окремі захворювання з дефіцитом антитіл у відповідності до показань до регулярної замісної терапії імуноглобуліном.

а. Порушення дефіциту антитіл з доведеною користю від замісної терапії імуноглобуліном:

i. Агаммаглобулінемія

Причини агаммаглобулінемії у пацієнтів з первинними синдромом дефіциту антитіл наведені в Таблиці Q в додатку. При агаммаглобулінемії (<2 г / л IgG у сироватці крові) з відсутніми зрілими В-клітинами (<2% В-клітин у периферійній крові) є чіткі показання до замісної терапії імуноглобуліном через відсутність вироблення антитіл. Значне зниження рівня інфікування було продемонстровано в трьох рандомізованих контрольованих дослідженнях (Nolte et al., 1979; Ammann et al., 1982; Roifman et al., 1987) та декількох обсерваційних дослідженнях (Lederman & Winkelstein, 1985; Liese et al., 1992; Quartier et al., 1999; Aghamohammadi et al., 2004) (див. Таблицю А в додатку).

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 2:

При первинному синдромі дефіциту антитіл з агаммаглобулінемією слід проводити замісну терапію імуноглобуліном.

Рівень доказу: 2; Рівень рекомендації: А (повний консенсус)

ii. Гіпогаммаглобулінемія з порушеною реакцією на вакцинацію

Синдром Нурер-IgM (ГІГМ) зі зниженням концентрації IgG і IgA в сироватці при нормальних або підвищених концентраціях IgM в сироватці крові і нормальному показнику В-клітин обумовлені недостатнім утворенням специфічних антитіл внаслідок неналежного утворення специфічних антитіл. Причини розповсюджених синдромів ГІГМ наведені в додатку в таблиці Q.

Є чітке показання до застосування замісної терапії імуноглобуліном. У рандомізованих контрольованих дослідженнях Ammann et al. також були включені пацієнти з ГІГМ, хоча зібрані дані не оцінювалися окремо за хворобою (Ammann et al., 1982). Чотири ретроспективні когортні дослідження дають додаткові докази (Skull et al., 1996; Levy et al., 1997; Winkelstein et al., 2003; Quartier et al. 2004). Слід підкреслити, що при наявності додаткового клітинного імунодефіциту, особливо у пацієнтів з дефіцитом CD40L при хворобі Брутона і аутосомно-рецесивним дефіцитом CD40, існує значно підвищений ризик опортуністичних інфекцій (Levy et al., 1997; Winkelstein et al., 2003). Крім замісної терапії імуноглобуліном, цих пацієнтів слід направити до центру з досвідом лікування первинних імунодефіцитів для подальшої діагностики та терапії, оскільки трансплантація стовбурових клітин може бути доцільною, якщо є схильність до опортуністичних інфекцій та злоякісних новоутворень (de la Morena et al., 2017). У пацієнтів з ГІГМ 2 (мутація цитидиндезамінази, індукованої активацією (ЦІД)) загальний клінічний фенотип більш помірний. Зазначено вище. В дослідженні Quartier et al. продемонстровано, що терапія IVIg сприяла зниженню частоти захворювання на пневмонію та бронхіти, менінгіт не спостерігався. У всіх випадках тяжких форм інфекцій при терапії IVIg рівні IgG були < 4 г/л

(Quartier et al., 2004) (див. також Таблицю В).

Загальний варіабельний імунodefіцит (ЗВІД) є найбільш поширеним клінічно значимим синдромом дефіциту антитіл. Згідно з існуючими критеріями Європейського товариства з імунodefіциту (ESID), крім клінічної картини (діагноз з чотирьох років (поява симптомів ще раніше), патологічна схильність до інфекцій або аутоімунітету, гранулематозні захворювання, поліклональна лімфопроліферація або позитивний сімейний анамнез) і значна гіпогаммаглобулінемія (зниження IgG і IgA +/-зниження IgM також існує обмежена відповідь на вакцинацію та/або відсутні ізогемаглютиніни та/або зменшена частка пам'яті В-клітин, змінених за класом (<70% вікового стандарту) (дивіться Таблицю 8b та (<https://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>). Імунологічний фенотип також може бути результатом первинного дефекту Т-клітин, тому завжди вимагається дослідження Т-клітин. Імунофенотип деяких пацієнтів із ЗВІД також може бути пов'язаний з відсутністю В-клітин та/або тяжкою недостатністю антитіл до агаммаглобулінемії. Не існує плацебо-контрольованих досліджень щодо застосування імуноглобулінів у пацієнтів з вираженою гіпогаммаглобулінемією внаслідок ЗВІД. У три рандомізовані контрольовані дослідження застосування IVIg порівняно з IMIg у пацієнтів з різними причинами дефіциту антитіл також були включені пацієнти з ЗВІД (Nolte et al., 1979; Ammann et al., 1982; Roifman 1987). Клінічна користь також була продемонстрована в проспективних дослідженнях (Cunningham-Rundles et al., 1984), у ряді великих перспективних когортних досліджень (de Gracia et al., 2004; Quinti et al., 2007; Lucas et al., 2010) та в декількох ретроспективних випадках (Skull&Kemp, 1996; Busse et al., 2002; Aghamohammadi et al., 2004) можуть бути чітко продемонстровані. Дослідження наведені в додатку в таблиці В.

Клінічно може спостерігатися підвищена схильність до інфекції, а також ознаки порушення імунної регуляції у постраждалих пацієнтів. Відповідні аспекти лікування зазначаються в Розділі 2. «Тактика та варіанти лікування неінфекційних проявів.» Не існує досліджень, які дозволяють визначити, чи хворі на ЗВІД без патологічної схильності до інфекції, але з ознаками порушення імунної регуляції, отримують перевагу від замісної терапії імуноглобуліном.

Поточні дані ретроспективного аналізу пацієнтів із ЗВІД з використанням підшкірного або внутрішньовенного імуноглобуліну свідчать про те, що у пацієнтів з рівнем IgG < 7г/л може бути підвищений ризик імуноцитопенії (ІТП) (Scheuerlein et al., 2018). Крім того, у проспективному когортному дослідженні Quinti et al. спостерігалось, що поширеність аутоімунної тромбоцитопенії, аутоімунної анемії та аутоімунної нейтропенії зменшилась при регулярній терапії імуноглобуліном порівняно з періодом до встановлення діагнозу та без терапії (5,6 проти 2,6 та 2,7 проти 1,1 відповідно) (Quinti et al., 2007).

Таблиця 86: Реєстр ESID - Робочі визначення для клінічної діагностики первинних імунodefіцитів: ЗВІД

Загальний варіабельний імунodefіцит (ЗВІД)	Принаймні один з наступних пунктів: • патологічна сприйнятливність до інфекції • ознаки аутоімунності • гранулематозні захворювання • неясні поліклональні лімфопроліферації • позитивний сімейний анамнез при первинному синдромі дефіциту антитіл ТА зниження IgG та IgA з або без знижених значень IgM (вимірюється не менше двох разів; >2SD вікової норми); ТА хоча б один з наступних пунктів: • обмежена відповідь на вакцинацію (та/або зниження ізогемаглютинінів); виявлення відновлених специфічних антитіл при визначенні захисних значень
--	---

	• зменшилася частка зміненої класової пам'яті В-клітин (<70% від вікової норми) ТА виключення вторинних причин гіпогаммаглобулінемії ТА діагностика після 4-річного віку (симптоми можуть з'являтися і раніше) ТА виключення відповідного дефекту Т-клітин, визначеного у разі наявності принаймні двох з наступних характеристик (у=років): • Кількість клітин/мікроліт CD4: 2-6 років <300, 6-12 років <250, >12 років <200 • % наївних CD4: 2-6 років <25%, 6-16 років <20%, >16 років <10% • Відсутня проліферація Т-клітин
--	--

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 3а:

При первинному дефіциті антитіл з гіпогаммаглобулінемією (зниження IgG) і відсутності або сильно обмеженому виробленні специфічних антитіл IgG, а також патологічній схильності до інфекції, слід проводити замісну терапію імуноглобуліном.

Рівень доказу: 2; Рівень рекомендації: А (повний консенсус)

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 3б:

Замісну терапію імуноглобуліном слід розглядати у пацієнтів з первинними синдромом дефіциту антитіл з гіпогаммаглобулінемією (зниження IgG, наприклад при ЗВІД) та імунною дизрегуляцією, особливо у випадку медикаментозної імуносупресії та/або імуноцитопенії, навіть якщо немає патологічної схильності до інфекцій.

Консенсус експертів: повний консенсус

б. Порушення дефіциту антитіл з ймовірною користю від замісної терапії імуноглобуліном:

і. *Гіпогаммаглобулінемія з нормальною реакцією на вакцинацію та патологічною схильністю до інфекції*

Некласифікований дефіцит антитіл (НДА) або ідіопатична гіпогаммаглобулінемія: на противагу діагнозу ЗВІД та інших визначених синдромів дефіциту антитіл (селективний дефіцит IgA, селективний дефіцит IgM, дефіцит підкласу IgG і комбінований дефіцит підкласу IgA/IgG) визначається відповідно до діючих критеріїв ESID під терміном «некласифікований дефіцит антитіл» (НДА) (Таблиця 8с). Проспективні дослідження стосовно переваг замісної терапії імуноглобуліном в цій групі пацієнтів не проводились. У ретроспективному дослідженні Driessen et al. повідомляється, що 12/21 пацієнт з НДА регулярно отримують імуноглобулін через підвищення сприйнятливості до інфекцій (Driessen et al., 2013). Рішення про будь-яку замісну терапію імуноглобуліном повинно індивідуально залежати від ступеня зниження IgG і сприйнятливості до інфекцій. Деякі пацієнти класифікуються як пацієнти з *гіпогаммаглобулінемією зі зниженою відповіддю на вакцинацію у відповідності до відповіді на вакцинацію* (див. вище).

Немає результатів дослідження, щоб встановити порогове значення для початку замісної терапії імуноглобуліном. У ряді основних досліджень також були залучені пацієнти з некласифікованим дефіцитом антитіл (ідіопатичною гіпогаммаглобулінемією) (Church et al., 2006; Wasserman et al., 2011) та клінічною перевагою від імуноглобулінової терапії (див. опис в Таблиці О в Додатку). На підставі проведених досліджень у пацієнтів зі ЗВІД процедура спостереження в залежності від сприйнятливості до інфікування при значеннях IgG > 4 г/л і отриманої відповіді на вакцинацію є виправданою. При наявності бронхоектатичної хвороби, яку можна виявити згідно вищезазначеного. В роботі Дріссена та

ін. (Driessen et al.) і в недавньому аналізі (Janssen et al., 2018) у 24% і 44% пацієнтів з НДА регулярна замісна терапія імуноглобулінами виявляється виправданим.

Таблиця 8с: Реєстр ESID — Робочі визначення для клінічної діагностики ЗЗОМТ: некласифікований дефіцит антитіл (НДА)

Некласифікований дефіцит антитіл (НДА)	Принаймні один з наступних пунктів: • патологічна схильність до інфекції • ознаки аутоімунного імунітету (особливо аутоімунної цитопенії) • неясна поліклональна лімфопроліферація • позитивний сімейний анамнез при первинному синдромі дефіциту антитіл І хоча б один з наступних пунктів: • значне зниження одного або декількох значень для IgG, IgGL, Lgg2, Lgg3, IgA або IgM • обмежена відповідь на вакцинацію (та/або зниження ізогемаглютинінів); виявлення відновлених специфічних антитіл при визначенні захисних значень ТА виключення вторинного генезу (наприклад, інфекції, втрати білка, ліків або зловживань) ТА виключення відповідного дефіциту Т-клітин ТА не відповідає критеріям інших робочих визначень робочих ESID (крім «некласифікованих імунодефіцитів»)
--	--

ii. *Специфічний дефіцит антитіл*

У разі специфічного дефіциту антитіл (СДА) при нормальній кількості В-клітин і концентрації імуноглобуліну в сироватці (нормальні основні класи імуноглобуліну і підкласи IgG) порушується здатність до утворення специфічних антитіл (в основному полісахаридних антитіл) (Ambrosino et al., 1987). Що стосується діагнозу цієї клінічної картини, необхідно звернутися до таблиці 9 та відповідних публікацій (наприклад, Perez, Perez, et al 2017, Bonilla, et al., 2017). На практиці діагностика відповіді на вакцинацію від пневмококу з роздільним вимірюванням окремих пневмококових серотипів недоступний у всій країні. Рекомендується звернутися до центру імунодефіциту для тлумачення та загальної оцінки.

Таблиця 9: Специфічна недостатність антитіл. Adaptiert von Orange et al., 2012:

Фенотип	Відповідь вакцинацію проти PPV23 (вік >6 років)	Відповідь на вакцинацію проти PPV23 (вік <6 років)	Примітка
Тяжкий	≤2 захисних титрів (≥1,3 мкг/мл)	≤2 захисних титрів (≥1,3 мкг/мл)	Також захисні титри на нижній межі норми
Середній	Захисний титр від < 70% серотипів (≥1,3 мкг/мл)	Захисний титр від < 50% серотипів (≥1,3 мкг/мл)	Захисний титр проти ≥3 серотипів
Помірний	Відсутність захисного титру проти множинних серотипів або менше, ніж дворазове збільшення 70% серотипів	Відсутність захисного титру проти множинних серотипів або менше, ніж дворазове збільшення 50% серотипів	Удвічі збільшується, якщо титр вакцинації перед вакцинацією становив <4,4-10,3 мкг/мл

Тип пам'яті	Втрата відповіді на вакцинацію протягом 6 місяців	Втрата відповіді на вакцинацію протягом 6 місяців	Початкова адекватна відповідь на вакцинацію $\geq 50\%$ (віком <6 років) або $\geq 70\%$ (віком > 6 років) серотипів
-------------	---	---	--

При проведенні досліджень стосовно дефіциту підкласу IgG в поєднанні зі специфічною недостатністю антитіл, доступні три перспективних дослідження з невеликою кількістю випадків застосування імуноглобулінів в цій групі пацієнтів (Bernatowska-Matuszkiewicz et al., 1991; Barlan et al., 1993; Abdou et al., 2009). Хоча специфічний дефіцит антитіл може вказувати на наявність інших клінічно значущих первинних імунодефіцитів, в дослідженні Ruuskanen et al. повідомили, що спонтанна реконвалесценція трапляється часто, особливо у дітей (8/10 дітей). Лише двоє дітей потребували тимчасової профілактики з використанням TMP/SMX та IVIg (Ruuskanen et al., 2012). У невеликому ретроспективному дослідженні за участю 20 пацієнтів з тяжкою формою бронхіальної астми та селективним дефіцитом антитіл, діагностованим під час курсу IVIg з дозою 400-600 мг/кг маси тіла кожні 3-4 тижні показав зниження частоти госпіталізації та респіраторних інфекцій (Schwartz et al., 2006). В рекомендаціях Американської академії алергії, астми та імунології (AAAAI), Американського коледжу алергії, астми та імунології (ACAI) та Спільної ради з питань алергії, астми та імунології (JCAAI), а також відповідно до рекомендацій у Великобританії (Третій звіт національної бази даних імуноглобуліну Сполученого Королівства; Департамент з рекомендацій з охорони здоров'я (Сполучене Королівство)) спочатку рекомендується застосування профілактичних антибіотиків (Bonilla et al., 2015; «Рекомендації щодо застосування імуноглобуліну.» 2nd ed. UK 2011). Застосування замісної терапії імуноглобуліном рекомендується при:

- (a) частих та/або серйозних інфекціях;
- (b) вираженій відсутності відповіді на вакцинацію полісахаридом (<2 тестованих серогруп із специфічною концентрацією $> 1,3$ мкг/мл);
- (c) значних побічних реакціях при антибіотикопрофілактиці; або
- (d) відсутності клінічного поліпшення при антибіотикопрофілактиці.

Опитування американських імунологів у 2010 р. встановило, що 80% хворих на СДА лікувались імуноглобулінами (Yong et al., 2010). Специфічний дефіцит антитіл завжди повинен супроводжуватися подальшою імунологічною діагностикою, щоб не залишити без уваги інші супутні первинні імунодефіцити.

iii. *Вибрані моногенетичні запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ) з кількісним та/або якісним порушенням антитіл*

Крім перерахованих груп захворювань існують й інші первинні імунодефіцити, при яких, незважаючи на нормальні рівні імуноглобулінів, існує ймовірна користь від профілактичної терапії імуноглобулінами. Додаткове профілактичне заміщення імуноглобулінами рекомендується для пацієнтів з тяжкими вродженими вадами імунітету (наприклад, NEMO, IRAK4, MyD88, Ataxia-teleangiectasia та ін.) залежно від захворювання, клінічної картини та рівня імуноглобуліну (Sanal et al., 1999; Picard et al., 2011; McKelvie et al., 2014; Gobin et al., 2017).

Існує також потенційна користь для пацієнтів з аутосомно-домінантним успадкованим синдромом Гіпер-IgE (HIES) внаслідок мутацій в STAT3 (AD-HIES). Виявлено знижені реакції на клітинну та гуморальну вакцинацію та знижену реакцію IgG на золотистий стафілокок (Sheerin&Buckley, 1991; Leung et al., 1988; Stentzel et al., 2017).

Заміщення IgG може бути також корисним у пацієнтів з AD-HIES з дефіцитом підкласу IgG (Stentzel et al., 2017).

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 4:

Замісну терапію імуноглобуліном слід також розглядати при первинному синдромі дефіциту антитіл з гіпогаммаглобулінемією (зниження рівня IgG) і патологічною сприйнятливістю до інфекції, якщо виявлено специфічну реакцію на IgG.

Консенсус експертів: консенсус

с. Порушення дефіциту антитіл з потенційною користю від замісної терапії імуноглобуліном:

i. Дефіцит підкласу IgG1-3/комбінований дефіцит підкласу IgA/IgG

Масштаб дослідження недостатній для терапії дефіциту підкласу IgG, при якій один або кілька підкласів IgG знижуються при нормальному загальному значенні IgG та нормальній кількості В-клітин. Єдине ретроспективне дослідження з більшою кількістю випадків (к-ть=132 і 786 пацієнто-років) повідомило про зниження антибактеріальних інфекцій > 50% у 92/132 пацієнтів з ізольованим або комбінованим дефіцитом підкласів IgG1-3 (Olander-Nielsen et al., 2007). Однак інформація про відповідь на вакцинацію проти пневмококу та нормальні значення підкласів IgG відсутні. Крім того, 56% пацієнтів мали бронхіальну астму/ХОЗЛ. Також у проспективному дослідженні Bernatowska-Matuszkiewicz et al, існує висока частка пацієнтів з бронхіальною астмою (19/30 пацієнтів). З 30 обстежених пацієнтів тільки 9 пацієнтів мали ізольований дефіцит IgG3 або комбінований дефіцит підкласу IgG3 і IgG4, у всіх інших пацієнтів був (додатковий) діагноз специфічного дефіциту антитіл (СДА, див. нижче). В іншому невеликому проспективному дослідженні 6 пацієнтів мають дефіцит підкласу IgG в поєднанні зі специфічним пневмококовим дефектом антитіл до > 5 серотипів, тільки у 2 пацієнтів спостерігається дефіцит підкласу IgG зі специфічним дефектом пневмококових антитіл до декількох (1 до 2) серотипів (Abdou et al., 2009). У публікації "Barlan et al." у проспективному дослідженні пацієнтів з дефіцитом підкласу IgG3 та стійкими рецидивуючими інфекціями в умовах антибіотикопрофілактики продемонстровано, що рівень інфікування значно знизився у 12 пацієнтів, які отримували терапію з IVIg (Barlan et al., 1993). Недавнє ретроспективне дослідження 13 дорослих пацієнтів з дефіцитом підкласу IgG3 є методологічно недостатнім для отримання клінічних переваг від терапії імуноглобулінами цієї групи пацієнтів (Abrahamian et al., 2010). Опис досліджень можна знайти в Таблиці С в додатку.

Поєднання дефіциту IgA і дефіциту підкласу IgG2 має супроводжуватися подальшим уточненням імунологічних даних, особливо у дітей, оскільки багато пацієнтів з атаксія-телеангіоектазією з цією комбінацією дефіциту антитіл викликають підозру (Driessen et al., 2013a).

Підсумовуючи це, кількість пацієнтів невелика, а співставність груп пацієнтів та різних підкласів дуже обмежена.

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 5:

У разі ізольованого або комбінованого дефіциту підкласів IgG1-3 з патологічною схильністю до інфекції, замісна терапія імуноглобуліном може розглядатися після невдалої антибіотикопрофілактики.

Рівень доказу: 4; Рівень рекомендації: А (повний консенсус)

ii. Транзиторна гіпогаммаглобулінемія дитячого віку:

Транзиторна гіпогаммаглобулінемія дитячого віку - це тимчасове зниження імуноглобулінів у сироватці крові в грудному віці, яке нормалізується спонтанно в міру прогресування процесу. Специфічне утворення антитіл, наприклад, після вакцинації, є

нормальним явищем. Дослідження щодо застосування замісної терапії імуноглобуліном у 13 дітей з цією формою дефіциту антитіл (Düse et al., 2010) не змогло у зв'язку з малою кількістю досліджуваних та коротким періодом втручання (2-3 місяці) та період спостереження, а також відсутністю інформації про рівень інфікування до та після замісної терапії імуноглобуліном, не свідчать про ефективність терапії імуноглобуліном. У ретроспективному аналізі 66 дітей з транзиторною гіпогаммаглобулінемією в грудному віці 43 дітей лікувалися препаратом IVI (400-500 мг/кг маси тіла кожні 6-8 тижнів), 23 дітям не призначали терапію або антибіотикопрофілактику. Групи значно відрізнялися за частотою інфікування та рівнем IgG. Хоча спостерігалось зниження частоти інфікування, дані не були статистично значущими в порівнянні з контрольною групою (п: 0,446). Не було доказів того, що терапія IVIg затримувала спонтанну нормалізацію IgG (Memmedova et al., 2013).

d. Синдром дефіциту антитіл з малоюмовірною користю від замісної терапії імуноглобуліном:

i. Селективний дефіцит IgA:

Селективний дефіцит IgA не є показанням до замісної терапії імуноглобуліном. У пошуковому дослідженні 1997 року досліджувалось десять пацієнтів з ізольованим дефіцитом IgA та підвищеною схильністю до інфекцій з більш ніж чотирма інфекціями на рік, які потребують антибіотикотерапії. Після початку введення щотижневої дози SCIg з 100 мг/кг маси тіла/тиждень протягом 18-43 міс рівень інфікування значно знизився (Gustafson et al., 1997). Оскільки це єдине дослідження, при невеликій групі дослідження рекомендацію щодо цього не можна сформулювати.

Оскільки були описані переходи стосовно ЗВІД, подальші перевірки доцільні в залежності від клінічної картини (Espanol et al., 1996; Aghamohammadi et al., 2008).

ii. Селективний дефіцит IgM:

Стосовно селективного дефіциту IgM доступна лише незначна кількість ретроспективних досліджень. Неоднорідність досліджуваних популяцій (частково ізольований дефіцит IgM, частковий дефіцит IgM в поєднанні з дефіцитом підкласу IgG та різними граничними значеннями для визначення селективного дефіциту IgM) ще більше ускладнює інтерпретацію. Хоча пацієнти з підвищеною схильністю до інфекцій викликають підозру, користь від додаткового заміщення імуноглобуліном суперечлива. У сучасній європейській групі дослідження з 17 пацієнтів з селективною недостатністю IgM 6/17 не мали клінічних симптомів. За винятком одного пацієнта, у якого розвинувся «хороший синдром», не проводилося ні профілактичної антибіотикотерапії, ні введення імуноглобуліну (Chovanцова et al., 2017). У американській групі було представлено 12/15 пацієнтів з підвищеною схильністю до інфікування. Систематичне дослідження клінічного перебігу стосовно схильності до інфікування п'яти пацієнтів, які отримували IVIg, відсутнє (за даними авторів, хороший клінічний відгук) (Yel et al., 2009). У найбільшій групі дорослих пацієнтів з селективною недостатністю IgM 64% з 36 пацієнтів мали підвищену респіраторну інфекцію. Імуноглобулін не призначався (Goldstein et al., 2006). Отримати рекомендації, виходячи з поточних даних, неможливо. При селективному дефіциті IgM завжди повинно проводитися подальше імунологічне уточнення.

iii. Дефіцит підкласу IgG4

Дослідження щодо ізольованого дефіциту підкласу IgG4 для оцінки клінічних переваг замісної терапії імуноглобуліном відсутні. Молекулярна структура і дуже широкий діапазон нормальних показників свідчать патофізіологічно проти ненадлишкової функції в захисті від інфекції. Ізольований дефіцит підкласу LGG4 не є профілактичним імунодефіцитом, який можна лікувати, зокрема, замісною терапією IgG.

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 6:

При дефіциті IgA, селективному дефіциті IgM або ізольованому дефіциті IgG4 та виробленні специфічних антитіл IgG відповідно до віку замісна терапія імуноглобулінами не повинна проводитися.

Консенсус експертів: консенсус

е. Порушення дефіциту антитіл з супутнім обмеженням Т-клітинного імунітету і невідомим генетичним основним/комбінованим імунодефіцитом (КІД):

У пацієнтів з гіпогаммаглобулінемією і додатковим відповідним обмеженням Т-клітинного імунітету, визначається як мінімум 2 з наступних 3 пунктів:

- (a) зниження CD4-клітин: <300/мкл у віці 2-6 років, <250/мкл у віці 6-12 <200/мкл у віці > 12 років;
- (b) зниження відсотка наївних CD4-клітин: < 25% у віці 2-6 років, < 20% у віці 6-16 років, 16 < 10% у віці > 16 років;
- (c) відсутність реакції Т-клітин після стимуляції мітогену або TCR;

можна припустити підвищений ризик (умовно-патогенних) інфекцій (Bertinchamp et al., 2016). Рекомендується додаткова антибіотикопрофілактика при TMP/SMX (див. Розділ: Підтримуючі заходи – Протиінфекційна терапія). Рекомендується подальше уточнення генетичних даних для класифікації захворювання. Чітке розмежування від діагнозу ЗВІД не завжди можливо з точки зору пов'язаності ЗВІД та КІД. При вираженому обмеженні Т-клітинного імунітету замісної терапії IgG недостатньо навіть у поєднанні з профілактичними антибіотиками. Догляд за цими пацієнтами в центрі, що має досвід аlogenної трансплантації стовбурових клітин, вкрай необхідний (див. Таблицю D)

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 7:

При синдромі дефіциту антитіл з додатковим клітинним імунодефіцитом (хвороба Брутона, комбіновані імунодефіцити (КІД) та ін.) одна лише заміна антитіл недостатня. Потребується переведення до центру з досвідом діагностики та лікування імунодефіцитів та, за необхідності, трансплантації стовбурових клітин.

Консенсус експертів: повний консенсус

Коментар робочої групи: При найбільш тяжких імунних дефектах проводиться аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), яка має на меті забезпечити стабільне приживлення донорських стовбурових клітин після часткової або повної абляції кісткового мозку та імунної системи. Аlogenна ТГСК є єдиним методом порятунку життя для пацієнтів з усіма формами тяжкого комбінованого імунодефіциту та вродженого агранулоцитозу.

З удосконаленням схем кондиціонування та протиінфекційного контролю в посттрансплантаційному періоді ТГСК стала розглядатися як радикальний метод терапії також для менш тяжких імунодефіцитів. Даний метод лікування розглядається як терапія вибору при інших комбінованих імунодефіцитах (не таких глибоких, як ТКІД), комбінованих імунодефіцитах із синдромальними рисами (наприклад, синдром Віскотта-Олдріча, синдром Ніймеген, деяких функціональних дефектах системи фагоцитозу (хронічний гранулематозний хворобі), синдромі гіперімуноглобулінемії М, зумовлений дефіцитом CD40-ліганду та інших. Зважаючи на зменшення ризиків і підвищення показників виживання після трансплантації, перелік нозологій, при яких застосовують цей радикальний метод лікування, суттєво розширився, і процес цей триває. (6). Показання для проведення трансплантації стовбурових клітин крові при ПІД сформульовані Європейського товариства первинних імунодефіцитів та Європейського товариства з трансплантації

кісткового мозку EBMT/ESID Guidelines for haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies (7).

В той же час проведення ТГСК асоційоване із певними ризиками, що включають перш за все інфекційні ускладнення, а також розвиток гострої та хронічної хвороби «трансплантат проти господаря» («graft-versus-host disease» (cGVHD)). Тому рішення щодо ТГСК має бути зваженим з урахуванням всіх можливих ризиків і переваг.

Одним із найбільш важливих факторів, що впливає на рівень виживання пацієнтів з ПІД після ТСКК визнано вік її проведення. Найкращі результати виживання досягаються при проведенні ТСКК у пацієнтів із ТКІД у перші 3 місяці життя - 97%, ефективність цієї процедури прогресивно зменшується із збільшенням віку дитини. (8-11)

Незважаючи на покращення настороженості стосовно ПІД серед медичної громадськості і більш раннього направлення до спеціалізованих центрів, що значно покращило прогноз щодо виживання таких пацієнтів, в тому числі за рахунок раннього здійснення ТСКК при комбінованих імунodefіцитах, у більшості випадків провести ТСКК у заданий проміжок часу не вдається. Тому актуальними залишаються підтримуюча терапія, яка дозволить довести пацієнта у стабільному стані до проведення трансплантації або дозволить забезпечити максимально довгу тривалість і максимально високу якість життя при неможливості здійснення радикального методу лікування.

Підтримуюча терапія полягає у замісній транії препаратами імуноглобулінів, протимікробній терапії і профілактиці (антибіотики, противірусні препарати), забезпеченні умов, наближених до стерильних.

Для менш глибоких також розглядається ТГСКК як радикальний метод лікування, проте деякий час пацієнти можуть бути компенсовані за рахунок замісної терапії імуноглобулінами та протимікробної терапії та профілактики.

Рання трансплантація тимусу (тобто допочатку інфекційних ускладнень) може сприяти успішному відновленню імунної системи у пацієнтів із повним 22q11,2 DS, фенотипово подібним до ТКІД. При відсутності доступу до трансплантації тимусу проводять алогенну ТГСК.

Пацієнтам з Т-лімфопенією або невідомим імунним статусом слід проводити гемотрансфузії лише опроміненими препаратами крові від CMV-серонегативних донорів (як при ТКІД).

1.4. Виконання:

Розглянуті тут форми заявок та дані про виконання терапії безпосередньо відносяться до застосування препаратів імуноглобуліну в рамках замісної терапії. Від цього слід відрізнати використання імуномодуляції, яка тут не розглядається. В даний час в Німеччині доступні 18 різних імуноглобулінів, чотири з яких схвалені для підшкірного введення (див. Таблицю Р в додатку). Інформацію про доступні продукти у Швейцарії та Австрії дивіться «Фармацевтичний збірник Швейцарії» (www.kompndium.ch) та «Фармацевтичний збірник Австрії» (www.ami-info.at). На європейському рівні моніторинг лікарських засобів здійснюється Європейським агентством з лікарських засобів (EMA/www.ema.europa.eu). Щодо можливих відмінностей в якісних характеристиках надається посилання на технічні характеристики виробника. Однак у схвальних дослідженнях препарати одного виробника зазвичай порівнюються один з одним, тому жоден препарат від одного виробника не можна особливо рекомендувати. Усі препарати демонструють хорошу ефективність щодо зниження частоти інфікування в ході схвальних досліджень (див. Таблицю Q в додатку).

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 8:

Полівалентні препарати імуноглобулінів різних виробників можуть в значній мірі вважатися еквівалентними за ефективністю.

Консенсус експертів: консенсус

а. Заявки на участь

У замісної терапії імуноглобуліном доступні різні форми застосування. Внутрішньовенне введення імуноглобуліну (IVIg) дозволено лише для введення під медичним наглядом і тому має призначатися в клініці, швидкій допомозі або приватному кабінеті, що спеціалізується на цьому виді терапії. Підшкірне введення (SCIg) також прямо схвалено для застосування в домашній терапії. Однак, внутрішньом'язове введення (IMIg) не має важливого значення, оскільки така форма введення більше не рекомендується.

і. Застосування під наглядом лікаря: IVIg (терапія імуноглобуліном внутрішнього введення)

Попередні дослідження щодо клінічної користі замісної терапії імуноглобулінами при первинному синдромі дефіциту антитіл були вивчені та підтверджені майже виключно при внутрішньовенному застосуванні (включаючи Nolte et al., 1979; Ammann et al., 1982; Cunningham-Rundles et al., 1983; Roifman et al., 1987; Bernatowska et al., 1987). У Німеччині такий спосіб застосування препарату дозволений лише під медичним наглядом.

ii. Домашня терапія:

Замісна терапія імуноглобуліном підшкірного введення показало поліпшення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, порівняно з IVIg (Gardulf et al., 1995; Gardulf et al., 2004; Nicolay et al., 2006; Fasth&Nystrom, 2008, Gardulf et al., 2008). В основному це пов'язано з можливістю самостійного застосування в рамках домашньої терапії. В публікації Abrahamsen et al. також продемонстрована хороша ефективність та безпека застосування SCIg, який використовується в рамках домашньої терапії (Abrahamsen et al., 1996), у восьми пацієнтів, які раніше отримували IMIg або IVIg. У 2016 році огляд зміни якості життя, обумовленої здоров'ям, після початку домашньої терапії показав значне поліпшення та задоволеність пацієнтів (Gardulf&Nicolay, 2006).

Окрім переваг у розподілі вільного часу та низьких витрат через зменшення залежності від медичних працівників, домашнє самолікування може мати позитивний вплив на розуміння пацієнтом своєї хвороби та дотримання відповідної терапії. Домашня терапія рекомендується при належному дотриманні і після інтенсивного курсу навчання, а також під наглядом кваліфікованого імунологічно центру або приватної клініки. Крім виявлення побічних ефектів і заходів, які необхідно вжити, обробка інфузійного насоса та вибір довжини голки є частиною цього навчання. На практиці в рамках цього навчання перше застосування препарату проводиться під наглядом лікаря, що спеціалізується на цій методиці.

Огляд дослідження з домашньої терапії можна знайти в додатку (таблиця F).

Перед початком домашньої терапії застосовуються ті самі інформаційні зобов'язання лікуючого лікаря. Письмову згоду на замісну терапію підшкірним імуноглобуліном в якості домашньої терапії необхідно дати до початку терапії.

SCIg (терапія з підшкірним введенням імуноглобуліну):

Після першої терапії з підшкірним імуноглобуліном при ЗЗОМТ (Bruton, 1952) цей тип застосування був відновлений і розроблений тільки в 1980-х роках (Ugazio et al., 1982; Roord et al., 1982; Welch & Steihm, 1983; Gardulf et al., 1991).

Не існує плацебо-контрольованих досліджень для застосування SCIg терапії. Такі дослідження не є необхідними, оскільки в результаті виявлення співставних рівнів IgG в рамках терапії з SCIg та IVIg можна припустити порівнянну ефективність із більш стабільними рівнями. Еквівалентність переносимості і терапевтичного ефекту IVIg і SciG була показана в різних (схвальних) дослідженнях (Gardulf, 1995; Chapel et al., 2000; Berger, 2004a; Gardulf et al., 2006; Ochs et al., 2006; Fath et al., 2007; Hagan et al., 2010; Borte et al., 2011a und 2011b). У порівнянні з терапією з IVIg, при терапії з SCIg існує можливість

проведення домашнього лікування. Препарат імуноглобуліну вливається за допомогою катетера та інфузійного насоса (або вручну як процедура «рапід-пуш» - "швидкого поштовху") в підшкірну тканину шкіри живота, стегна або руки. Імуноглобуліни всмоктуються через лімфатичну систему і вимиваються в кров у венозній системі.

fSCIG (полегшене (підтримуване) підшкірне введення імуноглобуліну):

Полегшене (підтримуване) підшкірне введення імуноглобуліну полягає в підшкірному застосуванні імуноглобулінів у поєднанні з рекомбінантною гіалуронідазою, яка раніше вводилася підшкірно. Введення відбувається з інтервалом у 2-4 тижні, оскільки гіалуронідаза полегшує підшкірне відкладення більшої кількості імуноглобуліну, ніж при підшкірному введенні. До теперішнього часу опубліковано досвід з застосуванням fSCIG у 83 пацієнтів (24 - старше 4 років та молодше 18 років; 59 - старше 18 років) протягом понад 180 пацієнто-років з максимальним часом спостереження у 3 роки. Вводилась доза IgG > 150 мг/кг маси тіла/тиждень. Частота інфекцій при підтримувальному введенні IgG дорівнює частоті при підшкірному або внутрішньовенному введенні IgG. Про серйозні побічні реакції не повідомлялося. Повідомлялося також про антитіла до рекомбінантної гіалуронідази, але їх значення для цього терапевтичного підходу поки що неможливо передбачити, оскільки їх також можна виявити у здорових осіб, що знаходяться на спостереженні (Wasserman et al, 2016a).

iii. IMIg (терапія з внутрішньом'язовим введенням імуноглобуліну)

Перевага внутрішньовенного введення над внутрішньом'язовим введенням імуноглобулінів у зниженні частоти інфікування була продемонстрована в декількох рандомізованих дослідженнях (Nolte et al., 1979; Ammann et al., 1982; Garbett et al., 1989). Подробиці можна переглянути в таблицях в додатку або прочитати в оригіналі публікації (Таблиця Е в додатку). Внутрішньом'язове введення полівалентних імуноглобулінів не рекомендується.

У Німеччині, згідно з даними реєстру PID-NET, 70% з 1245 пацієнтів з первинними імунодефіцитами і регулярною замісною терапією імуноглобулінами проходять терапію з підшкірним імуноглобуліном (El-Helou et al., Posterpräsentation ESID Kongress 2018 in Lissabon). Аналіз фармакоекономічних даних 2005 року для порівняння IVIg та SCIG на основі досліджень Гардульфа та Чапела, а також опитування, проведеного в Німеччині, показав перевагу заміщення підшкірним імуноглобуліном стосовно вартості терапії (Högy et al., 2005).

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 9:

Внутрішньом'язове застосування полівалентних імуноглобулінів не повинно використовуватися.

Рівень доказу: 2; Рівень рекомендації: А (повний консенсус)

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 10:

Підшкірне введення полівалентних препаратів імуноглобуліну в якості домашньої терапії вважається еквівалентним внутрішньовенному введенню.

Рівень доказу: 2; Рівень рекомендації: А (повний консенсус)

b. Дозування та контроль терапії:

Загальні відомості: При оцінці успішності замісної терапії імуноглобуліном необхідно провести розмежування між клінічною відповіддю («біологічний поріг») і вимірюваними мінімальними рівнями IgG в сироватці крові. Мінімальний рівень препарату в сироватці крові – концентрація IgG в сироватці, яку визначають перед введенням наступної дози. Певні мінімальні рівні препарату в сироватці крові не повинні бути недостатніми для забезпечення адекватної профілактики інфекції. Згідно з формальними критеріями, використовуваний тут

термін «мінімальний рівень препарату в сироватці крові» не підходить для терапії з SCIg. Завдяки частому застосуванню у пацієнта вимірюють стабільні рівні IgG, так що кожен час вимірювання слід розглядати як «мінімальний рівень препарату в сироватці крові» незалежно від інтервалу часу від попереднього введення (для щотижневих доз або частіше).

IVIg (імуноглобулін внутрішньовенного введення):

Клінічні переваги вже були продемонстровані для терапії з внутрішньом'язовим імуноглобуліном, яка сьогодні більше не використовується, при більш високих дозах терапії IMIg (100 мг порівняно з 200 мг/кг КГ/місяць) (Squire et al., 1969). У ранніх дослідженнях з низьким мінімальним рівнем IgG в сироватці крові та низьким цільовим мінімальним рівнем IgG в сироватці крові спочатку була продемонстрована переносимість терапії IVIg. Однак, оскільки в багатьох з цих досліджень мінімальний рівень IgG в сироватці крові становив < 4 г/л, частково < 2 г/л, істотної користі не спостерігалось щодо зниження сприйнятливості до інфекцій (Schiff et al., 1984; Sorensen&Polmar, 1984; Pruzanski et al., 1996). Однак значні клінічні переваги спостерігалися в двох рандомізованих контрольованих дослідженнях Роїфмана і Нолте (Nolte et al., 1979; Roifman et al., 1987) і в когортному дослідженні Бернатовської (Bernatowska et al., 1987).

В публікації Eibl et al. 1984 року проспективного дослідження 16 пацієнтів описана значна варіабельність необхідної місячної дози імуноглобуліну (від 54 до 500 мг/кг маси тіла) (Eibl et al., 1984). Значна індивідуальна мінливість інфікування та дози імуноглобуліну або мінімальний рівень IgG в сироватці крові також була описана в дослідженні Лукас (Lucas et al., 2010). Протягом 22 років мінімальний рівень препарату в сироватці крові та частота інфікування були зареєстровані у 90 пацієнтів із ЗВІД та 15 пацієнтів з хворобою Брутона, які отримували замісну терапію імуноглобуліном. Дозу імуноглобуліну коригували відповідно до клінічних симптомів і збільшували дозу на 150 мг/кг/місяць при більш ніж трьох інфекціях середньої тяжкості на рік. Індивідуальна доза варіювала від 200 до 1200 мг/кг/міс.

Існує достатня кількість доказів того, що тривалість і тяжкість інфекцій обернено пропорційна дозі імуноглобуліну, а мінімальний рівень препарату в сироватці крові > 4,5 г/л призводить до зниження швидкості бактеріальної інфекції (див. нижче).

Дослідження стосовно різних дозувань дуже обмежені через часте використання різних видів застосування препаратів. Порівняння двох доз (300 мг у дорослих і 400 мг/кг/місяць у дітей порівняно з 600 мг (дорослі) або 800 мг/кг/місяць) препарату IVIg протягом дев'яти місяців в рандомізованому, подвійному сліпому, перехресному дослідженні без галузевого фінансування показало значне зниження частоти та тривалості інфікування при подвоєнні звичайної місячної дози IVIg (Eijkhout et al., 2001).

В іншому рандомізованому перехресному дослідженні у 12 пацієнтів з синдромами первинного дефіциту антитіл та хронічними легеневиими інфекціями використовуються різні дози препарату IVIg (600 мг/кг маси тіла порівняно з 200 мг/кг маси тіла). Як і очікувалося, більш високі мінімальні рівні IgG в сироватці крові були досягнуті за допомогою більш високих доз. Додавання більш високої місячної дози імуноглобуліну сприяло зниженню гострих інфекцій в порівнянні з групою з нижчою дозою (Roifman et al., 1987).

Порівняння 150 мг/кг маси тіла на місяць і 500 мг/кг маси тіла на місяць у 12 пацієнтів протягом 2 років перехресної схеми терапії показало значне зниження частоти інфікування та позитивний вплив на показники функції легенів (Bernatowska et al., 1987). Проведено порівняння трьох різних схем терапії у 29 обстежених пацієнтів з хворобою Брутона при дозі 100 мг/кг маси тіла внутрішньом'язово порівняно з < 200 мг/кг в крапельницю порівняно з > 400 мг/кг внутрішньовенно) і, крім очевидної переваги внутрішньовенного введення, також демонструється перевага більш високої дози щодо частоти зараження (Liese et al., 1992).

Метааналіз 2010 року щодо захворюваності на пневмонію залежно від мінімального рівня препарату в сироватці крові при терапії IVIg показав у 5 разів вищу захворюваність при мінімальному рівні препарату в сироватці крові 5 г/л в порівнянні з мінімальним рівнем

препарату в сироватці крові 10 г/л. В цілому така захворюваність становить 0,13 пневмоній/пацієнт/рік при мінімальному рівні препарату в сироватці крові 5 г/л в порівнянні з 0,023 при низькому мінімальному рівні препарату в сироватці крові 10 г/л. Частота побічних реакцій і частота інфікування в цілому тут не враховувалися (Orange et al., 2010).

В цілому, профілактика інфекцій при дуже різних мінімальних рівнях препарату в сироватці крові проявляється в залежності від супутніх захворювань і основного захворювання (наприклад, хвороба Брутона або ЗВІД) і, таким чином, також підтримується важливість визначення індивідуальної дози. Можливі особливості дозування зазначаються нижче (див. нижче). Проспективне дослідження для визначення достатніх мінімальних рівнів препарату в сироватці крові для замісної терапії IVIg у пацієнтів з повною недостатністю антитіл при хворобі Брутона відсутнє. В дослідженні Suri D et al. (Suri et al., 2017) перспективно зафіксували частоту тяжких та легких інфекцій та мінімальні рівні IgG в сироватці крові в індійській групі з 14 пацієнтів з хворобою Брутона. Середні рівні IgG в сироватці крові становили 244 мг/дл (177-352 мг/дл) в момент тяжких інфекцій, 335 мг/дл при незначних інфекціях, безсимптомні пацієнти мали середній мінімальний рівень IgG в сироватці крові 440 мг/дл ($p < 0,0001$). Наступна інформація не була представлена у вигляді ключової рекомендації, але повинна пояснити контроль дозування і терапії на додаток до ключової рекомендації 9:

Блок 1: мінімальний рівень препарату

- При гіпо- і агаммаглобулінемії рекомендується початкова доза **не менше 400 мг/кг/місяць**. При цьому можна досягнути мінімальний рівень препарату в сироватці крові, що призводить до досягнення відсутності інфекції. Досліджена ситуація, проаналізована в цьому Керівництві, показує, що замісна терапія **внутрішньовенним імуноглобуліном не повинна опускатися** нижче показника 4,5 г/л.
- Це не виключає, що **індивідуальне досягнення відсутності інфекції** може відбутися тільки при більш високих мінімальних рівнях препарату в сироватці крові. На думку фахівців, показник також може бути значно **вищим 10 г/л**.
- Рівень IgG повинен ґрунтуватися на основному захворюванні, віці, супутніх захворюваннях і схильності до інфекції.

Звичайна практика більшості лікарів, які контролюють пацієнтів з первинними імунodefіцитами в Європі та США, починається зі стандартної дози 400-600 мг/кг маси тіла кожні три-чотири тижні (Hernandez-Trujillo et al., 2012). Звичайний інтервал терапії з IVIg становить 28 днів. Немає досліджень, які безпосередньо порівнюють інтервали доз. Інтервал необхідно регулювати індивідуально, так само, як і дозу. Якщо інфекції протікають з нормальними інтервалами, особливо якщо вони відбуваються незадовго до наступної запланованої дози, може знадобитися збільшення дози або зменшення інтервалу до 21 дня (Rojavin et al., 2016). Табличний огляд досліджень дозування IVIg наведено в додатку. Маючи порівнянню клінічну ефективність, період напіввиведення у пацієнтів з IVIg, як очікувалося, призводить до різних максимальних рівнів (незабаром після введення) та мінімальних рівнів в сироватці крові (незадовго до наступної дози). Що стосується концентрації специфічних антитіл, то в недавньому дослідженні специфічних пневмококових антитіл до IgG під час пікових та найнижчих рівнів IVIg в сироватці крові або у пацієнтів, які приймають SCIg з інтервалом терапії 3-4 тижні між двома групами, ніяких істотних відмінностей не спостерігалось в концентрації специфічних антитіл. (Knutsen et al., 2015).

Інформацію щодо коригування швидкості інфузії дивіться в технічних характеристиках відповідного виробника. Зазвичай рекомендується починати з 10% розчину при повільній швидкості інфузії 0,5-1 мл/кг КГ/год, оскільки більшість побічних реакцій пов'язана зі швидкістю, особливо під час першого застосування. Залежно від переносимості і

препарату швидкість інфузії може бути збільшена. При наступних інфузіях можливе збільшення швидкості інфузії в залежності від переносимості.

SCIg (імуноглобулін підшкірного введення):

Через менший об'єм, який можна застосувати на місце ін'єкції при введенні SCIg порівняно з терапією IVIg, потрібні більш часті дози. Залежно від клінічної картини і маси тіла, SCIg зазвичай застосовується 1-2 рази/тиждень. Залежно від клінічної картини та обсягу, можливе також щоденне дозування кожні 2 тижні. Максимальний обсяг, який можна вводити в підшкірну жирову тканину, залежить, в тому числі, від віку пацієнта. Інші, раніше недостатньо визначені фактори також впливають на максимальний обсяг, який можна застосувати. Зазвичай вводять обсяги від 10 до максимум 25 мл на місце ін'єкції. Підтримуючу дозу 100-150 мг/кг маси тіла вводять раз в тиждень після необхідної навантажувальної дози.

На початку терапії зазвичай застосовують 2-3 підшкірні дози в перші тижні. Таким чином, можна підтримувати швидке підвищення значення рівня IgG в сироватці крові. Початкове добове введення препаратів SCIg протягом 5 днів поспіль також можливе, і показано, що рівень IgG > 5 г/л досягається у 17/18 пацієнтів на 12-й день терапії (Borte et al., 2011). Крім того, доза IVIg та подальше застосування SCIg надають можливість скорочення періоду часу для досягнення мінімального рівня препарату в сироватці крові.

Порівняльні дослідження підшкірного та внутрішньовенного введення показують хорошу ефективність, переносимість і безпеку еквівалентної дози SCIg порівняно з раніше застосовуваною дозою IVIg. Більш високі мінімальні рівні препарату в сироватці крові можна досягнути з тією ж дозою SCIg щотижня (див. Розділ Зміна).

Застосування SCIg вимагає іншої фармакокінетики. На відміну від мінімального рівня препарату в сироватці крові при введенні IVIg, при використанні SCIg спостерігаються лише невеликі коливання, а мінімальний рівень препарату в сироватці крові та максимального рівня відрізняються незначно. В розрахунку популяційної фармакокінетики було описано, що при 20% концентрації препарату імуноглобуліну введення призводило до стабільного рівня IgG навіть при введенні двічі на тиждень (Landersdorfer et al., 2013).

Мета-аналіз для кореляції рівнів імуноглобуліну та рівня інфікування з терапією з SCIg включав 12 клінічних випробувань, що включали в цілому 471 пацієнтів і середній період спостереження 11 місяців (Orange et al., 2012). Спостерігалася зворотна кореляція між рівнем IgG в сироватці крові і всіма інфекціями ($p = 0,03$), що відповідає зниженню річних інфекцій 0,38/пацієнто-рік при підвищенні рівня IgG в сироватці крові до 100 мг/дл. Однак дослідження не визначали оптимальної дози терапії з SCIg для запобігання інфекцій і не були частиною основного питання включених досліджень.

У більш великому італійському дослідженні мінімальний рівень IgG в сироватці крові < 4,3 г/л був ідентифікований як відповідний фактор ризику виникнення бактеріальних інфекцій. За аналогією з пацієнтами без імунодефіцитів показано, що наявність структурного ураження легень є ще одним основним фактором ризику виникнення бактеріальних інфекцій (Quinti et al., 2011).

Інформацію щодо швидкості інфузії дивіться в технічних характеристиках відповідного виробника.

Полегшене підшкірне введення імуноглобуліну (fSCIg):

За інформацією виробника і як описано в клінічних дослідженнях, після додавання гіалуронідази при швидкості введення, що не перевищує 180 мл/год, інфузія компонента імуноглобуліну може проходити зі швидкістю ін'єкції не більше 300 мл/год (Wasserman et al., 2012), але у дітей до 12 років вона була знижена до 160 мл/год (Wasserman et al., 2016b). Максимальний обсяг, що осідає на місці інфузії, становив 300 мл у пацієнтів < 40 кг та 600 мл у пацієнтів > 40 кг (Wasserman et al., 2016b). Інформацію щодо швидкості інфузії дивіться в технічних характеристиках виробника.

Особливості:

Пацієнтам зі значно зниженим або значно підвищеним індексом маси тіла (ІМТ) може знадобитися більш ретельне спостереження, особливо на етапі коригування. Оскільки пацієнти з ожирінням, як правило, мають додатковий підвищений ризик побічних ефектів через загальний профіль серцево-судинного ризику в цілому, а також з урахуванням більш високих доз терапії IVIg, коригування дози має велике значення. Оскільки молекули IgG мають низьку остеотропність в жировій тканині, тому прохідність препарату погіршується, а у пацієнтів з ожирінням об'єм крові з більшою ймовірністю обчислюється на рівні 50 мл/кг маси тіла замість 70-75 мл/кг маси тіла, коригування формули, орієнтованої на вагу тіла, є обґрунтованим для обчислення загальної місячної потреби в IgG (Hodgkinson et al., 2015). Ряд досліджень у пацієнтів з ожирінням підтвердив це припущення (Khan et al., 2011; Hodgkinson et al., 2015), тому рекомендується розрахувати скориговану масу тіла (якщо поточна маса > 30% ідеальної маси тіла) або ідеальну масу тіла і дозу IgG у відповідності до клінічної картини та рівня IgG.

Є винятки, коли мінімальний рівень препарату в сироватці крові не є надійним маркером з контролю терапії. У разі селективного дефіциту антитіл, при якому абсолютна концентрація IgG в сироватці крові є нормальною, а здатність утворювати специфічні антитіла порушується, мінімальний рівень IgG в сироватці крові не є підходящим маркером для оптимізації терапії. Зрештою, визначення дози необхідно розробити залежно від індивідуальної патологічної схильності до інфекції. Крім того, при дефіциті підкласу IgG мінімальний рівень препарату в сироватці крові для загального IgG не дає жодної інформації про успішну заміну. У цьому випадку для визначення індивідуальної дози можна використовувати визначення підкласів разом з оцінкою індивідуальної патологічної схильності до інфекції.

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 11:

Дозу імуноглобуліну для пацієнтів з ожирінням спочатку слід розраховувати з використанням ідеальної або скоригованої маси тіла.

Консенсус експертів: повний консенсус

Зміна терапії:

На практиці нерідко трапляються випадки, коли пацієнти змінюють форму замісної терапії імуноглобуліном через побічні реакції або вплив на повсякденне, шкільне або професійне життя. Так, проспективне дослідження показало, що протягом одного року 27/116 (23%) пацієнтів змінили форму терапії або місце застосування (Bienvenu et al., 2016). З метою забезпечення максимальної зручності позитивної терапії пацієнтів слід регулярно запитувати про їх задоволеність існуючою формою терапії. Після оптимізації практичних аспектів терапії (обсяг інфузії, швидкість інфузії, довжина голки, тип катетера і т.д.) слід враховувати зміну типу застосування. Пацієнтів завжди слід інформувати про можливість структурованого навчання пацієнтів (див. Розділ 3.4: подальші підтримуючі заходи).

Стосовно заміщення імуноглобуліну з внутрішньовенного на підшкірне введення доступне фармакокінетичне дослідження США, в якому при 137% раніше введеної дози IVIg, розподіленої на тижневі дози, потрібно було досягти відповідного мінімального рівня препарату в сироватці крові. (Waniewski et al., 1994). У 2006 році Охс продемонстрував, що при 137% попередньої місячної дози IVIg згідно з щотижневими даними з підшкірного введення, були отримані більш високі мінімальні рівні препарату в сироватці крові (Ochs et al., 2006). На основі щотижневих даних з підшкірного введення, Вассерман (Wasserman et al., 2011) порівняв мінімальний рівень препарату в сироватці крові раніше пролікованих препаратом імуноглобуліну пацієнтів після введення 130% і 137% попередньої дози. Спостерігалася еквівалентність розподілу та підвищення мінімального рівня препарату в сироватці крові з 10,5 г/л до 12,02 г/л на 130% дози, суттєвої різниці від подальшого підвищення до 137% не виявлено. Інші дослідження показали більш високі показники мінімального рівня щодо дозування навіть у тій же дозі, що і раніше при IVIg, розподіленому

протягом тижневого застосування (Berger et al., 2011; Gardulf et al., 2006). Тому слід припустити, що навіть нижча доза підшкірно в порівнянні з терапією з IVIg може призвести до еквівалентного захисту. Це стосується і поточного дослідження на затвердження 20% препарату (Jolles et співавт., 2011). Тому на практиці при переході з внутрішньовенного до підшкірного введення місячна доза перетворюється на тижневу дозу та вводиться підшкірно. Перехід від терапії з 16% SCIg до терапії з 20% терапії SCIg супроводжується дещо більшою частотою побічних реакцій у деяких пацієнтів на початковій стадії, але загалом це не є проблемою (Niebur et al., 2015). Щомісячна доза імуноглобуліну підтримується і перерозподіляється відповідно до скоригованих обсягів.

У пацієнтів з ожирінням дослідження показало, що для переходу з IVIg до SCIg потрібна більш висока потреба у адаптації. Однак розрахунки негалузевого незалежного дослідження після виключення пацієнтів-учасників з найвищим та найнижчим ІМТ вже не були статистично значущими (Berger et al., 2011). Інші дослідження повідомляють про порівняну біодоступність SCIg пацієнтів з високим і нормальним ІМТ (Shapiro, 2013).

Тому при переході з IVIg на SCIg рекомендується також коефіцієнт переходу 1:1 і відповідний клініко-лабораторний контроль (рівень IgG).

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 12а:

Замісна терапія імуноглобулінами повинна розпочинатися з дози не менше 400 мг/кг/ міс полівалентного імуноглобуліну внутрішньовенно або підшкірно.

Рівень доказу: 2; Рівень рекомендації: А (повний консенсус)

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 12б:

Доза внутрішньовенного імуноглобуліну (IVIg) для замісної терапії повинна становити 0,4 - 0,6 г/кг/міс. Підтримуюча доза повинна визначатися для кожного пацієнта в залежності від індивідуальної схильності до інфекції. Мінімальний рівень IgG в сироватці крові не повинен бути менше 4,5 г/л під час замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном.

Рівень доказу: 2; Рівень рекомендації: А (повний консенсус)

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 12с:

Доза підшкірного імуноглобуліну (SCIg) для замісної терапії повинна становити 0,4 -0,6 г/кг/місяць. Підтримуюча доза повинна визначатися для кожного пацієнта в залежності від індивідуальної схильності до інфекції.

Консенсус експертів: повний консенсус

5. Моніторинг і лікування побічних реакцій:

Бажано подбати про спеціалізований центр або клініку з досвідченими лікарями-імунологами та сестринським персоналом. Тут слід призначати першу дозу імуноглобуліну для замісної терапії, щоб виявити і лікувати побічні реакції. Крім того, у разі підшкірного введення, завдяки навчанню пацієнти можуть підготуватися до будь-якого планового самостійного застосування. Продовжуючи терапію під наглядом фахівця або педіатра в домашніх умовах (див. вище) бажано обмежити рухи пацієнта. Домашня терапія з використанням IVIg пацієнтами у Німеччині заборонена. Під час першого року замісної терапії імуноглобулінами рекомендується контроль мінімального рівня IgG в сироватці крові кожні три місяці після успішної адаптації до цільового рівня IgG і принаймні кожні шість місяців після цього.

а. Трансфузійні реакції:

При виникненні побічних ефектів при замісній терапії імуноглобулінами потрібно розмежовувати помірні побічні реакції, які зазвичай протікають у вигляді місцевої реакції, і виражені побічні реакції. В цілому частота побічних реакцій знизилася внаслідок

покращення якості продукції та виробничих процесів (Ochs et al., 1980; Steele et al., 1987; Zuhrie et al., 1995; Schiff et al., 1997, Wolf et al., 2003; Ballow et al., 2003).

Найбільш поширеними побічними реакціями при замісній терапії імуноглобуліном є легкі побічні реакції, пов'язані з трансфузією. Однак можуть виникнути і тяжкі системні реакції. Побічні реакції можна розділити на негайні реакції, що виникають через кілька хвилин після початку інфузії, і пізні реакції, що виникають через декілька годин або днів після інфузії. Безпосередньою реакцією є анафілактичні або анафілактоїдні реакції. Більшість супутніх трансфузійних побічних реакцій безпосередньо пов'язані зі швидкістю переливання, тому більшість побічних реакцій при терапії IVIg є оборотними просто за рахунок зменшення швидкості інфузії або припинення інфузії на 15-30 хвилин.

Тяжкі анафілактичні реакції зустрічаються рідко. Якщо вони трапляються, їх лікують аналогічно іншим анафілаксіям з адреналіном внутрішньов'язово, антигістамінними препаратами і стероїдами. Якщо пацієнти переносять терапію внутрішньовенним імуноглобуліном тільки після попередньої премедикації, слід перейти до терапії імуноглобуліном для підшкірного введення.

У Таблиці 10 наведено огляд найпоширеніших побічних реакцій терапії з імуноглобуліном.

Таблиця 10: Побічні ефекти:

Місцеві (побічні) ефекти	Системні побічні ефекти
Набряк	Втома
Почервоніння	Міалгія
Затвердіння	Гарячка/озноб
Свербіж	Нудота/блювання
	Дискомфорт в животі (спазми)
	Діарея
	Задишка
	Біль у спині

б. Гемоліз:

Ізогемаглютиніни, що містяться в препаратах імуноглобуліну, можуть викликати випадки гемолізу від IVIg (Desborough et al., 2014). Групи крові А, В або АВ реципієнта або наявність антитіл групи А і анти-групи крові В в препараті були описані як фактор ризику гемолізу, викликаного IVIg (Mielke et al., 2017). Відповідно до критеріїв, опублікованих канадською «Групою фармакологічного гемолізу IVIg» в 2009 році, були визначені критерії гемолізу, спричиненого IVIg: (а) зниження гемоглобіну на > 10 г/л протягом 10 днів після IVIg; (б) позитивний DAT-тест (прямий антиглобуліновий тест); (с) принаймні два з наступних критеріїв: підвищення ретикулоцитів, підвищення ЛДГ і некон'югованого рівня білірубину, зниження гаптоглобіну, гемоглобінурія, значний сфероцитоз без альтернативної причини анемії. Хоча всі наявні у продажу продукти імуноглобуліну тестуються на наявність анти-А та анти-В антитіл, і титр повинен бути $< 1:64$ при 5% концентрації, гемоліз все ще спостерігається від IVIg.

У 2-річному обсерваційному дослідженні 162 пацієнтів було виявлено шість випадків симптоматичного гемолізу, пов'язаного з IVIg, які в двох випадках вимагали стаціонарного прийому та переливання крові. (Quinti et al., 2015). Також постраждали пацієнти з групою крові 0 (виявлення анти-С антитіл), п'ятеро пацієнтів проходили терапію IVIg, один пацієнт отримував терапію SCIg на момент гемолізу.

Пасивна передача антитіл до антигенів еритроцитів, наприклад А, В, D, може вплинути на деякі серологічні дослідження еритроцитарних антитіл, таких як прямий антиглобуліновий тест (DAT, прямий тест Кумбса).

с. Анти-IgA антитіло:

Анти-IgA антитіла типу IgG: Анафілактична реакція, пов'язана з трансфузією, спровокована власними анти-IgA антитілами, що належать пацієнту, вважається дуже рідкісною побічною реакцією при замісній терапії імуноглобуліном (Vyas et al., 1969; Cunningham-Rundles et al. 1986; Eijkhout et al., 2003). У літературі зареєстровано норму анти-IgA антитіла типу IgG для пацієнтів з селективною недостатністю IgA до 40%, у пацієнтів з ЗВІД в межах 25-30% (de Albuquerque et al., 2000). Анафілактичні реакції спричинені анти-IgA антитілами типу IgG дуже рідкісні, і в літературі є <30 випадків (IgA в сироватці крові завжди <10 мг/дл) (Ferreira et al., 1988; Rachid & Bonilla, 2012).

Анти-IgA-IgE антитіла: Анти-IgA антитіла типу IgE зустрічаються ще рідше, але, несуть підвищений ризик виникнення анафілактичних реакцій. З чотирьох пацієнтів з IgE анти-IgA антитілами, описаними в літературі, у трьох розвинулася анафілактична реакція на гамма-глобуліни або інші препарати крові (Burks et al., 1986; Ferreira et al., 1988 und 1989). Випадків фатальних анафілактичних реакцій немає.

Існує декілька опублікованих випадків пацієнтів з анти-IgA антитілами, які добре переносили введення IVIg (Rachid & Bonilla, 2012). Пацієнти з анти-IgA антитілами, які мали побічні реакції на IVIg, не мали побічних реакцій на SCIg (Quinti et al. 2008). Сліди IgA, що містяться у всіх препаратах IgA, служать причиною появи антигенів. Анафілактоїдні реакції IgA-анти-IgA на сьогоднішній день були описані тільки при терапії з IVIg та IMIg, але не в терапії з SCIg (Rachid & Bonilla, 2012). У дослідженні 1987 року сім з восьми пацієнтів з анти-IgA антитілами добре переносили терапію імуноглобуліном, в той час як один пацієнт мав анафілактичну реакцію (Bjorkander et al., 1987). Підшкірне введення переносилося добре навіть при виявленні анти-IgA антитіл, і при цьому можна було забезпечити терапію (Eijkhout et al., 2003). Хьорн з колегами (Hörn et al., 2007) також показали у дослідженні, що при ЗВІД анти-IgA антитіла можуть утворюватися тільки в дуже невеликій кількості пацієнтів з застосуванням IgA (0,0009 г/л, без IgA+ В-клітин в циркуляції), і що велика частина цих пацієнтів з анафілактичною реакцією на IVIg допускається до введення SCIg.

Деякі виробники вказують наявність анти-IgA антитіл як протипоказання до замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном. Попередній плановий скринінг на анти-IgA антитіла з'являється завдяки вищесказаному. незрозуміле значення не має сенсу. Під час першої внутрішньовенної інфузії або щодо інфузій після інтервалу без терапії більше трьох місяців за пацієнтами потрібно наглядати, причому всі заходи для швидкого втручання у разі непереносимості повинні бути вжитими (див. Розділ Швидкість інфузії).

Пацієнтів, які мають анафілактичну реакцію при терапії IVIg, необхідно перевести на підшкірну форму терапії.

При наявності гіпогаммаглобулінемії, що вимагає лікування, повний дефіцит IgA не є загальним протипоказанням до замісної терапії імуноглобуліном.

d. Передача збудників:

Застосування імуноглобуліну несе ризик передачі інфекційних збудників. В першу чергу, мова йде про передачу вірусів і пріонів. Хоча виробничі процеси мінімізують цей ризик, випадки передачі гепатиту С були описані в 1990-х роках (Chapel, et al., 2001; Quinti et al., 2008; Razvi, et al., 2001). Не можна також чітко оцінити ризик передачі для пріонів. Перед початком терапії пацієнта необхідно проінформувати про ризик передачі збудника і можливі побічні реакції.

В результаті впровадження належної виробничої практики (GMP) та інших вимог з боку влади, передача збудників не виявлялася протягом більше 20 років.

Введення імуноглобулінів може призвести до хибнопозитивних результатів аналізів в дослідженнях, в яких для діагностики грибкових інфекцій необхідно виявити наявність бета-D глюканів. Це може зайняти кілька тижнів після введення препарату

е. Інше:

Продукти з мальтозою можуть призвести до отримання неправильно підвищених значень при вимірюванні цукру в крові, тому рекомендується не застосовувати їх у пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом. Крім того, тростинний цукор (сахароза), що застосовувався в попередніх препаратах як стабілізатор, може призвести до осмотичного нефрозу з переважно оборотною нирковою недостатністю, у випадку наявної серцевої недостатності до об'ємного навантаження та до тромбоемболічних подій (активованій фактор XI, високий вміст натрію) та синдрому підвищеної в'язкості крові. Описана також картина асептичного менінгіту.

Ризик цих побічних реакцій особливо підвищується при введенні високих доз імуноглобуліну (1-2 г/кг) при імуномодуючій терапії аутоімунних цитопеній і нейроімунологічних захворювань. Ці побічні реакції виникають рідко, лише при замісній терапії IVIg У проспективному дослідженні Бреннана в 2003 році (Brennan et al., 2003) обстежили 459 пацієнтів з первинним дефіцитом антитіл при стабільній терапії IVIg і в дозі 300-600 мг/кг/міс. Всього 13508 інфузій протягом дворічного періоду спостереження призвели до 111 побічних реакцій (91 легких і 10 помірних). Загальна частота виникнення побічних реакцій склала 0,8%. Підвищена частота виникнення побічних реакцій, пов'язаних з інфузією, спостерігалася у зв'язку з існуючими інфекціями. Повільна швидкість інфузії особливо показана при наявних інфекціях (Brennan et al., 2003).

В принципі небажані ефекти можуть виникати як при застосуванні IVIg так і SCIg, при цьому підшкірне введення викликає значно менше системних побічних ефектів (Gardulf et al., 1991; Gardulf, et al., 1995; Gardulf, 2007). Ускладнення терапії SCIg зазвичай виникають у вигляді місцевих реакцій в підшкірній тканині (Ochs, 2006).

У порівняльному дослідженні 2000 року SCIg мав значно менше системних побічних реакцій у порівнянні з IVIg (Chapel, 2000). Порівняння (Wasserman et al., 2011) схеми терапії IVIg та SCIg показало значне зменшення побічних реакцій при застосуванні SCIg на 2,8%, ніж при застосуванні IVIg. Більшість побічних ефектів при SCIg були помірними місцевими шкірними реакціями. Повідомлялося про окремі випадки зі стійким підшкірним затвердінням/некрозом (Carne et al., 2017). Огляд переваг терапії з SCIg в 2007 році (Gardulf, 2007) показує зниження частоти виникнення системних побічних реакцій на 1% на основі десяти досліджень стосовно введення SCIg. Анафілактичні реакції не описані. Однак обов'язковою умовою є професійне застосування без випадкових внутрішньосудинних або внутрішньом'язових ін'єкцій. Наступні рекомендації були частиною першої консенсусної конференції (2011 р.), не були написані у вигляді ключової рекомендації, але їх слід дотримуватися під час лікування побічних реакцій:

Блок 2: Небажані ефекти

- Незалежно від типу застосування, інфузію необхідно негайно перервати в разі виникнення побічних реакцій.
- При легких побічних реакцій інфузію можна продовжувати зі зниженою швидкістю.
- Залежно від ступеня побічної реакції застосовують парацетамол, антигістамінні препарати, стероїди, препарати, що підтримують гемодинаміку.
- Згідно з методикою «Терапії анафілактичних реакцій» (www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/061-025.html.de) вкрай рідкісна анафілактична реакція повинна лікуватися застосуванням антигістамінних препаратів, глюкокортикоїдів, інфузійною терапією та у разі порушення гемодинаміки (III стадія) із застосуванням катехоламіну (адреналін/епінефрин).
- Рекомендується звернутися до лікаря, який має досвід лікування пацієнтів з імунодефіцитами в разі будь-якої побічної реакції.
- При виражених побічних реакціях швидкість інфузії спочатку повинна бути дуже повільною. Крім того, рекомендується премедикація стероїдами.
- У разі повторних небажаних ефектів може знадобитися зміна типу застосування (наприклад, від IVig до SciG) або зміна препарату.

Дослідження в 1988 році (Roberton & Hosking, 1988) виявило зниження побічних ефектів після попереднього системного введення стероїдів. У ньому десять пацієнтів з побічними ефектами в рамках терапії IVIg отримали предмедикацію до однієї з двох послідовних інфузій з однаковою швидкістю і обсягом метилпреднізолону. Дослідження показало значне зниження швидкості побічних ефектів ($p < 0,01$), хоча група дослідження була дуже невеликою, а період спостереження був дуже коротким - приблизно два місяці. Ще одне дослідження тривалістю у рік, пов'язане з терапією IMIg, а також показало покращення у частоті виникнення побічних ефектів після премедикації стероїдами (Gislason, et al., 1978). Слід уникати регулярної премедикації стероїдами, щоб у таких випадках могли врахувати зміну форми застосування.

Огляд досліджень побічних ефектів можна знайти в додатку (Табл. N).

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 13а:

Моніторинг клінічної ефективності та дотрансфузійного рівня IgG в сироватці крові слід контролювати кожні три місяці протягом першого року замісної терапії імуноглобуліном, а потім принаймні кожні півроку при стабільному рівні IgG.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 13б:

Пацієнти повинні регулярно проходити клінічні огляди та принаймні регулярні перевірки показників крові, показників печінки та нирок.

Консенсус експертів: консенсус

2. Лікування та варіанти терапії неінфекційних проявів

У групі пацієнтів з синдромом дефіциту антитіл, крім профілактики і терапії інфекцій, основна увага приділяється лікуванню неінфекційних проявів. Зокрема, у пацієнтів зі ЗВІД висока частота аутоімунних захворювань (приблизно 20-30%), за даними реєстрів ESID і USIDNET це в основному імунні цитопенії, тобто імунна тромбоцитопенія (ІТП), аутоімунна гемолітична анемія (АІГА) і, в меншій мірі, аутоімунна нейтропенія (Gathmann et al., 2014; Feuille et al., 2018). У багатьох випадках пацієнти зі ЗВІД викликають підозру ще до того, як буде поставлений діагноз на підставі АІГА або ІТП (Michel et al., 2004; Wang & Cunningham-Rundles, 2005; Seve et al., 2008). Аналогічним чином лімфопроліферація, гранулематозні ураження, особливо гранулематозно-лімфоцитарне інтерстиціальне захворювання легень (ГЛІЗЛ) та шлунково-кишкові прояви, являють собою поширені неінфекційні прояви захворювання у пацієнтів із ЗВІД, тому в оновленій редакції настанови щодо терапії первинних захворювань з дефіцитом антитіл було додано новий розділ про лікування та терапію неінфекційних проявів.

2.1: Імунна цитопенія при ЗВІД:

Не існує контрольованих рандомізованих досліджень стосовно лікування імунних цитопеній у пацієнтів з первинними синдромами дефіциту антитіл. Тому підходи до лікування ґрунтуються на рекомендаціях гематологічно-онкологічних товариств (Matzdorff et al., 2018; Lambert et al., 2017; Barcellini 2015). Через високу частоту рецидивів проводиться розмежування між початковою, другою лінією і подальшою терапією.

Терапія першої лінії: Існує три ретроспективні когортні дослідження для пацієнтів з ЗВІД, в яких вивчалася швидкість реакції на стероїди та імуноглобуліни як терапію першої лінії:

- У французькому дослідженні 18 пацієнтів (10 дорослих і 8 дітей) зі ЗВІД і АІГА, що супроводжуються ІТП у 12 пацієнтів, 13/16 пацієнтів (81%) показали початкову

клінічну відповідь тільки на введення стероїдів (в середньому 1 мг/кг маси тіла преднізолону протягом не менше 3 тижнів). Обидва пацієнти з комбінованим введенням преднізолону (1 пац. з преднізолоном п.о. і 1 пац. з метилпреднізолоном внутрішньовенно) і терапією з високими дозами імуноглобуліну (2 г/кг маси тіла) показали ремісію. У чотирьох пацієнтів додатково застосовували імуносупресивні препарати (азатіоприн (к-ть: 3); циклофосфамід (к-ть: 1); даназол (к-ть: 2); циклоспорин (к-ть: 1); вінкрисдин (к-ть: 1); ритуксимаб (к-ть: 2)). Серед цих препаратів у двох пацієнтів з азатіоприном та циклоспорином відповідно спостерігалися 4 тяжкі лікарняні інфекції. Через 2 роки терапії азатіоприном лімфома розвинулася в одному випадку (Seve et al., 2008). Дані про спленектомію представлені нижче.

- У ретроспективному дослідженні з 21 пацієнтом (14 дорослих і 7 дітей) з ЗВІД і ІТП (включаючи 7 випадків супутньої АІГА і 5 випадків супутньої аутоімунної нейтропенії) 13 пацієнтів отримували стероїди (12 пацієнтів преднізолон перорально або 1 пацієнт метилпреднізолон внутрішньовенно) і 2 пацієнти – IVig у високих дозах окремо або в комбінації з преднізолоном перорально.

- У 6/13 пацієнтів спостерігалася стійка часткова клінічна відповідь після проміжного дослідження тривалістю 139 міс. Стероїди (к-ть: 11), азатіоприн (к-ть: 5), даназол (к-ть: 4), вінкрисдин (к-ть: 2), циклофосфамід (к-ть: 2), інтерферон гамма і плазмаферез (к-ть: 1) і спленектомія (к-ть: 6) були використані в якості терапії другої і третьої лінії та у наступних методах лікування. Летальна інфекція спостерігалася при застосуванні азатіоприну. У двох пацієнтів розвинувся токсичний гепатит від даназолу. Вінкрисдин викликав тяжку полінейропатію в одному випадку (Michel et al., 2004).

Коментар робочої групи: станом на 01.11.2021 в Україні лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою даназол не зареєстрований.

- При дослідженні Wang & Cunningham-Rundles клінічний перебіг 35 пацієнтів (20 дорослих і 15 дітей) з імуноцитопенією (ІТП (к-ть: 15); АІГА (к-ть: 9); синдром Еванса (к-ть: 11). У групі пацієнтів з ІТП 6/15 отримували терапію першої лінії стероїдами (тільки стероїди (к-ть: 5); стероїди і IVIg (к-ть: 1), з яких у 4 пацієнтів не було описано рецидиву ІТП. У групі пацієнтів з АІГА 7/9 лікувалися стероїдами, в одного пацієнта розвинувся новий випадок АІГА. У пацієнтів з синдромом Еванса 6/11 лікувалися тільки стероїдами. У трьох пацієнтів спостерігався рецидив ІТП, АІГА або обох захворювань. Точної інформації про відповідні форми терапії (دوزи і тривалості) немає. Оскільки дослідження також не дає жодної інформації про час контрольного спостереження, дані про тривалість ремісії не добре співставляються з вищезазначеним. Дослідження для порівняння (Wang & Cunningham-Rundles, 2005).

- В недавньому ретроспективному мультицентровому дослідженні досліджували ефект і безпечність ритуксимабу в цілому у 33 пацієнтів (29 дорослих і 4 дітей) з 34 епізодами імунної цитопенії (ІТП (к-ть: 22); АІГА (к-ть: 5); синдромом Еванса (к-ть: 7) і ЗВІД. Всі залучені пацієнти раніше отримували 2-6 попередніх методів терапії імунної цитопенії.

Ритуксимаб призначався переважно (у 31/33 випадках) у стандартній дозі 375 мг/м² раз в тиждень протягом 4 тижнів поспіль. Два пацієнти отримали ритуксимаб з імуноглобуліном на 1 і 15 день. Один пацієнт отримав лише 375 мг/м², оскільки подальшу терапію довелося припинити в результаті тяжкої панцитопенії.

У проміжному спостереженні через 39 місяців після першого введення ритуксимабу 29/34 (85%) показали початкову клінічну відповідь. 17/29 (59%) мали стійку ремісію. У 7/9 пацієнтів, які знову отримували ритуксимаб через рецидиви, ремісія була описана протягом періоду спостереження. Дві летальні інфекції, описані під час курсу (пацієнт після спленектомії, легеневої аспергілломи при бронхоектазах і після терапії з високими дозами стероїдів та хіміотерапії внаслідок лімфоми або хворого на пневмококовий сепсис після

спленектомії без IVIg) не можуть бути пов'язані з дозою ритуксимабу. Раніше початкова відповідь хворих на спленектомію становила 100% (Gobert et al., 2011).

У терапії другої лінії реакцію на сиролімум також вивчали у невеликій кількості випадків (Bride et al., 2016; Deenick et al., 2018). Опубліковані 3 пацієнтів, які отримували лікування, перш за все, показали хорошу клінічну відповідь.

Спленектомія:

В роботі Seve et al. в цілому 7 пацієнтам провели спленектомію через повторні епізоди АІГА. П'ятьом іншим була проведена спленектомія з приводу повторних епізодів ІТП. 6/7 пацієнтів з АІГА спочатку показали повну відповідь з частковою реакцією. Після проміжного спостереження за 14 років у 4/7 пацієнтів знову виникли епізоди АІГА. З 12 пацієнтів з спленектомією 5 пацієнтів перенесли постоперативно тяжкі бактеріальні інфекції з пневмококами або менінгококами (Seve et al., 2008).

Згідно публікації Michel et al. всього 6 пацієнтів мали спленектомію. Чотири пацієнти в результаті ІТП і двоє пацієнтів через синдром Еванса. Обидва пацієнти після спленектомії з синдромом Евана показали хорошу клінічну реакцію. У 2/4 пацієнтів з ЗВІД при ІТП не було виявлено ніякої подальшої імунотромбоцитопенії, дві інші спленектомії виявилися безуспішними. Середня тривалість спостереження складала 5,6 років. Тяжких бактеріальних інфекцій, викликаних інкапсульованими патогенами після спленектомії, описано не було (Michel et al., 2004).

При дослідженні Wang & Cunningham-Rundles четверо пацієнтів з ІТП зазнали спленектомію, в результаті якої у одного пацієнта була стійка тромбопенія. При ЗВІД та АІГА було дві спленектомії, з яких у одного пацієнта гемоглобін зберігався на низькому рівні навіть після видалення селезінки. У всіх п'яти пацієнтів із ЗВІД та синдромом Еванса після спленектомії розвинувся рецидив імунної цитопенії (Wang & Cunningham-Rundles, 2005).

У найбільшому ретроспективному аналізі на сьогодні у 45 пацієнтів із ЗВІД після спленектомії спостерігалася повна ремісія аутоімунних цитопеній у 75% пацієнтів при спостереженні до 40 років.

При адекватній замісній терапії імуноглобуліном не було різниці в смертності і не підвищеного ризику «генералізованої постспленектомічної інфекції» (OPSI) (Wong et al., 2013).

Табличний огляд публікацій стосовно імунної цитопенії при первинних захворюваннях дефіциту антитіл наведено у Таблиці І в Додатку.

Загалом, наявні дані говорять про терапію стероїдами першої лінії, завдяки чому в більшості випадків пероральне введення глюкокортикоїдів вважається достатнім. Передбачається, що дані для лікування дексаметазоном у хворих ІТП без імунодефіциту також можна застосовувати для пацієнтів з первинними захворюваннями дефіциту антитіл (див. таблицю Н у Додатку). Однак для цієї групи пацієнтів не існує окремого дослідження. Опубліковані дослідження показують, що рецидив імунної цитопенії очікується в більшості випадків у пацієнтів з ЗВІД. У разі відсутності клінічної відповіді на стероїди або високодозові імуноглобуліни поточні дані підтверджують переважне використання ритуксимабу як першої терапії другої лінії (Gobert et al., 2011; Kim et al., 2007). Також може спостерігатися рецидив після введення ритуксимабу. Показання до спленектомії слід встановлювати з обережністю. Клінічна користь антагоністів рецепторів ТРО була досліджена лише в поодиноких випадках у пацієнтів з синдромом первинного дефіциту антитіл (Carraba et al., 2016; Gobert et al., 2011).

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 14а:

Пацієнти з первинним синдромом дефіциту антитіл та аутоімунною цитопенією (імунотромбоцитопенією, аутоімунною гемолітичною анемією, аутоімунною нейтропенією) повинні лікуватися під наглядом гематолога/онколога (дитячого).

Консенсус експертів: повний консенсус
--

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 14b:

У терапії першої лінії ІТП та АІ НА слід застосовувати стероїди та, у разі тяжких форм, додатково високодозові імуноглобуліни.
--

Консенсус експертів: повний консенсус
--

2.2: Легеневі прояви:

Хронічні захворювання легенів є одними з найбільш поширених ускладнень у пацієнтів із ЗВІД (Chapel et al., 2008; Touw et al., 2010; Resnick et al., 2012) та іншими формами синдрому первинного дефіциту антитіл (Schussler et al., 2016). Ці легеневі прояви негативно впливають на виживаність пацієнтів із ЗВІД (Bates et al., 2004). Крім бронхоектатичної хвороби найбільш поширеними легневими проявами є інтерстиціальні захворювання легень з гранулематозним і/або лімфоцитарним ураженням легенів (ГЛІЗЛ: гранулематозне лімфоцитарне інтерстиціальне захворювання легенів).

Клінічна користь від регулярного введення імуноглобуліну для попередження нових або прогресуючих бронхоектазів у пацієнтів з первинними порушеннями дефіциту антитіл може розглядатися з високою ймовірністю, оскільки ризик розвитку бронхоектазів збільшується при кожному інфікуванні нижніх дихальних шляхів. Зменшення пневмонії було описано у 17 дослідженнях та 13 дослідженнях відповідно з терапією IVIg та SCIg (Orange et al., 2010 & 2012).

У двох проспективних когортних дослідженнях у пацієнтів із ЗВІД було відмічено, що пацієнтам із бронхоектатичною хворобою потрібні більш високі дози імуноглобуліну для досягнення цільового рівня IgG, ніж пацієнти без бронхоектатичної хвороби (de Gracia et al., 2004; Lucas et al., 2010). При співставних мінімальних рівнях IgG в сироватці крові (9,2 +/- 2,4 г/л проти 8,9 +/- 2,6 г/л) пацієнти з бронхоектазами хворіли інфекціями не частіше, ніж пацієнти без бронхоектазів (Lucas et al., 2010). Чи пацієнти з бронхоектазами зазвичай отримують користь від більш високих мінімальних рівнів IgG в сироватці крові, не можна відповісти з певністю, і вирішувати це слід індивідуально. Публікація De Gracia et al. показала, що у 24 пацієнтів з ЗВІД не спостерігалось, що при рівнях IgG > 6 г / л протягом 2 років не було клінічного погіршення або зниження функціонального тестування легенів. У 2/24 пацієнтів виявлено клінічно неочевидний легкий прогрес у показнику HRCT (de Gracia et al., 2004).

В публікації Obgleich in der Arbeit von Lucas et al. продемонстровано, що пацієнти з інтерстиціальною хворобою легень отримували більш високі дози імуноглобуліну (0,72 +/- 0,23 г/кг/ місяць порівняно з 0,57 +/- 0,24 г/кг/місяць; p: 0,02) для цієї групи пацієнтів також неясно, чи потрібні певні мінімальні рівні IgG в сироватці крові (Lucas et al., 2010). Проведений ретроспективний аналіз пацієнтів із ЗВІД та інтерстиціальною хворобою легень показав, що у шести пацієнтів зі стабільним легневим перебігом статистично достовірно вищі мінімальні рівні IgG в сироватці крові, ніж у дев'яти пацієнтів з прогресуванням захворювання (p: 0,012). Всі пацієнти зі стабільним перебігом захворювання мали не менше 7 г/л мінімального рівня IgG в сироватці крові, жоден пацієнт з прогресуванням захворювання не досяг мінімального рівня IgG в сироватці крові > 10 г/л (Maglione et al., 2015). В деяких випадках повідомляється про терапевтичну відповідь на інтерстиціальні захворювання легенів у пацієнтів із ЗВІД (Arish et al., 2006; Hasegawa et al., 2017).

а) Бронхоектази:

Діагностика: При клінічній підозрі на бронхоектази рекомендується проведення КТ грудної клітки, оскільки звичайний рентген грудної клітки може не виявити більш ніж в 60% випадків (Thickett et al., 2002). Оскільки грудна комп'ютерна томографія пов'язана з більш високою дозою випромінювання, і оскільки у деяких пацієнтів очікується підвищена

радіаційна чутливість, цей фактор ризику може бути обмежений мінімальною дозою опромінення шляхом коригування відповідних параметрів. База зображень, включаючи інформацію про параметри збереження радіації, була опублікована як «КТ у групі синдромів дефіциту антитіл» (www.chest-ct-group.eu).

Лікування: Основними цілями терапії бронхоектатичної хвороби є запобігання або лікування гострих і хронічних респіраторних інфекцій, поліпшення мукоцільярного кліренсу і тим самим стабілізація функції та структури легенів. Рекомендується проводити мікробіологічний контроль виділень з дихальних шляхів кожні 3 - 6 місяців (мокротиння на збудники і резистентність) у пацієнтів з бронхоектазами. Розрахована антибіотикотерапія при гострих загостреннях повинна базуватися на попередніх мікробіологічних результатах і повинна швидко змінюватися відповідно до поточної діагностики збудників. За даними керівництва ERS, рекомендується антибіотикотерапія тривалістю 14 днів (Polverino et al. 2017).

У багатьох випадках може бути виявлена хронічна колонізація *гемофільної інфекції*, *синьогнійної палички*, *Moraxella catarrhalis*, *золотистого стафілокока* або *ентеробактерій*. Зокрема, виявлення *синьогнійної палички* супроводжується погіршенням функції легень (Loebinger et al., 2009; Martin et al., 2015).

Перше або повторне (якщо немає постійної колонізації) виявлення *синьогнійної палички* потребує проведення ліквідації. Згідно з рекомендаціями ERS (Європейського респіраторного товариства), це складається з початкової фази на 2 тижні з пероральною або внутрішньовенною антибіотикотерапією, що відповідає резистентності, з подальшим 3-місячним лікуванням інгаляційними антибіотиками, такими як колістин, тобраміцин або гентаміцин. У Німеччині інгаляційна антибіотикотерапія за цим показанням не схвалюється, тому припущення про вартість слід заздалегідь уточнити в медичній страховій компанії.

Інші терапевтичні варіанти у пацієнтів з бронхоектазами включають (протизапальну) антибіотикопрофілактику, профілактичні щеплення, бронходилатацію, а також респіраторну терапію і регулювання секреції (див. Розділи з 3.1 по 3.3). У трьох контрольованих рандомізованих дослідженнях у пацієнтів з бронхоектатичним захворюванням без кістозного фіброзу було описано зниження швидкості загострення, вироблення мокротиння і загальне поліпшення симптомів через 6–12 місяців прийому азитроміцину чи еритроміцину відповідно (Fan et al., 2015; Wong et al., 2012; Altenburg et al., 2013; Serisier et al., 2013). Це протиставляється підвищеній частоті та тривалій стійкості до макролідної резистентності, серцевої аритмії та шлунково-кишкових побічних ефектів (Altenburg et al., 2013). При > 3 загостреннях на рік ERS рекомендує додаткову тривалу профілактику азитроміцином (250 мг щодня або 250-500 мг 3 рази/тиждень). Перед початком профілактики макролідними антибіотиками необхідно провести обстеження на атипові мікобактерії. Потрібні регулярні перевірки інтервалу QT.

Що стосується методу введення, то поточні дані з багатоваріантного аналізу 139 пацієнтів з агаммаглобулінемією у Сполученому Королівстві показали, що пацієнти мають більш низький ризик розвитку бронхоектазів незалежно від мінімального рівня IgG в плазмі крові в рамках терапії з підшкірним імуноглобуліном, ніж при терапії з внутрішньовенним імуноглобуліном (OR: 3.5) (Stubbs et al., 2018).

б) Інтерстиціальні захворювання легенів:

Діагностика: Згідно з останніми дослідженнями, приблизно 10-30% пацієнтів із ЗВІД уражаються гранулематозним лімфоцитарним інтерстиціальним захворюванням легень (ГЛІЗЛ: гранулематозне лімфоцитарне інтерстиціальне захворювання легень) (Rao et al., 2015). Ці легеневі прояви негативно впливають на виживання хворих з ЗВІД (Bates et al., 2004).

Діагностика в першу чергу базується на клінічних та рентгенологічних відхиленнях, в той час як гістопатологічна оцінка підсумовує ряд різних діагнозів під поняттям ГЛІЗЛ. Така неоднорідність ускладнює отримання загальних рекомендацій.

Британський фонд легень та Мережа первинного імунodefіциту Сполученого Королівства (UKPIN) опублікували нещодавню заяву про консенсус щодо визначення, діагностики та лікування ГЛІЗЛ при ЗВІД:

Для неінвазивної діагностики з підозрою на ГЛІЗЛ рекомендувалася КТ грудної клітки, спірометрія та плетизмографія, включаючи вимірювання дифузійної здатності ($> 90\%$ схвалення). 83% експертів, що голосують, також виявили необхідність бронхоскопії для інфекційно-диференціальної діагностики та проведення біопсії легенів (Hurst et al., 2017).

Для раннього виявлення інтерстиціальних змін легенів необхідно щорічно проводити плетизмографію тіла, включаючи вимірювання дифузійної здатності. Регулярне проведення КТ грудної клітки у якості стандартного контролю не рекомендується і повинно проводитися тільки в разі клінічних або легеневих аномалій. В якості альтернативи можливе МРТ легенів, яке не поступається КТ високої роздільної здатності згідно з дослідженням за участю 18 пацієнтів із ЗВІД або хворобою Брутона (Militio et al., 2015). Пацієнти з гранулематозними ураженнями повинні бути обстежені на наявність моногенетичних порушень, таких як дефіцит LRBA, дефіцит CTLA4 або порушення регуляції XIAP (Х-зв'язаного інгібітора білка атоптозу) (Steele et al., 2016).

Тактика: Проведений ретроспективний аналіз пацієнтів із ЗВІД та інтерстиціальною хворобою легень показав, що у шести пацієнтів зі стабільним легеневим перебігом статистично достовірно вищі мінімальні рівні IgG в сироватці крові, ніж у дев'яти пацієнтів з прогресуванням захворювання (п: 0.012). Всі пацієнти зі стабільним перебігом захворювання мали не менше 7 г/л мінімального рівня IgG в сироватці крові, жоден пацієнт з прогресуванням захворювання не досяг мінімального рівня IgG в сироватці крові > 10 г/л (Maglione et al., 2015).

Немає рандомізованих контрольованих досліджень імуносупресивної терапії гранулематозного лімфоцитарного інтерстиціального захворювання легень (ГЛІЗЛ) у пацієнтів із ЗВІД. Важливо підкреслити, що інтерпретація даних терапії додатково ускладнюється, оскільки не всі публікації мають ідентичні визначення випадків або використовуються гістопатологічні висновки. Таблиця L в додатку подано актуальний огляд опублікованих справ.

У монотерапії є великий обсяг даних про лікування стероїдами. Повна або часткова реакція спостерігалася приблизно у двох третинах випадків. Є позитивні звіти про випадки застосування інфліксимабу, ритуксимабу і MMF. На підставі гістопатологічних висновків з виявленням інфільтратів клітин Т та В (Maglione et al., 2014; Rao et al., 2015), лікування при виснаженні В-клітин (ритуксимабом) проводили в комбінації з азатіоприном або MMF.

У серії випадків 7 пацієнтам з ГЛІЗЛ і ЗВІД була призначена комбінована терапія азатіоприном (л-2мг/кг маси тіла протягом 18 міс) і ритуксимабом (375 мг/м² щотижня протягом 4 тижнів з повторенням кожні 4-6 міс, в загальній складності 12-16 доз) після попередньої терапії стероїдами без клінічної відповіді (Chase et al., 2013). У всіх пацієнтів спостерігалася візуалізаційне поліпшення (оцінка HR-СТ), а також поліпшення FEV-1 та FVC. Обмеженням у дослідженні є те, що тільки в одного пацієнта (#5) до терапії було значно знижено TLC та DLCO, в той час як для інших 6 пацієнтів значення TLC $> 80\%$ від норми. Повідомлялося про два інших випадки клінічної відповіді на лікування ритуксимабом і азатіоприном (Pathria et al. 2016; Moctezuma et al., 2017), а також відповідь в комбінованому лікуванні з ритуксимабом і MMF (Jolles et al., 2017).

У заяві консенсусу Британського фонду легень та Мережі первинного імунodefіциту Сполученого Королівства (UKPIN) 90% опитаних експертів проголосували за використання стероїдів в якості терапії першої лінії в лікуванні ГЛІЗЛ. Азатіоприн, ритуксимаб або мікофенолат були рекомендовані для терапії другої лінії (Hurst et al., 2017).

Поточна ситуація з наявними даними не дозволяє отримати чітку рекомендацію. З точки зору збалансованої оцінки ризику-користі повинна бути розпочата терапія першої лінії з стероїдами. Стосовно терапії другої лінії доступна лише інформація про окремі випадки, найбільш поширена комбінація терапії з клінічною відповіддю складається з ритуксимабу

плюс азатіоприн або мікофенолат.

Лікування інтерстиціальних захворювань легенів при ЗВІД, в основному, має проводитися тільки за наявності клінічних скарг, порушення функції легень або прогресуванні під час візуалізаційної діагностики, так як у багатьох пацієнтів спостерігається стабільне прогресування протягом багатьох років (42% в дослідженні, зазначеному в Boursiquot et al., 2013). Догляд за пацієнтами з легеневиими проявами вимагає комплексного легеневого обстеження і контролю курсу лікування і завжди повинен проводитися в тісній консультації з пульмонологом.

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 15a:

При встановленні діагнозу пацієнтам із ЗВІД слід провести плетизмографію тіла, включаючи вимірювання дифузійної здатності легень, яку слід перевіряти щорічно. Зокрема, дорослі пацієнти спочатку повинні додатково зробити знімок грудної клітини в перерізі.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 15b:

Пацієнти з хронічними захворюваннями легень повинні лікуватися одночасно під наглядом з терапевтичного або дитячого пульмонолога.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 15c:

Пацієнти з бронхоектатичними захворюваннями повинні регулярно проходити мікробіологічні дослідження мокротиння.

Консенсус експертів: повний консенсус

2.3: Гранулематозні ураження також можуть виникати позалегеново і виявляються у пацієнтів із ЗВІД зокрема в печінці, селезінці, лімфатичних вузлах і шкірі, але також в ЦНС і кістковому мозку (Boursiquot et al. 2013). Гістопатологічно ураження представлені у вигляді саркоїдозоподібних, епітеліодних, не творожистих гранульом.

Не існує рандомізованих контрольованих досліджень стосовно лікування позалегенових гранулематозних уражень у пацієнтів із ЗВІД.

Що стосується шкірних гранульом, то хороша реакція спостерігалася як при стероїдах, так і при блокуванні TNF-alpha. Інші гранулематозні позалегенові ураження виявляють повну або часткову відповідь серед стероїдів приблизно в 60% випадків. Субаналіз окремих систем органів неможливий через низьку кількість випадків, але слід зазначити, що стероїди дали хорошу клінічну відповідь в опублікованих випадках гранульоми в ЦНС, в той час як гранулематозні ураження в шлунково-кишковому тракті не показали поліпшення при застосуванні стероїдів. Кількість випадків при використанні інших імунодепресантів ще нижча. Відповідь на терапію спостерігалася у 70-80% випадків із застосуванням циклофосфаміду, інфліксимабу або ритуксимабу.

Огляд публікацій з терапії гранулематозних захворювань у пацієнтів із ЗВІД можна знайти в додатку у вигляді таблиці М.

Таким чином, не можна отримати чіткі терапевтичні рекомендації з поточних даних щодо позалегенових гранулематозних уражень. Виникнення гранулематозних (лімфоцитарних) уражень органів завжди повинно бути підставою для подальшого імунологічного з'ясування (наприклад, мутації в генах *CTLA4*, *LRBA*, *XIAP* тощо). Планування терапії завжди повинно проводитися за погодженням з центром імунодефіциту.

2.4: Подальші прояви:

Злоякісні новоутворення: Зокрема, пацієнти із ЗВІД мають низький ризик розвитку злоякісних новоутворень (van der Meer et al., 1993; Cunningham-Rundles et al., 1987;

Mellemkjaer et al., 2002; Vajdic et al., 2010). У недавньому когортному дослідженні шлункові аденокарциноми були основною причиною смертності пацієнтів із ЗВІД (Pulvirenti et al., 2018). Для раннього виявлення лімфоїдних злоякісних новоутворень пацієнти повинні бути поінформовані про наявність стійких набряків лімфовузлів. Під час кожного обстеження необхідно запитувати про специфічні симптоми В і перевіряти на збільшення лімфатичних вузлів, спленомегалію або зміни картини крові.

Шлунково-кишкові прояви: через збільшення виникнення шлунково-кишкових проявів, таких як аутоімунний гастрит, целиакія, хронічна діарея або вузликова лімфоїдна гіперплазія (ВЛГ), рекомендується початковий діагноз для проведення оцінки явищ та подальших перевірок, особливо у пацієнтів із ССЗ. У пацієнтів з ЗВІД при діагнозі необхідно проводити езофагогастродуоденоскопію, а в разі ознак ентеропатії (хронічна діарея, зниження маси тіла та ін.) – додаткову колоноскопію. Якщо стан та гістологія при езофагогастродуоденоскопії є нормальними, медичні обстеження повинні проводитися кожні 3-5 років. При аутоімунному гастриті або інших відхиленнях від норми рекомендовані щорічні контрольні обстеження або в залежності від (гістопатологічних) висновків (DHalla et al., 2011). При регулярному спостереженні рекомендується щорічне визначення вітаміну В12 для оцінки будь-якого аутоімунного атрити, а також щорічний неінвазивний тест на *Helicobacter pylori* (аналіз калу Ag, дихальний тест С13). Регулярні контрольні обстеження також рекомендуються пацієнтам з гранулематозними захворюваннями або вузлуватою лімфатичною гіперплазією товстої кишки. На цьому етапі слід знову вказати на труднощі серологічної діагностики, це стосується також питань про антитіла до транслугтамінази IgA у пацієнтів з гіпогаммаглобулінемією або також при селективному дефіциті IgA.

У разі шлунково-кишкових симптомів, такі ускладнення, як мальабсорбція і пов'язані з цим ситуації авітамінозу, слід виявити і лікувати якомога швидше. При хронічній діарей аналізи калу на хвороботворні мікроорганізми і резистентність слід проводити на ранньому етапі. Може знадобитися виявлення ендоскопічно рідкісних збудників, таких як *кишкова лямблія* або фолікулярно-лімфатична гіперплазія.

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 16a:

Пацієнти з печінково-шлунково-кишковими проявами повинні лікуватися одночасно під наглядом терапевтичного або дитячого гепатолога/гастроентеролога.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 16b:

При діагностуванні ЗВІД всі пацієнти повинні пройти УЗД органів черевної порожнини, яке слід повторювати щорічно. При відповідних клінічних симптомах слід проводити езофагогастродуоденоскопію та / або колоноскопію.

Консенсус експертів: повний консенсус

2.5: Терапія вибраних моногенетичних захворювань:

а) **APDS I і II:** APDS (активований синдром P13K-дельти) викликається аутосомно-домінантним посиленням функцій мутацій генів *P13KCD* (APDS I) або *P13KR1* (APDS II) (Lucas et al., 2014; Lucas et al., 2014a; Angulo et al., 2014; Deau et al., 2014). Клінічно переважає, перш за все, підвищена схильність до інфекції, бронхоектазів, вірусу Епштейна-Барра, лімфаденопатії і гепатоспленомегалії, а також аутоімунних захворювань. Прибл. 50% усіх пацієнтів мають гіпогаммаглобулінемію або відповідають формальним критеріям визначення ЗВІД. У найбільшому когортному аналізі на сьогодні 46/53 пацієнтів (87%) регулярно лікуються імуноглобулінами (Coulter et al., 2017). Дані про терапію доступні в проспективному дослідженні реєстру ESID рівня 3 (Massari et al., 2018). Всього в реєстр було включено 77 пацієнтів (51 пацієнт з APDS I і 26 пацієнтів з APDS II). Може бути проведена детальна оцінка 68 пацієнтів. 54 пацієнти (79%) отримували

антибіотикопрофілактику, 8 пацієнтів (12%) перебували на протигрибковій профілактиці. 44 пацієнти (65%) отримували регулярну замісну терапію імуноглобуліном.

При використанні імуносупресивних препаратів більшість даних доступні для лікування mTog-інгібіторним рапаміцином.

Зазначено вище. У дослідженні Маккарі 27 пацієнтів отримували лікування рапаміцином, з них були оцінені 26 пацієнтів. Відповідно до візуальної аналогової шкали, лікуючі лікарі оцінили загальну відповідь на терапію рапаміцином через 3-6 місяців як «хорошу» у 10 випадках, «помірну» у 9 випадках та «погану» у 7 випадках. Найкраща відповідь була на терапію з лімфопроліферацією (19 пацієнтів з повною або частковою ремісією і 6 без клінічної відповіді). Із застосуванням рапаміцину було виявлено гіршу клінічну відповідь при цитопенії (5 пацієнтів з повною або частковою ремісією і 9 без клінічної відповіді) і запальні зміни кишечника (6 пацієнтів з повною або частковою ремісією і 9 пацієнтів без клінічної відповіді). В цілому, 7/8 пацієнтів з терапією рапаміцином вже проходили лікування стероїдами.

В іншій меншій групі дослідження з пацієнтами з APDS I 5/6 пацієнтів клінічно відповіли на лімфопроліферацію рапаміцином (Coulter et al., 2017).

Також у групі дослідження з APDS II 6 пацієнтів лікувалися рапаміцином, однак через коротке спостереження чіткого твердження щодо відповіді на терапію не можна було зробити (Elkaim et al., 2016). У трьох інших випадках спостерігалася позитивна клінічна відповідь на лімфопроліферацію при застосуванні рапаміцину. Цільовий рівень рапаміцину становив 8-12 нг/мл, всі троє пацієнтів також проходили заміщення імуноглобуліном і антибіотикопрофілактику (Rae et al., 2016; Olbrich et al., 2016).

Інші імунодепресанти, такі як мікофенолат, циклоспорин А, азатіоприн і ритуксимаб, використовувалися занадто рідко для отримання змістовного аналізу даних або рекомендацій щодо терапії. 8/68 пацієнтів з дослідження Маккарі отримали трансплантацію стовбурових клітин, один з яких помер на момент публікації. У японській групі дослідження були зареєстровані дані 9 пацієнтів з APDS I після трансплантації стовбурових клітин. 7/9 пацієнтів були ще живі на момент аналізу (загальна виживаність 86,1%), рівень виживаності без подій становив 39,6% (Okano et al., 2018).

Перспективне відкрите дослідження за участю 6 пацієнтів з APDS показало клінічне та імунофенотипічне поліпшення протягом 12-тижневого періоду спостереження в рамках терапії селективним інгібітором PBKdelta Leniolisib (Rao et al., 2017).

Підсумовуючи дані, на даний час немає даних про рандомізовані контрольовані дослідження. Попередні спостереження вказують на можливу клінічну користь рапаміцину в лікуванні лімфопроліферації у пацієнтів з APDS. Лікування пацієнтів завжди повинен забезпечувати центр імунодефіциту.

б) Дефіцит CTLA4: дефіцит CTLA4 (антиген-4 цитотоксичного Т-лімфоциту): Це захворювання, аутосомно-домінантна успадкована «втрата функціонування» в гені *CTLA4* (Schubert et al., 2014). У 84% хворих проявляється гіпогаммаглобулінемія. Крім підвищеної схильності до інфекції, лімфопроліферацій (73%), аутоімунної цитопенії (62%) і ознак імунної регуляції за участю дихальних шляхів, ЦНС, шлунково-кишкового тракту і шкірних уражень. У найбільшому обстеженні на сьогодні 55/88 пацієнтів (63%) перебували під регулярним заміщенням імуноглобуліном (Schwab et al., 2018).

У цій же публікації була показана терапевтична користь абатацепту або белатацепту (Schwab et al., 2018). Абатацепт - це злитий білок, що складається з частини Fc підкласу IgG1 людини і позаклітинної області CTLA4. Молекула зв'язується з природними лігандами CTLA4 CD80 і CD86, тим самим блокуючи активацію Т-клітин. З 14 пацієнтів, які отримували злиті білки CTLA4, 11 пацієнтів показали чітку клінічну відповідь з покращенням шлунково-кишкових симптомів та легеневих проявів (ГЛЛД). У одного пацієнта спостерігалася поліпшення лімфаденопатії, в іншого – регрес невриту зорового нерва і стабілізація ІТП. У шести пацієнтів терапію припинили. Трьох пацієнтів перевели на трансплантацію

стовбурових клітин, у двох пацієнтів виникла повторна активація ВЕБ, у одного пацієнта розвинулася тяжка респіраторна інфекція та агранулоцитоз.

Коментар робочої групи: станом на 01.11.2021 в Україні лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами абатацепт та белатацепт не зареєстровані.

Іншим підходом до терапії є пригнічення сигнального шляху CD28 інгібіторами mTor. У тій же групі в цілому 13 пацієнтів отримували лікування рапаміцином, з яких 8 показали хорошу клінічну відповідь. Тут також спостерігалися клінічні переваги різних систем органів (поліпшення спленомегалії, лімфопроліферації, ентеропатії). Один пацієнт, який приймав лікування рапаміцином, помер в результаті сепсису. Дані про мінімальний рівень препарату рапаміцин в сироватці крові були доступні тільки у двох пацієнтів (6-8 нг/мл).

Є дані 8 пацієнтів з дефіцитом CTLA4 після трансплантації стовбурових клітин. 6/8 пацієнтів були живі на момент аналізу, у 50% пацієнтів розвинулась хвороба «трансплантат проти господаря» (Sletter et al., 2016).

Немає даних рандомізованих, контрольованих та проспективних досліджень. Наявні дані продемонстрували хорошу реакцію на злиті білки CTLA4 при підтвердженому дефіциті CTLA4, а клінічна відповідь спостерігалася також у більшості пацієнтів з рапаміцином. Лікування пацієнтів завжди повинен забезпечувати центр імунодефіциту. Проспективні дослідження з більшими групами ще не продемонстрували, чи може терапія злитими білками CTLA4 або рапаміцином запобігати тривалій лімфопроліферації та аутоімунним явищам в уражених пацієнтів.

с) Дефіцит LRBA: дефіцит LRBA (LPS-чутливий бежево-подібний якірний протеїн): аутосомно-рецесивне успадкування (Lopez-Herrera et al., 2012). Крім патологічної схильності до інфекції, клінічна картина в основному характеризується аутоімунною цитопенією, лімфопроліферацією та ентеропатіями (хронічними запальними захворюваннями кишечника). У найбільшому когортному дослідженні 7/17 (41%) підлягали регулярному заміщенню імуноглобуліном (Gamez-Diaz et al., 2016).

Всього було описано 22 пацієнта (Gamez-Diaz et al., 2016). У лікуванні пацієнтів застосовувалися різні імунодепресанти (стероїди 39%, MMF 22%, абатацепт 15%, сиролімус 11%, будесонід 11%). Ніяких даних про клінічну відповідь на терапію не опубліковано, тому з цієї статті не можна отримати відповідні рекомендації. Lo et al. змогли побачити значне клінічне поліпшення у трьох пацієнтів з дефіцитом LRBA під час терапії абатацептом у 2015 році (Lo et al., 2015). На основі цього спостереження і подальшої роботи було показано, що LRBA також контролює транспортування та рециркуляцію CTLA4 на поверхні клітин. Azizi et al. спостерігали клінічне поліпшення ентеропатії у чотирьох пацієнтів з дефіцитом LRBA в рамках терапії з препаратом сиролімус (Azizi et al., 2017). Повідомляються дані 12 пацієнтів із дефіцитом LRBA після трансплантації стовбурових клітин (Seidel et al., 2018). З 8 пацієнтів, що вижили, 6 можна було лікувати без подальшої імуносупресії. Наразі жодних чітких терапевтичних рекомендацій не можна отримати з доступних даних. Лікування пацієнтів з дефіцитом CTLA4 завжди повинен забезпечувати центр імунодефіциту.

Коментар робочої групи: Робоча група вважає доцільним включити інформацію щодо застосування деяких лікарських засобів в окремих клінічних ситуаціях.

Сиролімус: Проведені багатоцентрові клінічні дослідження, які показали високу ефективність сиролімусу (Raratusin) у хворих на АЛПС (12) Цей препарат дозволяє досягнути нормалізації показників крові вже протягом 1-3 місяців від початку лікування, а через 6-18 місяців – повної відповіді з досягненням тривалих ремісій, можливістю повної відміни кортикостероїдів та практично відсутніми істотними побічними ефектами від терапії. На теперішній час пропонується застосовувати сиролімус як ранню терапію (препарат першої лінії) для пацієнтів із хронічними аутоімунними цитопеніями, і особливо

для тих, хто має АЛПС (13) У літературних джерелах накопичений позитивний досвід щодозастосування сиролімусу у пацієнтів, починаючи з 12-місячного віку, включаючи як і окремі публікації, так і зареєстровані клінічні дослідження (www.clinicaltrials.gov) (14-18)

Небажаною альтернативою застосування сиролімусу у даної категорії пацієнтів є кортикостероїди (часто недостатній ефект, необхідність постійного прийому і виражені побічні ефекти) та цитостатики (значна імуносупресія та побічні ефекти). Крім того, лише у випадку застосування сиролімусу був відмічений позитивний ефект на зменшення лімфопроліферації, такий як значне зменшення гепатоспленомегалії та лімфатичної тканини лімфоглоткового кільця, яке у таких пацієнтів нерідко призводить до обструктивного апноє.

FMF (сімейна середземноморська лихоманка): Рекомендована початкова доза колхіцину при FMF становить $<0,5\text{--}0,6$ мг/день для дітей до 4-х років життя (залежно від дози таблеток, які використовуються); $0,9\text{--}1$ мг/день – для дітей 4–12 років життя та $1\text{--}1,2$ мг/день для дітей >12 років життя та дорослих. Колхіцин призначається перорально щодня і протягом усього життя для попередження приступів та амілоїдозу внутрішніх органів. (19-21)

У випадку резистентності до колхіцину можуть бути застосовані інгібітори інтерлейкіну-1 у комбінації з колхіцином.

Розрахунок канакінумабу базується на масі тіла пацієнта (пацієнтки). Якщо маса тіла < 40 кг, рекомендована доза становить 2 мг/кг кожні 4 тижні. Доза може бути збільшена до 4 мг/кг щотижня, якщо терапевтична відповідь є недостатньою. При масі тіла понад 40 кг, рекомендована доза становить 150 мг щотижня. Доза може бути збільшеною до 300 мг щотижня, якщо терапевтична відповідь є недостатньою.

Рекомендована доза для дітей та дорослих, що важать 50 кг і більше становить 100 мг/день (п/ш уведення). Пацієнтам, що важать менше 50 кг рекомендується вводити 1-2 мг/кг/день. (22-24)

CAPS (кріопірин-асоційовані періодичні синдроми): Доза анакінри становить від 1-2 мг/день до 10 мг/день на день п/ш для усіх трьох нозологічних одиниць CAPS. Для FCAS доза анакінри вводиться лише для усунення нападу (його зупинки). При синдромі Мак-Веллса та CINCA/NOMID пацієнти потребують щоденного введення анакінри. За потреби, у разі недостатнього контролю за клінічною симптоматикою та збереженням запальної активності у крові, дозу анакінри слід підвищити до 5, в деяких випадках до 8-10 мг/кг/добу. Іноді під час тривалого лікування анакінрою спостерігається звикання до препарату, тому дозу останнього потрібно збільшувати. Доза анакінри для дорослих пацієнтів – 100 мг/добу (у важких випадках дозу анакінри можна збільшувати до > 100 мг/добу). Принцип її застосування у дорослих такий же, як у дітей. Якщо відсутній достатній терапевтичний ефект на введення анакінри, проводять його зміну на канакінумаб.

Доза канакінумабу становить від 2 мг/кг 1р/8 тижнів (у дітей) або 150 мг 1р/8 тижнів (у дорослих). За необхідності доза канакінумаба може бути збільшеною до 3-4 мг/кг щотижня у дітей та до 300 мг щотижня, відповідно, у дорослих.

Анакінра схвалена до використання для пацієнтів із CINCA/NOMID у США та для усіх пацієнтів із CAPS у Європі. Канакінумаб схвалений для лікування FCAS та MWS у США та для усіх пацієнтів із CAPS у Європі. (25-26)

MKD (дефіцит мевалонат-кінази): Інгібітори інтерлейкіну-1 на даний час є найбільш ефективними у лікуванні дефіциту мевалонат-кінази. Доза анакінри становить від 1-2 мг/кг на день п/ш на момент початку лікування. За необхідності доза препарату поступово збільшується із часом до 5-8 мг/кг/добу. Зазвичай, при MKD/HIDS вводити анакінру слід лише при атаках захворювання від 1-го до 5-ти введень (від 1 до 5 діб) залежно від клінічної ситуації. Трапляються випадки, коли анакінру слід вводити щоденно за тяжкого фенотипу захворювання. Канакінумаб. Якщо маса тіла < 40 кг, рекомендована доза становить 2 мг/кг кожні 4 тижні. Доза може бути збільшена до 4 мг/кг щотижня, якщо терапевтична відповідь є недостатньою. При масі тіла понад 40 кг, рекомендована доза

становить 150 мг що 4 тижні. Доза може бути збільшеною до 300 мг що 4 тижні, якщо терапевтична відповідь є недостатньою.

Якщо відсутній достатній терапевтичний ефект на введення блокаторів ІЛ-1 (анакінра та канакінумаб), то проводять зміну на етанерцепт (блокатор ФНП). Доза етанерцепту становить 0,5-1 мг/кг 1р/тиждень. Принцип введення етанерцепту такий же, як і введення блокаторів ІЛ-1. (22, 23, 28)

TRAPS (періодичний синдром асоційований з рецептором фактору некрозу пухлин): Доза анакінри становить від 0,5 мг/кг до 2 мг/кг на день п/ш на момент початку лікування. Анакінра застосовується під час атак захворювання або щоденно за необхідністю. Її доза може бути збільшена до 8 мг/кг/добу (до 150 мг у дорослих). За неефективності лікування та залежно від того, який препарат був призначений першим, проводять зміну препаратів: анакінри чи канакінумабу на етанерцепт або навпаки. Розрахунок канакінумабу базується на масі тіла пацієнта (пацієнтки). Якщо маса тіла < 40 кг, рекомендована доза становить 2 мг/кг кожні 4 тижні. Доза може бути збільшена до 4 мг/кг що 4 тижні, якщо терапевтична відповідь є недостатньою. При масі тіла понад 40 кг, рекомендована доза становить 150 мг що 4 тижні. Доза може бути збільшеною до 300 мг що 4 тижні, якщо терапевтична відповідь є недостатньою. Доза етанерцепту становить 0,5-1 мг/кг 1р/тиждень. Принцип введення етанерцепту такий же, як і введення блокаторів ІЛ-1.

3.1: Подальші заходи - Протиінфекційна терапія:

Контрольовані клінічні дослідження стосовно протиінфекційної терапії та профілактики при синдромах дефіциту антитіл не проводились. Рекомендації представляють думки експертів та досвід, отриманий з рекомендацій щодо антиінфекційної терапії пацієнтів з іншими видами імунodefіциту.

Поточний експертний висновок цієї консенсусної групи полягає в тому, що негайна емпірична антимікробна терапія важливіша, ніж антимікробна хіміопрофілактика.

Якщо є підозра на інфекцію, інфекційно-серологічний діагноз через обмеженість або відсутність вироблення власних антитіл у пацієнтів. За можливості слід використовувати культурні або молекулярно-біологічні процеси. З тієї ж причини, аутоімунні явища не можна виключити у багатьох випадках, використовуючи діагностику аутоантитіл.

У разі захворювань із дефіцитом антитіл з додатковим обмеженням клітинного імунітету (наприклад, КІД, ГПМ при мутації в CD40 (L)) є показання для постійної антибіотикопрофілактики проти умовно-патогенних засобів (Levy et al., 1997). За аналогією з пацієнтами з ВІЛ така профілактика рекомендується при застосуванні TMP/SMX 3 рази/тиждень із значеннями клітин CD4 + <200/о.л та < 15% рекомендованих лімфоцитів. Дані з Франції свідчать про важливість наївних клітин CD4+-, зниження яких до <20/о.л також є підвищеним ризиком виникнення опортуністичних інфекцій (Bertinchamp et al., 2016). Рекомендації французького Національного довідкового центру з первинних імунodefіцитів (CEREDiH) також рекомендують використовувати TMP/SMX 3 рази/тиждень для пацієнтів з синдромом Гіпер-IgM (Aguilar et al., 2014).

У пацієнтів з агаммаглобулінемією або ЗВІД і стійкими частими інфекціями, які отримують замісну терапію імуноглобуліном з рівнями IgG > 10г/л (при агаммаглобулінемії) або > 8г/л (при ЗВІД), щоденне введення TMP/SMX може розглядатися згідно з тими самими французькими рекомендаціями (Aguilar et al., 2014). Звичайна доза повинна становити 6-8 мг/кг маси тіла, розділена на два добові прийоми. Англійська Мережа первинного імунodefіциту Сполученого Королівства (UK-PiN) також рекомендує профілактичну терапію антибіотиками при персистуючих інфекціях, незважаючи на адекватне заміщення імуноглобуліном (<http://www.ukpin.org.uk/standards.htm>). Останні доступні рекомендації наразі переглядаються.

Обов'язковою умовою для початку антибіотикопрофілактики має бути чітко задокументоване виявлення рецидивуючої бактеріальної інфекції.

Також відсутні рандомізовані клінічні дослідження пацієнтів з порушеннями дефіциту антитіл стосовно застосування антибіотиків в гострій фазі інфекції. Пацієнти з синдромами дефіциту антитіл повинні лікуватися негайно за підозри на інфекцію в залежності від клінічної ситуації (тяжкість, локалізація інфекції, відома персистенція збудника). Це зазвичай включає терапію антибіотиками, яка виявляє *стрептококову пневмонію* і *гемофільну бактерію*, але також може включати противірусну, протигрибкову або протипаразитарну терапію залежно від клінічної картини та інформації про попередні інфекції та збудники інфекції. Легкі інфекції не потребують негайної терапії антибіотиками. Завжди необхідно розглядати додаткові лабораторні обстеження та мікробіологічну діагностику збудника. Слід враховувати вторинну профілактику при рецидивуючих інфекціях з ідентичними збудниками (персистенція збудника з клінічними рецидивами), незважаючи на адекватне заміщення імуноглобуліном. У цьому випадку необхідно проконсультуватися з лікарем-інфекціоністом, а переваги слід зважувати окремо в порівнянні з недоліками (розвиток резистентності, побічні ефекти, витрати) в індивідуальному порядку.

Інформацію про застосування антибіотикопрофілактики у пацієнтів з клінічно значимим бронхоектатичним захворюванням та частими загостреннями дивіться в Розділі 2.2а.

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 17а:

Якщо при первинному синдромі дефіциту антитіл, незважаючи на замісну терапію імуноглобулінами, є бактеріальні інфекції, слід проводити тривалу антимікробну терапію. Необхідно виявляти патогени з визначенням резистентності. Як правило, визначення антитіл для діагностики збудника проводити недоцільно.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 17б:

Для пацієнтів з клінічно значущими бронхоектазами та частими загостреннями, незважаючи на адекватну замісну імуноглобулінову терапію, можна розглянути додаткову безперервну антимікробну терапію.

Рівень доказу: 3; Рівень рекомендації: О (повний консенсус)

Коментар робочої групи: Антимікробна профілактика на сьогодні є основним методом контролю над інфекційним синдромом при дефіцитах системи фагоцитозу. Вибір переважного антибіотика визначається чутливістю до них провідних збудників, до яких підвищена схильність при тій чи іншій нозологічній формі ПІД. Оскільки найбільш актуальним збудником для цієї групи імунodefіцитів є *S. aureus*, то препаратом вибору для антибіотикопрофілактики є триметоприм-сульфаметоксазол в дозі 5 мг/кг/добу по триметоприму щоденно. Альтернативною схемою може бути профілактика азитроміцином по альтернуючій схемі (10 мг/кг 1 раз на тиждень або 10 мг/кг/день протягом 3 днів з перервою 11 днів). Також можуть призначатися інші препарати з урахуванням чутливості виділених збудників. Протигрибкові препарати з лікувальною і профілактичною метою застосовуються при всіх формах шкірно-слизового кандидозу.(29) Інтенсивна антимікробна та протигрибкова терапія і профілактика (ко-тримоксазол, ітраконазол) належать до основних принципів терапії хронічної гранулематозної хвороби. Проведені проспективні рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження (1990, 2003) довели ефективність профілактики ко-тримоксазолом та ітраконазолом у пацієнтів із ХГХ. Здійснення профілактики ко-тримоксазолом дає змогу суттєво знизити частоту бактеріальних інфекцій, спричинених найпоширенішими збудниками, у пацієнтів із ХГХ, а профілактичне застосування ітраконазолу — зменшити кількість грибкових інфекцій. Котримоксазол призначають щоденно в дозі 5 мг/кг на добу в 2 приймання, для покращання

прихильності до профілактики — одноразово на добу. У період застосування котримоксазолу з метою профілактики у хворих із ХГХ не виявлено ні підвищення частоти грибкових інфекцій, ні суттєвого впливу на бактеріальну флору кишечника. За наявності алергії на сульфаніламідні як альтернативні препарати можуть бути використані напівсинтетичні пеніциліни, стійкі до бета-лактамаз (амоксацилін/клавуланова кислота, диклоксацилін), оральні цефалоспорины (цефалексин), фторхінолони.

Тяжкі інфекції, які становлять загрозу для життя пацієнта, можуть виникати у хворих із ХГХ, навіть якщо клінічний стан тривалий час залишається стабільним. Тяжкі грибкові інфекції можуть розвиватися безсимптомно або з мінімальними початковими клінічними проявами. Це потребує контролю за ШОЕ та С-реактивним протеїном для виявлення криптогенних інфекцій. Важливий етап — бактеріологічна діагностика, оскільки інфекції можуть бути спричинені бактеріями, у тому числі мікобактеріями, *Nocardia* та грибами. У разі розвитку пневмоній препаратами вибору є внутрішньовенний котримоксазол у комбінації з фторхінолонами або меропенемом, а також вориконазол. Стафілококові пневмонії не виникають у хворих, які отримують профілактику котримоксазолом, але можливий розвиток абсцесів печінки та гнійних лімфаденітів. Некротизуючий лімфаденіт у хворих із ХГХ може бути спричинений нещодавно відкритою бактерією — грамнегативною паличкою *Granulibacter bethesdensis*. (30, 31) Рання діагностика та інтенсивна терапія бактеріальних і грибкових інфекцій, антимікробна профілактика дають змогу покращити якість і продовжити життя хворих із ХГХ. У пацієнтів із гранулематозними обструктивними ураженнями травного тракту та сечової і статевих систем в більшості випадків ефективна інтенсивна внутрішньовенна антимікробна терапія. Протизапальна терапія. Препаратами вибору в лікуванні обструктивних гранулематозних уражень легень, кишечника або сечовидільних шляхів, особливо за відсутності ознак активного інфекційного процесу, є кортикостероїди. Преднізолон у дозі 1 мг/кг призначають до повного усунення проявів обструкції з поступовим зниженням дози протягом 4–6 тиж. За наявності стійких проявів обструкції, рецидивів обструктивних гранулематозних уражень можливе постійне застосування кортикостероїдів у низьких дозах щоденно або в альтернуючому режимі.

Профілактика інвазивного аспергільозу відіграє центральну роль при лікуванні дітей з хронічною гранулематозною хворобою та полягає у зменшенні впливу пліснявих грибів у навколишньому середовищі та у профілактичному застосуванні протигрибкових препаратів. Висока частота інвазивних мікозів при хронічній гранулематозній хворобі (55,5%) виправдовує застосування первинної протигрибкової хіміопрофілактики [39]. Було показано, що профілактика ітраконазолом значно знижує частоту розвитку інвазивного грибкового захворювання у пацієнтів з хронічною гранулематозною хворобою, і така профілактика є рекомендованою (А-II). Прийнятною альтернативою є позаконазол (А-III). Застосування профілактичного рекомбінантного людського інтерферону-гамма супроводжувалося зниженням ризику появи тяжких інфекцій (включаючи грибкові інфекції) при хронічній гранулематозній хворобі на 70% [1], проте доцільність його використання для стандартної профілактики залишається суперечливою [1].

Рекомендації стосовно лікування першої лінії для пацієнтів з хронічною гранулематозною хворобою та інвазивним аспергільозом було зроблено на підставі даних, отриманих для дітей з гематологічними злоякісними захворюваннями, оскільки жодних досліджень для пацієнтів з хронічною гранулематозною хворобою не було проведено. Крім того, було враховано унікальну епідеміологію інвазивного аспергільозу у хворих на хронічну гранулематозну хворобу, яка характеризується появою *A. nidulans*, часто резистентного до амфотерицину В. Встановлення причинного агента при діагностиці у цій конкретній групі пацієнтів є надзвичайно важливим, оскільки у цих пацієнтів частіше зустрічаються незвичайні види *Aspergillus* з різним профілем чутливості порівняно з пацієнтами інших груп. Загалом, таким пацієнтам легше проводити інвазивні діагностичні процедури порівняно з дітьми з основними гематологічними злоякісними захворюваннями. Було показано, що

позаконазол є безпечним та ефективним засобом для пацієнтів з хронічною гранулематозною хворобою та рефрактерним інвазивним аспергільозом, має високу активність проти *A. fumigatus* та *A. nidulans* і може бути обґрунтованою альтернативою (без категоризації рекомендації). (32)

3.2: Щеплення:

Профілактичні щеплення є важливим профілактичним заходом для пацієнтів з дефіцитом антитіл. У разі агамаглобулінемії та гіпогаммаглобулінемії у разі відсутності відповіді на вакцину таку прогалину у захисті необхідно усунути шляхом регулярної замісної терапії імуноглобуліном. Згідно з вимогами законодавства виробники імуноглобулінів в Європі повинні вказувати вміст клінічно відповідних специфічних антитіл до *C. дифтерії*, *H. групи типу B*, *S. пневмонії*, *S. піогенів*, гепатитів A і B, ЦМВ, ВЗВ, краснухи, кору, парвовірусу B19 і вірусу поліомієліту 1 типу (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care. Human normal immunoglobulin for intravenous administration. 6th ed). Однак термін «клінічно значимий вміст» не визначається як чітка інформація про концентрацію.

У різних збудників можна припустити достатню концентрацію специфічних антитіл в результаті процесу вироблення (імуноглобуліни >1000 різних здорових донорів в сукупності), можна припустити достатню концентрацію специфічних антитіл, навіть якщо вони чітко не вимірюються (Lejtenyi & Mazer, 2008). Захисні показники проти гепатитів A і B (Farcet et al., 2010; Lee et al., 2016), коклюшу (Adam & Church, 2015), а також правця, ВЗВ і пневмококів в препаратах IgG (Nobre et al., 2014; Knutsen et al., 2015). Однак у деяких випадках спостерігалися значні коливання концентрацій у різних партіях (Nobre et al., 2014), і реакція на різні менінгококові серотипи була неоднорідною.

Тому препарати імуноглобуліну не забезпечують надійного захисту від патогенів із низькою частотою вакцинації /або природною імунізацією, наприклад, при випадках менінгіту (Seidel et al., 2010; Goldacker et al., 2014) або низькою поширеністю захворювань, наприклад, менінгококу (Lear et al., 2006) або внаслідок мінливості збудника, такого як грип (van Assen et al., 2010; Hanitsch et al., 2016; Gardulf et al., 2018).

Для окремих рекомендацій ми посилаємось на нещодавно опубліковану інструкцію з застосування щеплень при первинних імунодефіцитах, рекомендовану Постійним комітетом з вакцинації (STIKO) (Bundesgesundheitsbl 2018 • 61:1034-1051).

Можлива додаткова користь від вакцинації проти гепатитів A і B, хоча необхідність обумовлюється вищезазначеним. Дані не є безперечними (Farcet et al., 2010; Lee et al., 2016). У цьому контексті ми також посилаємося на інші національні рекомендації (Shearer et al., 2013; Rubin et al., 2014; Aguilar et al., 2014, Sobh & Bonilla; 2016).

З метою профілактики повторної активації ВЗВ, «STIKO» рекомендує використовувати вакцину проти оперізуючого лишая у якості стандартної вакцинації для осіб віком від 60 років і старше або для осіб з вродженою або набутою слабкістю імунної системи віком від 50 років і старше. Слід зазначити, що застосування у пацієнтів молодше 50 років вважається використанням «поза показаннями».

3.3: Респіраторна терапія/Фізіотерапія/Інгалятивна терапія:

Доказова рекомендація щодо фізіотерапевтичних заходів неможлива через відсутність клінічних досліджень у пацієнтів з імунодефіцитом. Однак існує велика кількість досліджень, які вивчали вплив цих заходів на прогресування хронічного ураження легенів /бронхоектазів на тлі інших основних захворювань. Тут було проведено літературне дослідження Німецької асоціації з фізіотерапії (ZVK) з нагоди першого видання Керівництва «Терапія первинних синдромів дефіциту антитіл» (Physiotherapeuten/, e.V., & Kompetenzzentrum Wissenschaft, 2011). Існуючі відгуки і клінічні дослідження були узагальнені і оцінені в основному для фізичної терапії пацієнтів з муковісцидозом.

У рекомендаціях ERS (Європейського респіраторного товариства) щодо лікування

бронхоектазів у дорослих (Polverino et al., 2017) рекомендовано застосувати дихальну фізіотерапію для пацієнтів з хронічним продуктивним кашлем та/або пацієнтів з утрудненим відхаркуванням з метою поліпшення очищення дихальних шляхів. У ряді систематичних оглядів і клінічних досліджень була продемонстрована користь регулярної легеневої реабілітації для здатності фізичного навантаження, так що ці заходи повинні бути запропоновані всім пацієнтам із задишкою (Lee A.L., et al., 2014; Zanini et al., 2015; Lee A.L., et al., 2016; Polverino et al., 2017).

У рекомендаціях BTS (Британського торакального товариства) щодо бронхоектатичних захворювань без муковісцидозу рекомендуються додаткові заходи для дітей і дорослих, такі як спеціальні дихальні техніки, (коливальна) терапія ПТВ (позитивного тиску на видиху), постуральний дренаж і форсовані методи видиху, а також аутогенний дренаж (Pasteur et al., 2010).

Застосування бронхолітичних інгаляцій тривалої дії слід рекомендувати, зокрема, пацієнтам з функціонально доведеною бронхообструкцією або пацієнтам із задишкою при фізичному навантаженні. Використання бронхолітичних інгаляторів короткої дії рекомендується перед респіраторною фізіотерапією та перед інгаляційною терапією секретолізу (з гіперсольовим розчином). Завдяки кращій ефективності будь-які інгаляційні антибіотики слід призначати тільки після цього.

Рутинне застосування бронхолітиків у пацієнтів, що не мають симптомів, не рекомендується.

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 18a:

Респіраторну фізіотерапію слід розпочинати зарання при бронхоектатичній хворобі із затримкою секреції.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 18b:

Лікувальна фізкультура, при необхідності. Легеневі види спорту слід пропонувати всім пацієнтам з бронхоектатичними захворюваннями та утрудненням дихання.

Рівень доказів: 1; Рівень рекомендації: А (повний консенсус)

3.4: Подальші підтримуючі заходи:

Хвороба, обумовлена первинним імунodefіцитом, приносить із собою багато змін і, незважаючи на значні терапевтичні заходи, різними способами може призвести до зниження якості життя. Існує безліч досліджень стосовно дітей та дорослих пацієнтів з первинними імунodefіцитами, що демонструють обмеження якості життя (Gardulf et al., 2004 & 2007; Howard et al., 2006; Nicolay et al., 2006; Fasth & Nyström 2008; Soresina et al., 2009; Epanol et al., 2014; Titman et al., 2014; Jiang et al., 2015; Bryan et al., 2016; Rider et al., 2017; Kearns et al., 2017; Barlogis et al., 2018).

У італійській когорті з 96 пацієнтів з ЗВІД якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQoL), була визначена за допомогою 6-річного спостереження (92 пацієнти після 1 року; 66 пацієнтів після 6 років) (Tabolli et al., 2014). 18 пацієнтів померли в період спостереження. Дослідження показало, що якість життя, обумовлена здоров'ям, як правило, була нижчою, аніж у звичайного населення. Дані також підтверджені в новому дослідженні США (Rider et al., 2017).

В даний час існують стандартизовані анкети для пацієнтів з первинними імунodefіцитами для кращої оцінки якості життя (Quinti et al., 2016; Ballow et al., 2017; Ataeinia et al., 2017). Переклад на німецьку мову зазначених анкет ще не підтверджено.

У порівнянні з іншими хронічними захворюваннями (цукровий діабет, серцева недостатність, рак, ХОЗЛ, психічні розлади), пацієнти із ЗВІД, відповідно до групи пацієнтів

з хронічною серцевою недостатністю, показали сильне обмеження в компонентах «фізичної ролі» (обмеження в роботі або повсякденному житті внаслідок загального фізичного здоров'я) і «загального стану здоров'я» (оцінка загального стану здоров'я з точки зору пацієнта). Хоча психічне здоров'я менше постраждало, ніж фізичне здоров'я, у близько однієї третини пацієнтів із ЗВІД (приблизно дві третини жінок) був виявлений розвиток тривожного розладу або депресії. Будь-яка супутня психологічна допомога повинна оцінюватися індивідуально для кожного пацієнта (Kuburovic et al., 2014; Campbell et al., 2018).

Користь замісної терапії імуноглобуліном в лікуванні пацієнтів з первинними антитілодефіцитними захворюваннями безперечна. Тим не менш, завжди може бути важко підтримувати мотивацію та дотримання цієї позитивної форми терапії. Можливі стреси або побічні ефекти при постійній терапії повинен активно вирішувати лікуючий лікар на регулярній основі (Jones et al., 2018; Pasquet et al., 2017). Для максимально високої якості життя та задоволеності пацієнтів може знадобитися різні форми застосування (Bienvenu et al., 2016 & 2018).

В недавньому обстеженні 945 пацієнтів з ЗВІД з регулярною замісною терапією імуноглобуліном тип застосування (SCIg vs Mg) не впливав на якість життя (Rider et al., 2017). Пацієнти, які отримували терапію з внутрішньовенним імуноглобуліном вдома, яка не була затверджена в Німеччині, повідомили про значно вищу якість життя, ніж у пацієнтів з терапією внутрішньовенним імуноглобуліном в швидкій амбулаторії/клініці. Опитування, проведене Міжнародною організацією пацієнтів з первинних імунодефіцитів (IPPI), показало, що пацієнти були більш задоволені терапією з SCIg, ніж терапією IVIg (Espanol et al., 2014).

Контакт з групами самопомоги повинен бути опосередкованим. Тут основна увага приділяється обміну досвідом постраждалих від хвороби батьків або пацієнтів і, таким чином, вирішенню повсякденних обмежень, викликаних хворобою. Це можуть бути міжсімейні проблеми з роз'ясненням для постраждалої дитини, братів і сестер або партнерів. Ситуація з хворобою в дитячому садку, школі та на робочому місці також може викликати конфлікти. Для цього групи самопомоги опублікували матеріал у вигляді брошур, книг та коміксів. Тут регулярно проводяться зустрічі та просвітницькі заходи. Також може бути організована психосоціальна допомога.

У Німеччині, Австрії та Швейцарії доступні такі групи самопомоги:

dsai - Німецькі група самопомоги з вроджених імунодефіцитів (www.dsai.de)

ÖSPID - Австрійська група самопомоги з первинних імунодефіцитів (www.oespid.at)

SVAI - Швейцарська асоціація з вроджених імунодефіцитів (www.svai.ch)

Загальнодержавні структуровані та затверджені курси навчання пацієнтів пропонуються пацієнтам та їх родичам у формі семінарів у вихідні дні (www.pid-Schulung.de). Друге видання доступне за наступним посиланням: http://www.pabst-publishers.com/Medizin/buecher/images/modus_9783958530751.pdf. Основна увага в навчанні з Запальних захворювань органів малого тазу полягає в поліпшенні розуміння захворювання і терапії, тому навчання також корисно для пацієнтів з внутрішньовенною замісною терапією імуноглобуліном.

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 19:

Всі варіанти лікування повинні бути пояснені індивідуально і детально пацієнтам та їх близьким. У разі відсутності медичних проблем, рішення щодо конкретної форми заявки має насамперед залежати від відповідних індивідуальних переваг.

Консенсус експертів: повний консенсус

КЛЮЧОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ 20:

Необхідно проводити структуровані навчання пацієнтів.

Консенсус експертів: повний консенсус

ПОТРЕБА У ДОСЛІДЖЕННІ: ВІДКРИТІ ПИТАННЯ ТА ДАНІ, ЯКІ ПОТРІБНО ЗІБРАТИ

З даних, виявлених в рамках підготовки та оновлення даної настанови, необхідні проспективні дослідження для низки первинних дефіцитів антитілоутворення. Зокрема, для групи пацієнтів зі зниженими значеннями IgG з отриманою реакцією на вакцинацію відсутні дані, що вказують на поріг, при якому показана замісна терапія імуноглобуліном. Крім того, проспективні дослідження щодо застосування імуноглобулінів у пацієнтів зі специфічним дефіцитом антитіл (СДА) і для пацієнтів з дефіцитом підкласів IgG 1-3 є недостатніми. На сьогодні не було достатньо досліджень щодо того, чи отримують перевагу пацієнти з дефіцитом антитіл від замісної терапії імуноглобуліном при клінічних скаргах на імунну дизрегуляцію.

В ході введення скринінгу новонароджених необхідно вивчити терапевтичну процедуру у пацієнтів з дуже низькими значеннями TREC і KREC.

Можна припустити, що в найближчі роки все більше пацієнтів також будуть характеризуватися за генетичними показниками. Тому метою має бути використання зібраних генетичних даних для кращого визначення та класифікації груп пацієнтів.

Оскільки багато пацієнтів із захворюванням на дефіцит антитіл повинні лікуватися міждисциплінарно, важливим є підвищення кваліфікації з діагностики та терапії має важливе значення в дисципліні спільного спостереження. Для цієї мети планується публікація цього Керівництва в різних німецьких журналах, представляти їх на з'їздах і посилатися на них головній сторінці профільних професійних асоціацій.

ДОДАТКИ до настанови Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen

Рисунок 2: Контрольний список методології згідно з "SIGN" для контрольованих досліджень.

 Контрольний список методик 2: контрольовані дослідження	
Ідентифікація дослідження (Включити автора, назву, рік публікації, назву журналу, сторінки)	
Тема настанови:	Ключове питання №: Рецензент:
Перш ніж заповнити цей контрольний список, врахуйте наступне: 1. Чи є документ рандомізованим контрольованим дослідженням або контрольованим клінічним дослідженням? Якщо ви сумніваєтеся, перевірте алгоритм розробки дослідження, доступний у SIGN і переконайтеся, що у вас є правильний контрольний список. Якщо це контрольовані клінічні випробування, питання 1.2, 1.3 і 1.4 не є актуальними, а дослідження не можна оцінити вище, ніж 1 + 2. Чи є документ актуальним для ключової рекомендації? Аналіз з використанням PICO (результат порівняння інтервенцій пацієнта або групи осіб). ЯКЩО НІ ВІДМОВТЕСЬ (нижче вкажіть причину). ЯКЩО ТАК перейдіть до заповнення контрольного списку.	
☐ Причина відмови: 1. Документ не відноситься до ключової рекомендації ☐ 2.	
Розділ 1: Внутрішня обґрунтованість	
У належним чином проведеному РКД дослідженні:	Чи виконується це у дослідженні?
1.1 У дослідженні розглядається відповідне і чітко орієнтоване питання.	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐
1.2 Призначення суб'єктів в групи лікування відбувається рандомізовано.	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐
1.3 Використовується адекватний метод приховування.	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐
1.4 Схема дослідження приховує розподіл лікування від суб'єктів і дослідників.	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐
1.5 Спочатку дослідження лікувальні та контрольні групи схожі.	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐
1.6 Єдиною відмінністю між групами є досліджуване лікування.	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐
1.7 Всі відповідні результати вимірюються стандартним, достовірним і надійним способом.	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐
1.8 Який відсоток осіб або груп осіб, набраних в кожную групу з лікування, вибув до завершення дослідження. v	
1.9 Всі суб'єкти дослідження аналізуються в групах, до яких вони були випадковим чином розподілені (також називається аналізом відповідно до результатів рандомізації).	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐ Не застосовується ☐
1.10 Якщо дослідження проводиться на більш ніж одній ділянці, результати є зіставними для всіх Ділянок?	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐ Не застосовується ☐
РОЗДІЛ 2: ЗАГАЛЬНА ОЦІНКА ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1 Наскільки добре було проведено дослідження, щоб мінімізувати необ'єктивність? <i>Код наступним чином:</i>	Висока якість (++) ☐ Прийнятний (+) ☐ Низька якість (-) ☐ Неприйнятний — відхилити 0 ☐
2.2 Враховуючи клінічні міркування, вашу оцінку	

	використовуваної методології та статистичну силу дослідження, чи вважаєте ви, що загальний ефект обумовлений досліджуванним Впливом?	
2.3	Чи результати цього дослідження застосовуються безпосередньо до групи пацієнтів, для яких призначена ця інструкція?	
2.4	Нотатки. Підсумуйте висновки авторів. Додайте будь-які коментарі щодо власної оцінки дослідження, і наскільки воно відповідає на ваше запитання, а також зазначте будь-які сфери невизначеності, розглянуті вище.	

Рисунок 3: Контрольний список методології згідно з "SIGN" для контрольованих досліджень.

 Контрольний список методик 3: Когортні дослідження																			
Ідентифікація дослідження (Включити автора, назву, рік публікації, назву журналу, сторінки)																			
Тема настанови:	Ключове питання №: Рецензент:																		
Перш ніж заповнити цей контрольний список, врахуйте наступне: - Чи дійсно цей документ є когортним дослідженням? Якщо ви сумніваєтеся, перевірте алгоритм розробки дослідження, доступний у SIGN і переконайтеся, що у вас є правильний контрольний список. - Чи є документ актуальним для ключової рекомендації? Аналіз з використанням PICO (результат порівняння інтервенцій пацієнта або групи осіб). ЯКЩО НІ ВІДМОВТЕСЬ (нижче вкажіть причину). ЯКЩО ТАК перейдіть до заповнення контрольного списку. ☐ Причина відмови: 1. Документ не відноситься до ключової рекомендації ☐ 2. Зверніть увагу, що ретроспективне дослідження (тобто дослідження бази даних або графіків) не може бути оцінено вище, ніж +. Розділ 1: Внутрішня обґрунтованість																			
<table border="1"> <tr> <th colspan="2">У належним чином проведеному когортному дослідженні:</th> <th>Чи виконується це у дослідженні?</th> </tr> <tr> <td>1.1</td> <td>У дослідженні розглядається відповідне і чітко орієнтоване питання.ⁱ</td> <td> Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐ </td> </tr> <tr> <td colspan="3">ВИБІР ТЕМИ</td> </tr> <tr> <td>1.2</td> <td>Дві досліджувані групи відбираються з вихідної сукупності, які можна порівняти за всіма аспектами, окрім досліджуваного аспекту.ⁱⁱ</td> <td> Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐ Не застосовується ☐ </td> </tr> <tr> <td>1.3</td> <td>В дослідженні вказується, скільки людей попросили взяти участь у кожній з досліджуваних груп.ⁱⁱⁱ</td> <td> Так ☐ Ні ☐ Не застосовується ☐ </td> </tr> <tr> <td>1.4</td> <td>Оцінюється та враховується ймовірність того, що деякі досліджувані теми можуть мати кінцевий результат на момент, коли внесення в список оцінюється та враховується при аналізі.^{iv}</td> <td> Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐ Не застосовується ☐ </td> </tr> </table>		У належним чином проведеному когортному дослідженні:		Чи виконується це у дослідженні?	1.1	У дослідженні розглядається відповідне і чітко орієнтоване питання. ⁱ	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐	ВИБІР ТЕМИ			1.2	Дві досліджувані групи відбираються з вихідної сукупності, які можна порівняти за всіма аспектами, окрім досліджуваного аспекту. ⁱⁱ	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐ Не застосовується ☐	1.3	В дослідженні вказується, скільки людей попросили взяти участь у кожній з досліджуваних груп. ⁱⁱⁱ	Так ☐ Ні ☐ Не застосовується ☐	1.4	Оцінюється та враховується ймовірність того, що деякі досліджувані теми можуть мати кінцевий результат на момент, коли внесення в список оцінюється та враховується при аналізі. ^{iv}	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐ Не застосовується ☐
У належним чином проведеному когортному дослідженні:		Чи виконується це у дослідженні?																	
1.1	У дослідженні розглядається відповідне і чітко орієнтоване питання. ⁱ	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐																	
ВИБІР ТЕМИ																			
1.2	Дві досліджувані групи відбираються з вихідної сукупності, які можна порівняти за всіма аспектами, окрім досліджуваного аспекту. ⁱⁱ	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐ Не застосовується ☐																	
1.3	В дослідженні вказується, скільки людей попросили взяти участь у кожній з досліджуваних груп. ⁱⁱⁱ	Так ☐ Ні ☐ Не застосовується ☐																	
1.4	Оцінюється та враховується ймовірність того, що деякі досліджувані теми можуть мати кінцевий результат на момент, коли внесення в список оцінюється та враховується при аналізі. ^{iv}	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐ Не застосовується ☐																	
1.5	Який відсоток осіб або груп осіб, набраних в дослідницьку групу вибув до завершення дослідження. ^v																		
1.6	Порівняння проводиться між учасниками та тими, хто вибув з																		
	Так ☐	Ні ☐																	

	дослідження через стан від впливу дослідження. ^{vi}	Не можу сказати ☐ Не застосовується ☐
ОЦІНКА		
1.7	Результати чітко визначені. ^{vii}	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐
1.8	Оцінка результату маскується при розголошенні стану від впливу дослідження. Якщо дослідження є ретроспективним, це може не застосовуватися. ^{viii}	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐ Не застосовується ☐
1.9	Там, де маскуванню препарату було неможливим, є певне визнання того, що знання про стан від впливу дослідження могло вплинути на оцінку результату. ^{ix}	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐
1.10	Методика оцінки впливу достовірною. ^x	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐
1.11	Докази з інших джерел використовуються для демонстрації того, що метод оцінки результату є дійсним і достовірним. ^{xi}	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐ Не застосовується ☐
1.12	Рівень експозиції або прогностичний фактор оцінюється не один раз. ^{xii}	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐ Не застосовується ☐
ВПЛИВ ФАКТОРІВ, ЩО СПОТВОРЮЮТЬ РЕЗУЛЬТАТИ		
1.13	Виявлено та враховано основні потенційні фактори, що спотворюють результати, під час розробки та аналізу. ^{xiii}	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐
СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ		
1.14	Чи були надані довірчі інтервали? ^{xiv}	Так ☐ Ні ☐
РОЗДІЛ 2: ЗАГАЛЬНА ОЦІНКА ДОСЛІДЖЕННЯ		
2.1	Наскільки добре було проведено дослідження, щоб мінімізувати ризик упередженості або заплутаності? ^{xv}	Висока якість (++) ☐ Прийнятний (+) ☐

		Неприйнятний — відхилити 0
2.2	Враховуючи клінічні міркування, вашу оцінку використаної методології та статистичну силу дослідження, чи вважаєте ви, що є чіткі докази зв'язку між впливом та результатом?	Так ☐ Ні ☐ Не можу сказати ☐
2.3	Чи результати цього дослідження застосовуються безпосередньо до групи пацієнтів, для яких призначена ця інструкція?	Так ☐ Ні ☐
2.4	Нотатки. Підсумуйте висновки авторів. Додайте будь-які коментарі щодо власної оцінки дослідження, і наскільки воно відповідає на ваше запитання, а також зазначте будь-які сфери невизначеності, розглянуті вище.	

Таблиця А: Таблиця доказів для ключової рекомендації 2

Посилання	Тип дослідження/рівень доказовості	Учасники (кількість і характеристики)	Коефіцієнт вибірки	Втручання	Контроль	Цільовий розмір(-и)	Основний результат	Примітка	Підсумок оцінювання
-----------	------------------------------------	---------------------------------------	--------------------	-----------	----------	---------------------	--------------------	----------	---------------------

	ті (CEBM Oxford 2011) (Оцінка методології відповідно до SIGN)	стики)	данн я						
Рандомізовані контрольовані дослідження (PKT) (перевірка методології відповідно до контрольного списку SIGN 2):									
Nolte et al., 1979	PKД Рівень 2 (-)	К-ть: 20 (хвороба Брутона: 9; ЗВІД: 11)	0%	14 пацієнтів отримували ВВІГ 150 мг/кг КГ кожні 4 тижні в порівнянні з ІМІг 100 мг/кг КГ/місяць. Тривалість: 7-28 місяців.	Див. втручання.	Швидкість гострих інфекцій.	Рівень гострих інфекцій при ІVІг: 0,1/місяць порівняно з 0,3/місяць з ІМІг (p<0,05 або p< 0,01 після виключення пацієнта з дефіцитом клітин Т та В).	В додатково му подальшому перехресному дослідженні у 7 пацієнтів частота гострих інфекцій при ІVІг становила 0,1/місяць в порівнянні з 0,4 на місяць при ІМІг. Обмеження: Перехресне дослідження не було рандомізованим або пов'язаним.	Висновок авторів дослідження: ІVІг знижує рівень інфікування більш ефективно, ніж ІМІг при хорошій переносимості. Висновки експерта: прийнятна якість методики та клінічна значимість дослідження.
Ammann et al. 1982	PKД (Багатоцентрове перехресне дослідження) Рівень 2 (+)	К-ть: 34 (ЗВІД: 24; синдром Брутона: 7; ПГМ: 3)	8 з 42 (19%)	Перехресне дослідження з 100 мг/кг КГ/місяць або ІVІг протягом 12 місяців кожен (загальна тривалість 24 місяці).	Див. втручання	Частота гострих і хронічних інфекцій.	ІVІг краще підходить при "захворюваннях верхніх дихальних шляхів" (p: 0,006).	Належний колектив пацієнтів (всі ІgG <3г/л та відсутність відповіді на вакцинацію). Низька щомісячна доза Іg з мінімальним рівнем препарату	Висновок авторів дослідження: ІVІг і ІМІг з аналогічною ефективністю. Висновки експерта: Низька щомісячна доза Іg з

								в сироватці крові IgG < 3г/ л. Без маскуванн я препарату.	мінімальни м рівнем препарату в сироватці крові IgG < 3г/ л, ймовірно, буде недостатньо. Немає даних про рівень інфікування без терапії.
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

Roifman et al., 1987	РКД Рівень 2 (-)	К-ть: 12 (ЗВІД: 10; хвороба Брутона: 2)	0%	Кожні 6 пацієнтів отримували 600 мг/кг КГ/ міс в ході перехресного дослідження. 200 мг/кг КГ/місць протягом кожних 6 місяців.	Див. втручання	Швидкість гострих інфекцій.	Пацієнти з мінімальним рівнем препарату в сироватці крові IgG > 5g/L мали менший рівень інфікування легкими і тяжкими інфекціями. Крім того, свідчать про підвищення FEV-1 і FVC при терапії ВВІГ (p < 0,001).	Статистика не виконувалась. Невелика кількість випадків.	Висновок авторів дослідження : IVIg клінічно ефективний щодо зниження частоти інфікування. Висновки експерта: Існує значний залишковий ефект при переході з більш високої на нижчу дозу, тому термін 6 місяців є занадто коротким у якості терміну спостереження.
----------------------	---------------------	---	----	---	----------------	-----------------------------	--	---	--

Обсерваційні дослідження (перевірка методології згідно з контрольним списком SIGN 3):

Bernatowska et al., 1987	ПД (перехресне дослідження) Рівень 3 (+)	К-ть: 12 дітей з первинним дефіцитом антитіл	1 (8% 0)	IVIg 500 мг/кг КГ/місяць порівняно з 150 мг/кг КГ/місяць	Див. втручання	Рівень інфікування	У пацієнтів, які приймали IVig 500 мг/кг КГ/місяць, статистично значно нижчі показники при синуситах, бронхітах,	Немає вказівки на СІ. Невелика кількість випадків.	Висновок авторів дослідження : IVIg з 500мг/кг КГ/міс клінічно ефективний при зниженні
--------------------------	---	--	----------	--	----------------	--------------------	--	--	--

							отитах і артритих (п< 0,05). Зменшення днів хвороби і менше днів антибіотикотерапії (п< 0,05).		кількості інфекцій
Обсерваційні дослідження чи ретроспективний ряд випадків без необхідності тестування методології відповідно до SIGN:									
Eibl et al., 1984	ПД Рівень 3	К-ть: 16 (ЗВІД: 6; комбінована гіпогаммаглобулінемія: 3; хвороба Брутона: 5; ГІГМ: 1; дефіцит підкласу LGG1 та LGG2: 1)	1 (6%)	16 пацієнтів отримували 220 мг/кг КГ/місяць протягом 14 місяців.	немає	Збільшення IgG. Сумісність та рівень інфікування згідно щоденника пацієнта.	Індивідуальна доза варіюється в межах 54-500 мг/кг КГ/місяць. Щоденник із інформацією про інфекцію доступний лише для 8 пацієнтів, де порівнюється рівень інфікування, як і при нормальній популяції.	Дуже різні рівні IgG перед початком дослідженням (IgG: від 0,4 до 6 г/л). Немає стандартизованих доз (125-470 мг/кг КГ). Невелика кількість випадків.	Висновок авторів дослідження: IVIg з хорошою переносимістю. Особливо сприятливо для застосування великих доз Ig. Висновки експерта: Недостатні клінічні дані щодо частоти інфікування. Немає порівняння з інтервалом терапії.
Cunningham - Rundles et al., 1983	ПД Рівень 3	К-ть: 43 (ЗВІД: 32; хвороба Брутона: 3, інші: 8) при ІМІг	21 (49%)	IVIg з дозою 300мг/кг КГ/місяць протягом 12 місяців	Див. втручання	Дні хвороби та дні з антибіотикотерапією	При IVIG порівняно з попереднім зниженням ІМІг в дні при антибіотикотерапії (1064 порівняно з 2980 днями) і зменшення днів хвороби (327 порівняно з 1131 днем).	Не пов'язане, але обсерваційне дослідження зі значним ефектом	Висновок авторів дослідження: IVIg клінічно ефективний щодо зниження частоти інфікування. Висновки експерта:
Cunningham - Rundles et al.	ПД Рівень 3	К-ть: 21 (ЗВІД: 19; хвороба Брутона: 1, агаммагло	0%	IVIg з дозою 300мг/кг КГ/місяць протягом	Див. втручання	Дні хвороби та дні з антибіотикотерапії	При IVIG порівняно з попереднім зниженням ІМІг в дні		Висновок авторів дослідження: IVIg клінічно

al., 1984		булінемія з тимомою: 1) при IMIg		12 місяців		ією	при антибіотикотерапії (1820 порівняно з 3249 днями) і зменшення днів хвороби (258 порівняно з 834 днями).		ефективний щодо зниження частоти інфікування. Висновки експерта:
-----------	--	----------------------------------	--	------------	--	-----	--	--	--

Skull & Kemp, 1996	Ретроспективний ряд випадків Рівень 4	К-ть: 18 (хвороба Брутона: 10; ГІГМ: 3; ЗВІД: 3, інші: 2)	не вимагається	IVIg в середньому у 420 мг/кг КГ/місяць.	немає	Дні хвороби, дні в лікарні, дні з антибіотикотерапії ією.	Під час терапії частота пневмонії становить 0,05/рік лікування та 0,6 дня в стаціонарі/рік лікування.	Невелика кількість випадків. Немає контрольної групи.	Висновок авторів дослідження : дані можна порівняти з "Liese et al." нижче середньої дози 422 мг/кг маси тіла кожні 3 тижні. Висновки експерта: Ряд випадків без подробиць про попередню клінічну картину, тому відведення неможливе без обмежень.
Quarter et al., 1999	Ретроспективний ряд випадків Рівень 4	К-ть: 31 дитина з хворобою Брутона при Мг протягом не менше 48 місяців.	не вимагається	IVIg з в середньому у 390 мг/кг маси тіла кожні 3 тижні.	немає	Частота гострих інфекцій до і під час IVIg.	Зниження частоти бактеріальних інфекцій від 0,4 до 0,06/рік (p<0,01).		Висновок авторів дослідження : Статистично достовірне зниження частоти захворюваності на бактеріальні інфекції при IVIg.
Aghamohammadi et al., 2004	Ретроспективний ряд випадків Рівень 4	К-ті: 23 пацієнти з агаммаглобулінемією	не вимагається	IVIg з 300-400 мг/кг маси тіла кожні 3-4 тижні.	немає	Показники пневмонії до і під час терапії з	Зниження щорічної частоти захворюваності на пневмонію		Висновок авторів дослідження : зниження частоти захворюван

						IVIg.	від 0,82 до 0,1/пацієн-то-рік.		ості на пневмонію. під час терапії IVIg.
Leder- man & Winke- lstein, 1985	Ретроспек- тивний багатоцент- ровий груповий аналіз. Рівень 4	К-ть: 96 пацієнтів з хворобою Брутона.	0%	Порівнян- ня до і під час IVIg без вказівки дози та інтервалу.	Див. втручан- ня.	Рівень інфікува- ння різних систем органів.	Зниження частоти інфікування при сепсисі (0,035 порівняно з 0,005/пацієн- то-рік) та інфекціях ЦНС (0,057 порівняно з 0,008/пацієн- то-рік).	Окремий аналіз пацієнтів з профілакт- ичною антибіотик отерапією або без неї не проводивс- я. Статистич- ні дані відсутні. Достатня кількість випадків.	Висновок авторів дослідження : Переваги прийому імуноглобул- іну очевидні, але тяжкі або часті інфекції також є значною проблемою при терапії Ig.
Lucas et al., 2010	Перспекти- вний моноцентр- ичний груповий аналіз Рівень 4	К-ть: 105 (ЗВІД: 90; хвороба Брутона: 15)	не вима- гаєть- ся	Початкова терапія Ig з дозою 400мг/кг КГ/місяць або 600 мг/кг КГ/місяць у пацієнтів з бронхоект- азами. Збільшен- ня дози до 150 мг/кг маси тіла на місяць при стійких інфекціях (>1 тяжких або >3 помірних інфекцій)	не вимагає- ться	Доза Ig порівнян- о з різними клінічни- ми проявами (захворю- вання легенів, спленоме- галія, цитопенії , ентеропа- тії тощо)	Доза Ig індивідуально варіює між 0,2-1,2 г/кг КГ/місяць)	Описове досліджен- ня великої моноцентр- ичної групи протягом тривалого періоду часу (>700 пацієнто- років).	Висновок авторів дослідження : Завжди слід орієнтувати- ся на індивідуаль- не визначення доз. Пацієнтам з бронхоектаз- ами потрібні більш високі дози для досягнення аналогічног- о мінімальног- о рівня IgG в сироватці крові. Пацієнти з хворобою Брутона потребують вищого мінімальног- о рівня IgG в сироватці крові в середньому для досягнення

									відсутності інфекції.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----------------------

Таблиця В: Таблиця доказів для ключової рекомендації За

Посилання	Тип дослідження/рівень доказовості (CEBM Oxford 2011) (Оцінка методології відповідно до SIGN)	Учасники (кількість і характеристики)	Коефіцієнт випадання	Втручання	Контроль	Цільовий розмір(-и)	Основний результат	Примітка	Підсумок оцінювання
Рандомізовані контрольовані дослідження (РКТ) (перевірка методології відповідно до контрольного списку SIGN 2):									

Nolte et al., 1979	Рівень РКД 2 (-)	К-ть: 20 (хвороба Брутона: 9; ЗВІД: 11)	0%	14 пацієнтів отримували ВВІГ 150 мг/кг кожні 4 тижні в порівнянні з ІМІг 100 мг/кг КГ/місяць. Тривалість: 7-28 місяців.	Див. втручання.	Швидкість гострих інфекцій.	Рівень гострих інфекцій при ІVІг: 0,1/місяць порівняно з 0,3/місяць з ІМІг ($p < 0,05$ або $p < 0,01$ після виключення пацієнта з дефіцитом клітин Т та В).	В додатково му подальшому перехресному дослідженні у 7 пацієнтів частота гострих інфекцій при ІVІг становила 0,1/місяць в порівнянні з 0,4 на місяць при ІМІг. Обмеження: Перехресне дослідження не був рандомізованим або пов'язаним.	Висновок авторів дослідження: ІVІг знижує рівень інфікування більш ефективно, ніж ІМІг при хорошій переносимості. Висновки експерта: прийнятна якість методики та клінічна значимість дослідження.
Ammann et al. 1982	РКД (Багатоцентрове перехресне)	К-ть: 34 (ЗВІД: 24; синдром Брутона: 7; ГІГМ: 3)	8 з 42 (19%)	Перехресне дослідження з 100 мг/кг	Див. втручання	Частота гострих і хронічних інфекцій.	ІVІг краще підходить при "захворюваннях верхніх	Належний колектив пацієнтів (всі ІgG <3г/л та	Висновок авторів дослідження: ІVІг і ІМІг з

[illegible]

ПД (перехресне дослідження) Рівень 3	ПД (перехресне дослідження) Рівень 3 (+)	ПД (перехресне дослідження) Рівень 3 (+)	ПД (перехресне дослідження) Рівень 3	ПД (перехресне дослідження) Рівень 3 (+)	ПД (перехресне дослідження) Рівень 3 (+)	ПД (перехресне дослідження) Рівень 3 (+)	ПД (перехресне дослідження) Рівень 3 (+)	ПД (перехресне дослідження) Рівень 3 (+)	ПД (перехресне дослідження) Рівень 3 (+)
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Обсервацинні дослідження чи ретроспективний ряд випадків без необхідності тестування методології відповідно до SIGN:

Eibl et al., 1984	ПД Рівень 3	К-ть: 16 (ЗВІД: 6; комбінована гіпогаммаглобулінемія: 3; хвороба Брутона: 5; ГІГМ: 1; дефіцит підкласу LGG1 та LGG2: 1)	1 (6%)	16 пацієнтів отримували 220 мг/кг КГ/місяць протягом 14 місяців.	немає	Збільшення IgG. Сумісність та рівень інфікування згідно щоденника пацієнта.	Індивідуальна доза варіюється в межах 54-500 мг/кг КГ/місяць. Щоденник із інформацією про інфекцію доступний лише для 8 пацієнтів, де порівнюється рівень інфікування, як і при нормальній популяції.	Дуже різні IgG перед початком дослідження (IgG: від 0,4 до 6 г/л). Немає стандартизованих доз (125-470 мг/кг КГ). Невелика кількість випадків.	Висновок авторів дослідження: IVIg з хорошою переносимістю. Особливо сприятливо для застосування великих доз Ig. Висновки експерта: Недостатні клінічні дані щодо частоти інфікування. Немає порівняння з інтервалом терапії.
-------------------	----------------	---	--------	--	-------	---	---	--	---

Роїфман та співавт., 1985	ПД Рівень 3	К-ть: 7 (ЗВІД: 5; хвороба Брутона: 2) з "хронічною синолегеневою хворобою", тобто >1 гостра інфекція на місяць при введенні IMIg 100 мг/кг маси тіла кожні	0%	7 пацієнтів отримали 600 мг/кг маси тіла IVIg протягом 7-18 місяців.	немає	Частота гострих тяжких інфекцій з необхідністю госпіталізації (менінгонефаліт, септичний артрит, синусит, пневмонія, сильна діарея).	Зниження частоти захворюваності на тяжкі інфекції від 25 (при IMIg) до 4 (при IVIg).	Невелика кількість випадків. Статистика не виконувалась.	Висновок авторів дослідження: IVIg клінічно ефективний щодо зниження частоти захворювання гострими інфекціями з необхідністю госпіталізації.
---------------------------	----------------	--	----	--	-------	--	--	--	--

		2-4 тижні (мінімальний рівень препарату IgG в сироватці крові < 3 г/л).							Висновки експерта: Статистичні дані відсутні.
Cunningham - Rundles et al., 1983	ПД Рівень 3	К-ть: 43 (ЗВІД: 32; хвороба Брутона: 3, інші: 8) при IMIg	21 (49%)	IVIg з 300 мг/кг КГ/місяць протягом 12 місяців	Див. втручання	Дні хвороби та дні з антибіотикотерапією	При IVIg порівняно з попереднім зниженням IMIg в дні при антибіотикотерапії (1064 порівняно з 2980 днями) і зменшення днів хвороби (327 порівняно з 1131 днем).	Не пов'язане, але обсерваційне дослідження зі значним ефектом	Висновок авторів дослідження: IVIg клінічно ефективний щодо зниження частоти інфікування. Висновки експерта:
Cunningham - Rundles et al., 1984	ПД Рівень 3	К-ть: 21 (ЗВІД: 19; хвороба Брутона: 1, агаммаглобулінемія з тимоною: 1) при IMIg	0%	IVIg з 300 мг/кг КГ/місяць протягом 12 місяців	Див. втручання	Дні хвороби та дні з антибіотикотерапією	При IVIG порівняно з попереднім зниженням IMIg в дні при антибіотикотерапії (1820 порівняно з 3249 днями) і зменшення днів хвороби (258 порівняно з 834 днями).		Висновок авторів дослідження: IVIg клінічно ефективний щодо зниження частоти інфікування. Висновки експерта:
Skull & Kemp, 1996	Ретроспективний ряд випадків Рівень 4	К-ть: 18 (хвороба Брутона: 10; ГІМ: 3; ЗВІД: 3, інші: 2)	невимагається	IVIg в середньому 420 мг/кг КГ/місяць.	немає	Дні хвороби, дні в лікарні, дні з антибіотикотерапією.	Під час терапії частота пневмонії становить 0,05/рік лікування та 0,6 дня в стаціонарі/рік лікування.	Невелика кількість випадків. Немає контрольної групи.	Висновок авторів дослідження: дані можна порівняти з "Liese et al." нижче середньої дози 422 мг/кг маси тіла кожні 3 тижні. Висновки експерта: Ряд випадків без подробиць

									про попередню клінічну картину, тому відведення не можливе без обмежень.
Quinti et al., 2007	ПК (дослідження декількох центрів) Рівень 3	К-ть: 224 пацієнти з ЗВІД	0%	IVIg з дозою 400мг/кг маси тіла кожні 2-3 тижні.	Див. втручання.	Частота інфікування і аутоімунітет.	Значне зниження захворюваності пневмонією та гострим середнім отитом (п< 0,001). Значне збільшення захворюваності хронічним синуситом та хронічним захворюванням легень (п< 0,001).	Перспективне дослідження зі вираженим ефектом. Немає інформації про мінімальний рівень препарату IgG в сироватці крові.	Висновок авторів дослідження: При регулярному IVIg відзначається значне зниження частоти захворювання пневмонією та середнім отитом. Збільшення синуситів і хронічних захворювань легень. Висновки експерта: Когортне дослідження, яке добре демонструє інфекційний і неінфекційний перебіг хвороби. Відхилення від дози Ig забороняється.
Lucas et al., 2010	Перспективний моноцентричний груповий аналіз Рівень 4	К-ть: 105 (ЗВІД: 90; хвороба Брутона: 15)	не вимагається	Початкова терапія Ig з дозою 400мг/кг КГ/місяць або 600 мг/кг КГ/місяць у пацієнтів з бронхоект	не вимагається	Доза Ig порівняно з різними клінічними проявами (захворювання легень, спленоме	Доза Ig індивідуально варіює між 0,2-1,2 г/кг КГ/місяць)	Описове дослідження великої моноцентричної групи протягом тривалого періоду часу (>700 пацієнто-	Висновок авторів дослідження: Завжди слід орієнтуватися на індивідуальне визначення дози.

				азами. Збільшен я дози до 150 мг/кг маси тіла на місяць при стійких інфекціях (>1 тяжких або >3 помірних інфекцій)		галія, цитопенії , ентеропа тії тощо)		років).	Пацієнтам з бронхоектаз ами потрібні більш високі дози для досягнення аналогічног о мінімальног о рівня IgG в сироватці крові. Пацієнти з хворобою Брутона потребують вищого мінімальног о рівня IgG в сироватці крові в середньому для досягнення відсутності інфекції.
Busse et al., 2002	Ретроспект ивний ряд випадків Рівень 4	К-ть: 50 пацієнтів з ЗВІД	не вима гаєть ся	IVIg з дозування м 300-400 мг/кг маси тіла кожні 3-4 тижні	немає	Показник и пневмоні ї до і під час терапії з IVIg.	Зниження захворюванос ті на пневмонію з 84% без прийому IVIg до 22% при IVIg (p<0,01).		Висновок авторів дослідження : статистично значиме зниження частоти захворюван ня на пневмонію.
de Gracia et al., 2004	ПД Рівень 4	К-ть: 24 дорослих пацієнта з ЗВІД	не вима гаєть ся	IVIg 200- 300 мг/кг/3 тижні	немає	Частота тяжких і легких інфекцій.	Зниження частоти тяжких інфекцій від 1,3±1,2/рік до 0,2±0,5/рік (p<0,01); зниження частоти легких інфекцій від 4,9±4,1 до 2,2±2,0/рік (p<0,01)		Висновок авторів дослідження : статистично значиме зниження частоти інфікування.
Quarti er та співав т.,	Ретроспект ивний ряд випадків	К-ть: 29 пацієнтів з ГІГМ типу 2	Не вима гаєть ся	Порівнянн я до і під час прийому	немає	Частота інфікува ння.	Зниження частоти тяжких і повторювани	Статистич ні дані відсутні.	Висновок авторів дослідження : зниження

2004	Рівень 4			IVIg. Немає інформації про дози Ig. Мінімальний рівень препарату в сироватці крові IgG > 4-5 г/л			х або хронічних інфекцій.		частоти інфікування.
Levy et al., 1997	Ретроспективний ряд випадків Рівень 4	К-ть: 56 хворих на ГПМ	не вимагається	не вимагається	не вимагається	не вимагається	не вимагається	не вимагається	не вимагається

Таблиця С: Таблиця доказів для ключової рекомендації 5

Посилання	Тип дослідження/рівень доказовості (CEBM Oxford 2011) (Оцінка методології відповідно до SIGN)	Учасники (кількість і характеристики)	Коефіцієнт випадання	Втручання	Контроль	Цільовий розмір(-и)	Основний результат	Примітка	Підсумок оцінювання
Обсерваційні дослідження (перевірка методології згідно з контрольним списком SIGN 3):									

Abdou et al., 2009	ПД Рівень 3 (+)	К-ть: 10 (різні дефіцити підкласу IgG: 6; порушення антитіл при пневмококу: 4, з яких поєднані: 4)	0%	IVIg з 400мг/кг КГ/місяць протягом 12 місяців і 3 місяців Контрольне спостереження в порівнянні з попередньою відсутністю терапії.	не вимагається	Основний клас та підклас IgG. Швидкість інфікування, дні з антибіотикотерапією і дні на стаціонарі. Якість життя.	Валюта терапії IVIg і зменшення частоти інфікування протягом 3 місяців, дні на стаціонарі, дні з антибіотикотерапією та поліпшення якості життя. Збільшення підкласів IgG1 та IgG2. Відсутність збільшення при IgG3.	Немає інформації про кількість вимірювання Ig з метою діагностування та відповідних рівнів підкласу IgG при IVIg. Неоднорідна група. Перехресний дизайн з маскуванням	Висновок авторів дослідження: IVIg може принести клінічну користь пацієнтам з дефіцитом підкласу IgG або специфічним дефіцитом пневмококових антитіл. Висновки експерта: Методично
--------------------	--------------------	--	----	--	----------------	---	--	---	---

								ям препарату або плацебо відсутній. Галузеве фінансування. Невелика кількість випадків.	недостатньо для того, щоб сформулювати рекомендацію.
Bernatowska-Matuszewska et al., 1991	ПД Рівень 3 (-)	К-ть: 9 дітей з дефіцитом підкласу IgG3 або комбінованим дефіцитом підкласу IgG3 та IgG4 і рецидивуючими синопульмональними інфекціями і бронхіальною астмою (к-ть: 7).	0%	У перші 12 місяців IVIg не застосовується, потім протягом 12 міс IVIg в дозі 400 мг/кг КГ/місяць	не вимагається	Рівень синолегеневих інфекцій, дні з антибіотикотерапією. Свистячі хрипи і використання стероїдів.	Зменшення кількості днів терапії з застосуванням антибіотиків (123,2 в порівнянні з 34,4 днями; п: не розраховано) і днів хвороби (24 порівняно з 2,3; п: не розраховано).	Немає інформації про кількість вимірювання Ig з метою діагностування та відповідних рівнів підкласу IgG при IVIg. Неоднорідна група пацієнтів з високою частотою бронхіальної астми і частим використанням стероїдів як можлива причина дефіциту підкласу IgG. Невелика кількість випадків.	Висновок авторів дослідження: Значне клінічне поліпшення при застосуванні IVIg. Висновки експерта: Методично недостатньо для того, щоб сформулювати рекомендацію.
Обсерваційні дослідження чи ретроспективний ряд випадків без необхідності тестування методології відповідно до SIGN:									
Olinde et al., 2007	Багатоцентрові, ретроспективні ряди випадків Рівень 4	К-ть: 132 при дефіциті підкласу IgG класів IgG1 (к-ть: 36), IgG1	0%	IVIg з 100мг/кг КГ/тиждень порівняно з терапією IVIg.	не вимагається	Респіраторні інфекції, що потребують лікування	Зниження антимікробних респіраторних інфекцій на > 50% у 92/132	Висока частка пацієнтів з астмою (к-ть: 102), хронічне обструктив	Висновок авторів дослідження: IVIg призводить до

		(к-ть:20), IgG3 (к-ть: 33) або в поєднанні (к-ть: 43).				антибіоти ками.	пацієнтів (п< 0,001).	не захворюва ння легенів (к- ть: 32) або перехресн ий синдром бронхіальн а астма/ХОЗ Л (к-ть: 30) і бронхоект азами (к- ть:17). Немає інформації про кількість вимірюван ня Ig з метою діагностув ання та відповідни х рівнів підкласу IgG при IVIg. Галузеве фінансува ння.	респіраторн их інфекцій, що потребують лікування антибіотика ми, для підкласів 1- 3 IgG. Висновки експерта: Методично недостатньо для того, щоб сформулюва ти рекомендаці ю.
Abrah ami an et al., 2009	Ретроспект ивний ряд випадків Рівень 4	К-ть: 17 пацієнтів з дефіцитом підкласу LGG3	0%	13/17 пацієнтів отримувал и IVIg в дозі 300- 400 мг/кг маси тіла кожні 2-3 тижні	Див. втруча ння.	Клінічна відповідь.	Припинення лікування через відсутність поліпшення у 2 пацієнтів. Клінічне поліпшення у 10 пацієнтів. Незмінно в одного пацієнта.	Невелика кількість випадків. Об'єктивні параметри не використо вуються як кінцевий результат. Статистич ні дані відсутні.	Висновок авторів дослідження : IVIg слід застосовува ти в якості стандартної терапії при дефіциті IgG3. Висновки експерта: Тематичні дослідження не демонструю ть жодних чітких доказів.

Barlan et al.,	ПД	К-ть: 22 пацієнти з		У перші 12 місяців	Див. втручан	Частота інфікуван	Зниження частоти	Препарат IVIg не	Висновок авторів
-------------------	----	------------------------	--	-----------------------	-----------------	----------------------	---------------------	---------------------	---------------------

1993	Рівень 4	дефіцитом підкласу IgG3 та рецидивуючими інфекціями. З них 12 пацієнтів зі скаргами, незважаючи на антибіотики (діюча речовина не TMP/SMX).		антибіотик опрофілактика TMP/SMX. 12 пацієнтів отримували терапію з IVIg в дозі 400мг/кг маси тіла кожні 3 тижні через стійку підвищену схильність до інфікування. Двоє пацієнтів отримували 600 мг/кг маси тіла кожні 2 тижні.	ня.	ня.	інфікування TMP/SMX у 10/22 пацієнтів: при синуситі від 6,6+/-2,7 до 1,3 +/-0,8 щорічно (p<0,01) і при отиті від 9,0+/-3,2 до 1,5 +/- 0,6 щорічно (p<0,01). У 12 пацієнтів, які отримують терапію з IVIg, швидкість синуситу знижується з 8,2+/-3,7 до 1,8+/-1,3 щорічно (p<0,01). Зниження частоти захворювання середнім отитом від 4,6+/-3,7 до 0,3+/-0,5 щорічно (p<0,01).	містив IgG3.	дослідження: терапія з Ig може розглядатися у пацієнтів з рецидивуючими інфекціями, які також зберігаються в умовах антибіотикопрофілактики. Висновки експерта: Основою експерименту з антибіотикопрофілактикою або терапією Ig має бути достовірне виявлення рецидивуючих бактеріальних інфекцій.
------	----------	---	--	---	-----	-----	--	--------------	---

Таблиця D: Таблиця доказів для ключової рекомендації 7

Посилання	Тип дослідження/рівень доказовості (CEBM Oxford 2011)	Учасники (кількість і характеристики)	Коефіцієнт випадання	Втручання	Контроль	Цілі	Основний результат	Примітка	Підсумок оцінювання
Обсерваційні дослідження (перевірка методології згідно з контрольним списком SIGN 3):									
Speckmann et al, 2016	Перспективне когортне дослідження, багатоцентрове дослідження	51 пацієнт	0%	Трансплантація стовбурових клітин	Пацієнти без трансплантації	Одужання	Поки ні генетична причина, ні базальні Т-клітинні параметри не змогли індивідуально	Крім інфекцій, викликаних збудниками гнійних запалень, 12%	Єдиного заміщення IgG недостатньо для більшості пацієнтів з комбінованим

	ня, обсервацій не досліджен ня Рівень 3 (+)						передбачити переваги трансплантації і стовбурових клітин для пацієнтів із комбінованим імунодефіцит ом	пацієнтів заснажили вірусних ін фекцій і у 51% виявляли імунону дизрегуля цію.	им дефіцитом T/V клітин.
--	---	--	--	--	--	--	--	--	--------------------------------

Обсерваційні дослідження чи ретроспективний ряд випадків без необхідності тестування методології відповідно до SIGN:

De la Moren a et al, 2017	Когортне досліджен ня, обсервацій не досліджен ня, багатоцент рове досліджен ня, ретроспект ивне досліджен ня	179 пацієнтів, 67 з трансплан тацією, 109 без трансплан тації	не заст осов ується	Трансплан тація стовбуров их клітин в порівнянні з введенням імуноглоб уліну та антибіотик опрофілак тикою	немає	Вживан ня після діагности ки - без і після транспла нтації стовбуро вих клітин	Різниця у виживанні немає	Крім IgG, пацієнти з ГПМ1 також повинні отримуват и антибіотик опрофілак тику і кип'ятити питну воду, щоб запобігти зараженню криптоспо ридией	При X- асоційовано му синдромі Гіпер-IgM через дефіцит ліганду CD40 транспланта ція стовбурових клітин може вилікувати захворюван ня, особливо до виникнення серйозних ускладнень.
------------------------------------	---	--	------------------------------	--	-------	---	---------------------------------	--	--

									Транспланта ція стовбурових клітин не демонструє переваги в тривалості життя порівняно з консерватив ною терапією. При консерватив ній терапії вкрай важливо захистити пацієнта від зараження криптоспор идией.
Allew elt et al,	Когортне досліджен ня,	7 пацієнтів з X- асоційован	не заст осов	Трансплан тація стовбуров	немає	Одужанн я	7 пацієнтів, які вилікувалися	Доказ концепції - Досліджен	При X- асоційовано му синдромі

2015	обсерваційне дослідження, одноцентрове дослідження, ретроспективне дослідження	ому синдрому Гіпер-IgM через дефіцит ліганду CD40 (ГІГМІ), всі пройшли трансплантацію	ується	их клітин			від хвороби, більше не отримують заміщення IgG	ня: Трансплантація стовбурових клітин може вилікувати ГІГМІ.	Гіпер-IgM через дефіцит ліганду CD40 трансплантація стовбурових клітин може вилікувати захворювання, особливо до виникнення серйозних ускладнень.
Al Saud et al, 2013	Когортне дослідження, обсерваційне дослідження, одноцентрове дослідження, ретроспективне дослідження	11 пацієнтів з аутосомно-рецесивним дефіцитом CD40 (ГІГМ3), два з трансплантацією	не застосовується	Трансплантація стовбурових клітин, введення імуноглобуліну, антибіотикопрофілактика	немає	Одужання від тяжких інфекцій та від цирптуспориальної інфекції	У всіх хворих розвинулася пневмонія, у трьох з пневмоцистозом, у п'яти з склерозуючим холангітом. Двоє пацієнтів успішно пройшли пересадку, четверо добре проходять профілактику. Двоє сильно хворих. Троє пацієнтів померло на ранньому етапі.	Крім IgG, пацієнти з ГІГМІ повинні також отримувати антибіотикопрофілактику. Питну воду необхідно кип'ятити, щоб запобігти зараженню криптоспоридами.	При аутосомно-рецесивному успадкованому синдромі Гіпер-IgM внаслідок дефіциту CD40 перебіг може бути стабільним при заміщенні IgG, але може бути також дуже несприятливим через хронічні інфекції, особливо криптоспориїди. Трансплантація стовбурових клітин може вилікувати хворобу.
Miot et al, 2017	Когортне дослідження, обсерваційне дослідження, багатоцентрове дослідження	29 пацієнтів з X-асоційованим дефіцитом NEMO	не застосовується	Трансплантація стовбурових клітин	немає	Одужання	Трансплантація стовбурових клітин не є терапією вибору для всіх пацієнтів з дефіцитом NEMO.	Показання до ТСК повинні розглядатися виключно індивідуально залежно від	Приживлення у 24 пацієнтів, реакція "транспланта проти господаря" у 13 пацієнтів. Семеро померли

	ня, ретроспек тивне досліджен ня							імунологіч ного фенотипу.	після транспланта ції стовбурових клітин. Не всі прояви хвороби, особливо коліти, виліковують ся за допомогою ТСК.
Chand rak asan et al, 2016	Когортне досліджен ня, обсервацій не досліджен ня, одноцентр ове досліджен ня, ретроспек тивне досліджен ня	4 пацієнта з дефіцитом NEMO, пов'язаним з х	не заст осов уєть ся	Трансплан тація стовбуров их клітин	немає	Одужанн я	Трансплантац ія стовбурових клітин можлива у пацієнтів з дефіцитом NEMO.	В усіх чотирьох пацієнтів виявлена повторна активація вірусу після пересадки стовбуров их клітин.	3 з 4 пацієнтів з дефіцитом NEMO успішно пройшли пересадку. Фактор ризика мікобактеріа льної інфекції при ускладнено му анамнезі після пересадки стовбурових клітин?
Sullivan et al, 1994	Когортне досліджен ня, обсервацій не досліджен ня, багатоцент рове досліджен ня, ретроспек тивне досліджен ня	154 пацієнти	не заст осов уєть ся	не застосовує ться	немає	Інфекції Тромбоц итопенія Аутоімун ітет Лімфоми	Крім інфекцій і тромбоцитопе нії, дуже часто зустрічається аутоімунітет та лімфоми		Однієї заміни IgG недостатньо для більшості пацієнтів з Синдромі Віскотта- Олдріча, оскільки окрім профілактик и інфекцій, контроль імунної дизрегуляції має вирішальне значення для прогнозу захворюван ня.
Масса	Перспекти	77	не	Не	немає	Інфекції	До 20-річного		Однієї

ri et al, 2018	вне дослідження групи, обсерваційне дослідження	Пацієнтів	застосовується	застосовується		Хронічна Лімфопроліферація Захворювання шлунково-кишкового тракту Цитопенія	віку половина пацієнтів отримували імуносупресивну терапію		заміни IgG недостатньо для більшості пацієнтів з APDS, оскільки окрім профілактики і інфекцій, контроль імунної дизрегуляції має вирішальне значення для прогнозу захворювання.
----------------	---	-----------	----------------	----------------	--	---	--	--	---

Picard, Casanova, Puel, 2011	Огляд усіх публікацій стосовно пацієнтів з дефіцитом NEMO щодо їхніх інфекційних захворювань	100 пацієнтів з дефіцитом ІкВа	не застосовується	не застосовується	немає	Інфекції	Інфекції у пацієнтів з дефіцитом ІкВа: 90% збудника туберкульозу, 40% мікобактерій, 19% вірусних інфекцій, ізолювана пневмоцистна пневмонія та інфекції Candida	Комплексний огляд, який докладно описує інфекційний фенотип пацієнтів з дефіцитом NEMO або ІкВа.	Однієї заміни IgG недостатньо для більшості пацієнтів з дефіцитом NEMO або ІкВа.
------------------------------	--	--------------------------------	-------------------	-------------------	-------	----------	---	--	--

Таблиця Е: Таблиця доказів для ключової рекомендації 9

Посилання	Тип дослідження/рівень доказовості (CEBM Oxford 2011) (Оцінка методології відповідно до SIGN)	Учасники (кількість і характеристики)	Коефіцієнт випадання	Втручання	Контроль	Цільовий розмір(-и)	Основний результат	Примітка	Підсумок оцінювання
Рандомізовані контрольовані дослідження (РКТ) (перевірка методології відповідно до контрольного списку SIGN 2):									
Nolte et al., 1979	РКД Рівень 2 (-)	К-ть: 20 (хвороба Брутона: 9;	0%	14 пацієнтів отримувал	Див. втручання.	Швидкість гострих	Рівень гострих інфекцій при	В додатковому	Висновок авторів дослідження

		ЗВІД: 11)		и ВВІГ 150 мг/кг КГ кожні 4 тижні в порівнянні з ІМІг 100 мг/ кг КГ/місяць. Тривалість : 7-28 місяців.		інфекцій.	IVІг: 0,1/місяць порівняно з 0,3/місяць з ІМІг ($p < 0,05$ або $p < 0,01$ після виключення пацієнта з дефіцитом клітин Т та В).	подальшому перехресному дослідженні у 7 пацієнтів частота гострих інфекцій при IVІг становила 0,1/місяць в порівнянні з 0,4 на місяць при ІМІг. Обмеження: Перехресне дослідження не було рандомізованим або пов'язаним.	: IVІг знижує рівень інфікування більш ефективно, ніж ІМІг при хорошій переносимості. Висновки експерта: прийнятна якість методики та клінічна значимість дослідження.
Ammann et al., 1982	РКД (Багатоцентрове перехресне дослідження) Рівень 2 (+)	К-ть: 34 (ЗВІД: 24; синдром Брутона: 7; ГПМ: 3)	8 з 42 (19%)	Перехресне дослідження з 100 мг/кг КГ/місяць або Mg протягом 12 місяців кожен (загальна тривалість 24 місяці).	Див. втручання	Частота гострих і хронічних інфекцій.	IVІг краще підходить при "захворюваннях верхніх дихальних шляхів" ($p = 0,006$).	Належний колектив пацієнтів (всі IgG < 3 г/л та відсутність відповіді на вакцинацію). Низька щомісячна доза Ig з мінімальним рівнем препарату в сироватці крові IgG < 3 г/л. Без маскування препарату.	Висновок авторів дослідження : IVІг і ІМІг з аналогічною ефективністю. Висновки експерта: Низька щомісячна доза Ig з мінімальним рівнем препарату в сироватці крові IgG < 3 г/л, ймовірно, буде недостатньою. Немає даних про рівень інфікування без терапії.

Garbet et al., 1989	РКД Рівень 2 (-)	К-ть: 12 (з ідіопатичною пангіпогаммаглобулінемією в дорослому віці)	1 (8%)	Рандомізоване IVIg з 300 мг/кг КГ кожні 4 тижні або IMIg 25 мг/кг КГ/тиждень в якості перекресного дослідження протягом 24 тижнів (фаза "вимивання" 4 тижні). Потім введення Mg 300 мг/кг КГ кожні всі 3 тижні у 8 пацієнтів.	Див. втручання	Дні з лихоманкою і дні з антибіотикотерапією.	Зменшення днів з лихоманкою: 30 днів (IMIg) порівняно з 10 днями (IVIg кожні 4 тижні) порівняно з 2 днями (IVIg кожні 3 тижні). Зменшення днів антибіотикотерапії: 511 днів (IMIg) порівняно з 296 днями (IVIg кожні 4 тижні) порівняно з 54 днями (IVIg кожні 3 тижні). $P < 0,03$.	Галузеве фінансування. Без маскування препарату. Невелика кількість випадків.	Висновок авторів дослідження: IVIg клінічно ефективний, але тільки при 3-тижневому введенні 300 мг/кг КГ, статистично значно краще знижує кількість інфікування.
Обсерваційні дослідження чи ретроспективний ряд випадків без необхідності тестування методології відповідно до SIGN:									

Liese et al., 1992	Ретроспективний ряд випадків Рівень 4	К-ть: 29 пацієнтів з хворобою Брутона	0%	Порівняння рівня інфікування без терапії та з IMIg (<100мг/кг КГ кожні 3 тижні) в порівнянні з IVIg (<200 мг/кг кожні 3 тижні) в порівнянні з IVIg при 350-600 мг/кг КГ кожні 3 тижні.	Див. втручання.	Рівень інфікування різних систем органів і дні перебування на стаціонарі.	Зменшення днів стаціонару ($p: 0,005$) і зниження пневмонії (більш високі дози IVIg замість IMIg $p: 0,038$). У пацієнтів, які приймали IMIg, був підвищений ризик бактеріального менінгіту в 1700 разів.		Висновок авторів дослідження: Мінімальний рівень препарату в сироватці крові IgG повинен підтримуватися > 5 г/л.
--------------------	--	---------------------------------------	----	--	-----------------	---	--	--	--

Таблиця F: Таблиця доказів для ключової рекомендації 10

Посилання	Тип дослідження/рівень	Учасники (кількість і характеристики)	Коефіцієнт	Втручання	Контроль	Цільовий розмір(-и)	Основний результат	Примітка	Підсумок оцінювання
-----------	------------------------	---------------------------------------	------------	-----------	----------	---------------------	--------------------	----------	---------------------

	доказовості (CEBM Oxford 2011) (Оцінка методології відповідно до SIGN)	тики)	випадки						
Обсерваційні дослідження чи ретроспективний ряд випадків без необхідності тестування методології відповідно до SIGN:									
Gardulf et al., 2004	Багатоцентрові ПК Рівень 3	К-ть: 47 (діти: 15; дорослі: 32 або ЗВІД: 28; дефіцит підкласу IgG: 2; інші: 17)	0%	Вплив терапії з Ig (IVIg порівняно з SCIg) на якість життя	не вимагається	Якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQOL) відповідно до інформації пацієнта з затвердженої анкети.	У дітей із терапією SCIg підвищується загальний стан здоров'я (п: 0,01), більш активна участь в школі і громадському житті (п: 0,02). У дорослих кращий життєвий тонус (п: 0,04), психічне здоров'я (п: 0,05) і соціальне функціонування (п: 0,01)	Не рандомізоване. Виражений ефект в ПК.	Висновок авторів дослідження: Домашня терапія з SCIg покращує різні аспекти якості життя, обумовленої станом здоров'я.
Fasth & Nyström, 2008	ПД Рівень 3	К-ть: 12 дітей з первинною недостатністю антитіл	0%	Перехідний відстаціонарної терапії IVIg (амбулаторної) на домашню терапію з SCIg 16%.		Інформація про якість життя пацієнтів, обумовлену станом здоров'я, згідно затверджених анкет та "використання медичної допомоги"	Менше часу для перебування в лікарні чи відвідування лікаря (п: 0,029). Поліпшення аспектів якості життя, обумовленої станом здоров'я.	Галузеве фінансування. Не рандомізоване. Невелика кількість випадків.	Висновок авторів дослідження: Домашня терапія за допомогою SCIg покращує різні аспекти якості життя, обумовленої станом здоров'я. Потребується нечасте спілкування з лікарем.

Nicola y et al., 2006	Багатонаці ональні ПК Рівень 3	К-ть: 44 пацієнти з ЗЗОМТ і регулярно ю терапією IVIg.	0%	Перехід від терапії Nei mIVIg (група В) або терапії IVIg в стаціонарі (амбулато рно) або практики (група А) до терапії SCIG в домашніх умовах. Середня доза SCIG 144 мг/кг КГ/тижден ь з швидкістю потoku 20 мл/год і макс. 15 мл на місце введення.	не вимагає ться	Інформац ія про якість життя пацієнтів , обумовле ну станом здоров'я, згідно затвердж ених анкет.	Після 12 місяців 81% групи А і 69% групи В відповідно віддають перевагу терапії в домашніх умовах.	Виражени й ефект. Не рандомізов ане.	Висновок авторів дослідження : Домашня терапія з SCIG покращує різні аспекти якості життя, обумовленої станом здоров'я.
Berger et al., 2010	ПД Рівень 3	К-ть: 51 (Діти: 9; Дорослі: 42)	0%	Переходит и з IVIg на стаціонарі (амбулато рно) на домашню терапію з SCIG	не вимагає ться	Інформац ія про якість життя пацієнтів , обумовле ну станом здоров'я, згідно затвердж ених анкет.	Поліпшення якості життя, обумовленої станом здоров'я, у дітей (п: 0,047) і дорослих (п: 0,037).	Галузеве фінансува ння. Не рандомізов ане.	Висновок авторів дослідження : Домашня терапія з SCIG покращує різні аспекти якості життя, обумовленої станом здоров'я.
Hoffm ann et al., 2010	Багатоцент рові ПК Рівень 3	К-ть: 82 пацієнтів (ЗВІД: 44; хвороба Брутона: 13; ВКІД: 4; дефіцит підкласу IgG: 4; SID: 9; інші: 8)	0%	Переходит и з IVIg на стаціонарі (амбулато рно) на домашню терапію з SCIG	не вимагає ться	Інформац ія про якість життя пацієнтів , обумовле ну станом здоров'я, згідно затвердж ених анкет.	Поліпшення якості життя, обумовленої станом здоров'я.	Галузеве фінансува ння. Не рандомізов ане.	Висновок авторів дослідження : Домашня терапія з SCIG покращує різні аспекти якості життя, обумовленої станом здоров'я.

Scheu erle in et al., 2018	Ретроспективний ряд випадків Рівень 4	К-ть: 61 пацієнт з ЗВІД і с.п. Аутоімунна цитопенія	0%	IVIg (к-ть: 30) порівняно з SCIg (к- ть: 31). Середня доза Ig 477,5 мг/кг КГ/міс.		Швидкість аутоімунної тромбоп енії.	Всього 15 випадків імунною тромбоп енії без суттєвої різниці між видами терапії (SCIg: 8, Mg: 7).	У пацієнтів з імунною тромбоп енією спостерігав ся статистично значний низький рівень IgG ($p < 0,001$).	Висновок авторів дослідження: При терапії SCIg і IVIg спостерігає ться порівнянна кількість випадків імунної тромбоп енії . 80% випадків відбувалися з мінімальни м рівнем препарату в сироватці крові $IgG \leq 7$ г/л, лише 3 епізоди при більш високих рівнях IgG ($p < 0,05$).
Stubbs et al., 2018	Мультицентровий ретроспективний груповий аналіз Рівень 4	К-ть: 139 пацієнтів з агаммагло булінемією	0%	Терапія IVIg або SCIg	Див. втручан ня.	Багатофакторний аналіз клініко- імунологі чних даних у пацієнтів з бронхоек тазами та без них	Пацієнти з бронхоекста зи були більш старшого віку (p : 0,001), мали більш часті бактеріальні пневмонії та середній отит (p : 0,001 і 0,004 відповідно), відзначали гірші показники FEV-1 (p : 0,001) і пізніший початок терапії Ig. У безпосередньо му порівнянні IVIg та SCIg у пацієнтів,		Висновок авторів дослідження: Три основні фактори розвитку бронхоекста тичної хвороби – вік > 18 років (RR: 14,2), історія пневмонії (RR: 3,9) та IVIg замість SCIg (RR: 3,2). Висновки експерта: Можливо, що значно старший вік пацієнтів із бронхоекста тичними захворюван

							які приймали IVIg, спостерігалася більш висока частота захворювання бронхоектазі в (п: 0,02), незважаючи на статистично достовірні вищі мінімальні рівні препарату в сироватці крові Ig (р: 0,004).		нями співвідноситься з формою застосування терапії.
--	--	--	--	--	--	--	---	--	---

Таблиця G: Таблиця доказів для ключових рекомендацій 12a і 12b

Посилання	Тип дослідження/рівень доказовості (CEBM Oxford 2011) (Оцінка методології відповідно до SIGN)	Учасники (кількість і характеристики)	Коефіцієнт випадання	Втручання	Контроль	Цільовий розмір(-и)	Основний результат	Примітка	Підсумок оцінювання
Рандомізовані контрольовані дослідження (РКТ) (перевірка методології відповідно до контрольного списку SIGN 2):									

Roifman et al., 1987	РКД Рівень 2 (-)	К-ть: 12 (ЗВІД: 10; хвороба Брутона: 2)	0%	Кожні 6 пацієнтів отримували 600 мг/кг КГ/міс в ході перехресного дослідження. 200 мг/кг КГ/місць протягом кожних 6 місяців.	Див. втручання	Швидкість гострих інфекцій.	Пацієнти з мінімальним рівнем препарату в сироватці крові IgG > 5g/L мали менший рівень інфікування легкими і тяжкими інфекціями. Крім того, свідчать про підвищення	Статистика не виконувалась. Невелика кількість випадків.	Висновок авторів дослідження: IVIg клінічно ефективний щодо зниження частоти інфікування. Висновки експерта: Існує значний
----------------------	---------------------	---	----	--	----------------	-----------------------------	--	--	---

							FEV-1 і FVC при терапії ВВІГ (п < 0,001).		залишковий ефект при переході з більш високої на нижчу дозу, тому термін 6 місяців є занадто коротким у якості терміну спостереження.
Nolte et al., 1979	РКД Рівень 2 (-)	К-ть: 20 (хвороба Брутона: 9; ЗВІД: 11)	0%	14 пацієнтів отримували ВВІГ 150 мг/кг КГ кожні 4 тижні в порівнянні з ІМІг 100 мг/кг КГ/місяць. Тривалість: 7-28 місяців.	Див. втручання.	Швидкість гострих інфекцій.	Рівень гострих інфекцій при ВВІГ: 0,1/місяць в порівнянні 0,3/місяць з ІМІг (п<0,05 або п< 0,01 після виключення пацієнта з дефіцитом клітин Т та В).	В додатково му подальшому перехресному дослідженні у 7 пацієнтів частота гострих інфекцій при ІVІг становила 0,1/місяць в порівнянні з 0,4 на місяць при ІМІг. Обмеження: Перехресне дослідження не був рандомізованим або пов'язаним.	Висновок авторів дослідження: ІVіг знижує рівень інфікування більш ефективно, ніж ІМІг при хорошій переносимості. Висновки оцінювача: прийнятна якість методики та клінічна значущість дослідження.
Eijkhout et al., 2001	РКД (багатоцентрове дослідження) Рівень 2 (++)	К-ть: 43 (СВІД: 24 хвороба Брутона: 19)	2 (5%)	ІVіг з 400 мг (дитина) або 300 мг (дорослі)/кг КГ кожні 4 тижні в порівнянні ІVІг 800 мОг (дитина) або 600 мг	Див. втручання	Рівень інфікування, госпіталізація, дні антибактеріальної терапії, дні з лихоманкою	Загальна частота інфікування нижча при більш високій дозі ВВІГ (2,5 +/- 2,4/пацієнта на рік або 3,5 +/- 2,6/пацієнта на рік). П:	Немає користі від госпіталізації, пропуск стаціонару або респіраторні інфекції. Немає інформації	Висновок авторів дослідження: Більш висока доза ВВІГ знижує рівень інфікування.

				(дорослі)/кг КГ кожні 4 тижні протягом кожних 9 місяців. Фаза "промивання" 3 місяці.			0,004.	про «регулярні дози Ig».	Висновки експерта: Використання парного т-тесту не підходить для цього питання.
Pruzan ski et al., 1996	РКД Рівень 2 (+)	К-ть: 21 пацієнти з ЗВІД	неві домо	IVIg з 200 мг в порівнянні з 400 мг в порівнянні з 600 мг/кг КГ/місяць на кожні 6 місяців	Див. втручан ня.	Частота та тяжкість інфекцій.	Немає суттєвої різниці	Подвійне маскуванн я препарату. Короткий період спостереж ення.	Висновок авторів дослідженн я: Немає істотної різниці в рівні інфікування .
Ochs et al., 1984	РКД Рівень 3 (-)	К-ть: 35 пацієнтів (ЗВІД: 31; хвороба Брутона: 3)	неві домо	Терапія ВВІГ 100 мг/кг КГ/місяць в порівнянні з 400 мг/кг КГ/місяць	Див. втручан ня.	Мінімаль ний рівень препарат у в сироватці крові IgG	Підвищення мінімального рівень препарату в сироватці крові IgG приблизно на 250 мг/дл для кожних 100 мг/кг КГ/місяць	Без маскуванн я препарату.	Висновок авторів дослідженн я: Підвищення мінімальног о рівень препарату в сироватці крові IgG приблизно на 250 мг/дл для кожних 100 мг/кг КГ/місяць.
Обсерваційні дослідження (перевірка методології згідно з контрольним списком SIGN 3):									
Bernat ow ska et al., 1987	ПД (перехресн е досліджен ня) Рівень 3 (+)	К-ть: 12 дітей з первинним дефіцитом антитіл	1 (8% 0	IVIg 500мг/кг КГ/місяць в порівнянні з 150 мг/кг КГ/місяць	Див. втручан ня	Рівень інфікува ння	У пацієнтів, які приймали IVIg 500 мг/кг КГ/місяць, статистично значно нижчі показники при синуситах, бронхітах, отитах і артритах (p< 0,05). Зменшення днів хвороби і менше днів антибіотикот ерапії (p< 0,05).	Немає вказівки на СІ. Невелика кількість випадків.	Висновок авторів дослідженн я: IVIg з 500мг/кг КГ/міс клінічно ефективний при зниженні кількості інфекцій

Sorensen & Polmar, 1984	ПД	К-ть: 10 (ЗВІД: 9; хвороба Брутона: 1)	невідомо	Підвищення дози терапії ВВІГ від початкової 100мг/кг КГ/міс до 250 мг/кг КГ/міс протягом 7 - 20 місяців	Див. втручання.	Мінімальний рівень препарат у в сироватці крові IgG. Порівняння швидкості зараження з мінімальним рівнем препарат у в сироватці крові IgG >4 г/л в порівнянні з < 4г/л.	Відсутність зниження швидкості інфікування при рівні IgG > 4 г/л.	Невелика кількість випадків. Неоднорідний період спостереження. 3/10 пацієнтів не досягали мінімального рівня препарату в сироватці крові IgG > 4г/л. Недостатня клінічна характеристика групи.	Висновок авторів дослідження : Відсутність зниження швидкості інфікування при рівні IgG > 4 г/л. Висновки експерта: Обмежена оцінка даних.
-------------------------	----	--	----------	---	-----------------	---	---	---	--

Обсерваційні дослідження чи ретроспективний ряд випадків без необхідності тестування методології відповідно до SIGN:

Liese et al., 1992	Ретроспективний ряд випадків Рівень 4	К-ть: 29 пацієнтів з хворобою Брутона	0%	Порівняння рівня інфікування без терапії та з ІМІг (<100мг/кг КГ кожні 3 тижні) в порівнянні з Мг (<200 мг/кг кожні 3 тижні) в порівнянні з Мг при 350-600 мг/кг КГ кожні 3 тижні.	Див. втручання.	Рівень інфікування різних систем органів і дні перебування на стаціонарі.	Зменшення днів стаціонару (p: 0,005) і зниження пневмонії (більш високі дози ІVІг замість ІМІг p: 0,038). У пацієнтів, які приймали ІМІг, був підвищений ризик бактеріального менінгіту в 1700 разів.		Висновок авторів дослідження : Мінімальний рівень препарату в сироватці крові IgG повинен підтримуватися > 5г/л.
Eiblet al., 1984	ПД Рівень 3	К-ть: 16 (ЗВІД: 6; комбінована гіпогаммаглобулінемія тобто: 3; хвороба Брутона: 5;	1 (6%)	16 пацієнтів отримували 220 мг/кг КГ/міс протягом 14 міс.	немає	Збільшення IgG. Сумісність та рівень інфікування згідно щоденни	Індивідуальна доза варіюється в межах 54-500 мг/кг КГ/місяць. Щоденник із інформацією про інфекцію	Дуже різні рівні IgG перед початком дослідження (IgG: від 0,4 до 6 г/л). Немає стандартиз	Висновок авторів дослідження : ІVІг з хорошою переносимістю. Особливо сприятливо

		ГІМ: 1; дефіцит підкласу LGG1 & LGG2: 1)				ка пацієнта.	доступний лише для 8 пацієнтів, де порівнюється рівень інфікування, як і при нормальній популяції.	ованих доз (125-470 мг/кг КГ). Невелика кількість випадків.	для застосуванн я великих доз Ig. Висновки експерта: Недостатні клінічні дані щодо частоти інфікування. Немає порівняння з інтервалом терапії.
Schiff et al., 1984	ПД Рівень 3	К-ть: 16 (ЗВІД: 12; хвороба Брутона: 2; ГІМ: 2)	неві домо	Терапія ВВІГ 100мг замість 300 мг кг/місяць протягом 6 місяців.	Див. втручан ня.	Збільшен ня IgG. Сумісніс ть та частота інфікува ння	Підвищення دوزи призвело до збільшення мінімальний рівень препарату в сироватці крові IgG з 1 г/л до 2 г/л. Хороша сумісність. Частота зараження не знижується при більш високій дозі IgG.	Невелика кількість випадків. Короткий період спостереж ення	Висновок авторів дослідження : IVIg з хорошою переносиміс тю. Частота зараження не знижується при більш високій дозі IgG. Висновки експерта: Згідно з сучасними знаннями, мінімальний рівень препарату в сироватці крові IgG занадто низький.

Таблиця Н: Таблиця доказів для ключової рекомендації¹⁴

Рекомендація частково була отримана з поточного Керівництва спільної робочої групи DGHO, ÖGH, SGH, GPOH і DGTI:

Джерел о	Рекомендації та інформація про розділи/нумерація	Рівень доказів та рекомендацій	Список літератури	Примітки	Методична оцінка
Matzendorf et al., 2018	Показання до терапії не повинно залежати виключно від схильності до кровотеч і	Рівень доказів 3 (за даними Oxford CEBM2009); консенсус експертів	Neunert et al., Blood 2011;117:4190- 4207	В англо- американській системі охорони здоров'я	Інформації від авторів немає

	кількості тромбоцитів. Слід враховувати стадію захворювання, перебіг хвороби та інші фактори. Кортикостероїди слід застосовувати для терапії першої лінії. Пацієнту необхідний графік, про те, як довго і в якій дозі слід вводити стероїди і коли їх потрібно повністю припинити.	Рівень доказу 3 (відповідно до Oxford CEBM 2009); рекомендація класу А.	Pizzuto et al., Blood 1984;64:1179-1183. Godeau et al. Lancet 2002;359:23-29. McMillan. Ann Intern Med 1997;126:307-314.	рекомендується терапія від порогового значення тромбоцитів < 30/nl.	
--	--	--	---	---	--

Таблиця І: Огляд опублікованих випадків імуноцитопенії при ЗВІД

Посилання	Тип дослідження /рівень доказовості (CEBM Oxford 2011)	Учасники (кількість і характеристик и)	Попередня терапія (терапії)	Тип втручання	Результат	Примітки
Leickly et al., 1987	Ретроспективне дослідження випадків Рівень 4	К-ть: 1 (ЗВІД і АІГА)	Стероїди	ІГ	CR	Невелика кількість випадків.
Saulsbury et al., 1991	Ретроспективне дослідження випадків Рівень 4	К-ть: 1 (ЗВІД та ІТП)	Стероїди, MG	Даназол	CR	Невелика кількість випадків.
Longhurst et al., 2002	Ретроспективне дослідження випадків Рівень 4	К-ть: 4 (ЗВІД та ІТП)	Стероїди, MG, Aza, дапсон, вінкрисдин, CsA, спленектомія	Анти-D імуноглобулін	CR	Невелика кількість випадків.
Wakim et al., 2004	Ретроспективне дослідження випадків Рівень 4	К-ть: 1 (ЗВІД і АІГА)	Стероїди, MG, спленектомія, MTX	RTX	CR (дані про ретикулоцити в %, а не Hb)	Невелика кількість випадків.
Carbone et al., 2005	Ретроспективне дослідження	К-ть: 1 (ЗВІД та ІТП)	Стероїди, MG, Aza, вінкрисдин	RTX	CR	Невелика кількість випадків.

	випадків Рівень 4					
Mahehas et al., 2006	Ретроспективне дослідження випадків Рівень 4	К-ть: 1 (ЗВІД та ІТП)	Стероїди, Mg, вінкритин	RTX	CR	Невелика кількість випадків.
Kim et al., 2007	Ретроспективне дослідження випадків Рівень 4	К-ть: 8, з яких К-ть:2 (АЛПС та ІТП) К-ть: 2 (ЗВІД та ІТП) К-ть: 2 (СВО і АІГА/СЕ) К-ть: 1 (КІД і АІГА) К-ть: 1 (НДА і АІГА)	Стероїди, IVIG Стероїди, IVIG IVIG IVIG Стероїди, IVIG	RTX	OR: 90%	Невелика кількість випадків.
AI-Ahmad et al., 2010	Ретроспективне дослідження випадків Рівень 4	К-ть: 1 (ЗВІД та ІТП)	Стероїди, IVIG, спленектомія	RTX	CR	Невелика кількість випадків.
Bride et al., 2016	Перспективне дослідження	К-ть: 14, з яких К-ть: 12 (АЛПС і цитопенія)	Стероїди, IVIG, MMF, RTX, вінкристин, 6-MP, депактон	Рапаміцин	OR: 100%	Невелика кількість випадків.

	Рівень 4	К-ть:2 (ЗВІД і цитопенія)				
Carrabba et al., 2016	Ретроспективне дослідження випадків Рівень 4	К-ть: 1 (ЗВІД та ІТП)	Стероїди, MG	Елтромбопаг	PR	Невелика кількість випадків.
Deenick et al., 2018	Ретроспективне дослідження випадків Рівень 4	К-ть: 1 (ЗВІД та ІТП)	Стероїди, MG	Рапаміцин	CR	Невелика кількість випадків.
Seve et al., 2008	Ретроспективне дослідження випадків Рівень 4	К-ть: 18 (ЗВІД і АІГА)	Стероїди як ^{1-а} лінія терапії (OR: 83%)	Спленектомія як ^{2-я} лінія терапії (К-ть:6) <i>Aza +стероїди (К-ть:2)</i> <i>Aza (К-ть:1)</i> <i>Циклофосфамід +стероїд (К-ть:1)</i>	OR: 83% OR: 100% CR CR	Невелика кількість випадків.

Gobert et al., 2011	Ретроспективне багаточентрове дослідження Рівень 4	К-ть: 33, з яких К-ть:22 (ЗВІД і ІТП) N:4 (ЗВІД і АІГА) К-ть:7 (ЗВІД і СЕ)	Стероїди, МГ, anti-D Ig, МТХ, даназол, спленектомія, вінкрисдин, циклофосфамід Стероїди, ВВІГ, вінкрисдин, циклофосфамід, Аза, даназол, спленектомія, роміпlostим Стероїди, МГ, спленектомія, вінкрисдин	RTX	OR: 86% OR: 75% OR: 86%	Невелика кількість випадків.
Michel et al., 2004	Ретроспективне дослідження випадків Рівень 4	К-ть:21 (ЗВІД та ІТП)	Стероїди, МГ	Аза (К-ть:5) Даназол (К-ть:3) Спленектомія (К-ть:6)	OR: 80% OR: 33% OR: 66% для ІТП; 33% для всіх імуноцитопеній	Невелика кількість випадків.

Anti-D Ig: Anti-D імуноглобулін; Аза: азатиоприн; CsA: циклоспорин А; IVIg: внутрішньовенний імуноглобулін; MMF: мікофенолат мофетил; МТХ: метотрексат; 6-MP: 6-меркаптопурин; RTX: ритуксимаб. CR: повна ремісія; PR: часткова ремісія; OR: загальна ефективність терапії; HP: немає відповіді. АІГА: аутоімунна гемолітична анемія; ІТП: імуотромбоцитопенія; СЕ: синдром Еванса.

Таблиця К: Таблиця доказів для ключових рекомендацій 17b і 18a і 18b

Рекомендація отримана з актуального керівництва Європейського респіраторного товариства (ERS):

Джерело	Рекомендації та інформація про розділи/нумерація	Рівень доказів та рекомендацій	Список літератури	Примітки	Методична оцінка
Polverino et al., 2017	Питання 5 (стор. 10-13): Чи є довгострокове лікування антибіотиками (≥ 3 місяців) у порівнянні з відсутністю лікування ефективним для дорослих пацієнтів з бронхоектатичним захворюванням?	Ми пропонуємо тривале лікування антибіотиками для дорослих з бронхоектазами, які мають три або більше загострень на рік (умовна рекомендація, помірної якості доказів). Всі наступні рекомендації відносяться до хворих з трьома і більше загостреннями на рік. Ми пропонуємо тривале лікування інгаляційним антибіотиком дорослим з бронхоектазами та хронічною інфекцією	Altenburg J., de Graaff C.S., Stienstra Y., et al. (2013). <i>JAMA</i> , 309(12): 1251-9. Fan L.C., Lu H.W., Wei P., et al. (2015). <i>BMC Infect Dis</i> , 27;15:160. Wong C, Jayaram L, Karalus N., et al. (2012). <i>Lancet</i> , 380(9842): 660-7. Serisier D.J.,	Поки що немає рандомізованих контрольованих досліджень стосовно пацієнтів з бронхоектазами і первинними інфекціями дефіциту антитіл.	Систематичні огляди; формат PICO

		aeruginosa (умовна рекомендація, середня якість доказів). Ми пропонуємо макроліди (азитроміцин, еритроміцин) для дорослих з бронхоектазами та хронічною інфекцією <i>P. aeruginosa</i>, яким інгаляційний антибіотик протипоказаний, не переноситься або недоцільний (умовна рекомендація, низька якість доказів). Ми пропонуємо макроліди (азитроміцин, еритроміцин) на додаток до або замість інгаляційного антибіотика, дорослим з бронхоектазами та хронічною інфекцією <i>P. aeruginosa</i>, які мають високу частоту загострення, незважаючи на прийом інгаляційного антибіотика (умовна рекомендація, низька якість доказів).	Martin M.L., McGuckin M.A., et al. (2013). <i>JAMA</i> , 309(12): 1260-7.		
		Ми пропонуємо довгострокові макроліди (азитроміцин, еритроміцин) для дорослих з бронхоектазами, не інфікованими <i>P. aeruginosa</i> (умовна рекомендація, середня якість доказів). Ми пропонуємо тривале лікування пероральним антибіотиком (вибір на основі сприйнятливості до антибіотиків і переносимості пацієнтів) для дорослих людей, які страждають на бронхоектатичну хворобу, які не інфіковані <i>P. aeruginosa</i>, які мають протипоказання до макролідів,			

		непереносимість до них або неефективність (умовна рекомендація, низька якість доказів). Ми пропонуємо тривале лікування інгаляційним антибіотиком для дорослих людей з бронхоектатичними захворюваннями, не зараженими <i>P. aeruginosa</i>, у яких пероральна антибіотикопрофілактика протипоказана, не переноситься або неефективна (умовна рекомендація, низька якість показань). Тривалу терапію антибіотиками слід розглядати лише після оптимізації загальних аспектів лікування бронхоектатичної хвороби (очищення дихальних шляхів та лікування основних причин, що модифікуються). Ми пропонуємо пацієнтам з хронічним продуктивним кашлем або утрудненням відтоку мокротиння навчитися техніці очищення дихальних шляхів, щоб виконувати з кваліфікованим дихальним фізіотерапевтом виконувати один чи два рази на день (не сувора рекомендація, низька якість доказів). Ми рекомендуємо дорослим пацієнтам з бронхоектазами та порушеннями працездатності, приймати участь у програмах з	Lee AL, Bürge AT, Holland AE. База даних "Кокранівської співпраці" Ред. 2015; 11: CD008351. Bradley J, Moran F, Greenstone M. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD002166.		
	Питання 9 (с. 16): Чи є регулярна фізіотерапія (очищення дихальних шляхів та/або легенева реабілітація) більш корисною, ніж нагляд (без фізіотерапії) у дорослих пацієнтів з бронхоектатичним захворюванням?				

		легеневої реабілітації та регулярно займатися фізичними вправами. Усі втручання повинні бути адаптовані до симптомів пацієнта, фізичних можливостей та особливостей захворювання (суворі рекомендації, висока якість доказів).			
--	--	--	--	--	--

Таблиця L: Огляд публікацій для лікування гранулематозно-лімфоцитарного інтерстиціального захворювання легень (ГЛІЗЛ) при ЗВІД

Втручання	к-ть	Тип легеневого ураження	Результат	Автор та рік
Монотерапії				
Стероїди	17	ГЛІЗЛ (14) * КОП (1) ЛП (2)	CR: 4 (29%)/PR: 4 (29%)/NR: 6 (42%) CR: 100% CR: 1 (50%)/PR: 1 (50%) OR: 65%	Boursiquot et al., 2013 Wislez et al., 2000 Kohler et al., 1982; Matsubara et al., 2008; Tashtoush et al., 2018 (* Aza danach MMF maintenance)
Інфліксимаб	4	ГЛІЗЛ	PR:3(75%)/NR:1(25%)	Franxman et al., 2014; Boursiquot et al., 2013
MMF	3	ГЛІЗЛ	PR:2(66%)/NR:1(33%)	Buccioli et al., 2017 Boursiquot et al., 2013
RTX	2	ГЛІЗЛ	CR: 1 (50%)/PR: 1 (50%)	Boursiquot et al., 2013
Циклофосфамід	2	ГЛІЗЛ	NR: 100%	Boursiquot et al., 2013
CsA	2	ЛП (1) ГЛІЗЛ (1)	CR:1 NR:1 OR: 50%	Davies et al., 2000; Boursiquot et al., 2013
Гідроксихлорохін	1	ГЛІЗЛ	NR: 100%	Boursiquot et al., 2013
Рапаміцин	1	ГЛІЗЛ	PR: 100%	Boursiquot et al., 2013
IVIg	2	ГЛІЗЛ	CR: 100%	Arish et al., 2006 Hasegawa et al., 2017
Комбінована терапія				
RTX та Aza	9	ГЛІЗЛ	CR: 1 (11%)/PR: 7 (77%)/NR: 1 (11%)	Chase et al., 2013; Pathria et al., 2016; Moctezuma et al., 2017
RTX та MMF	1	ГЛІЗЛ	CR: 100%	Jolles et al., 2017

Aza: Азатиоприн; CsA: циклоспорин А; IVIg: внутрішньовенне введення імуноглобулінів; MMF: мікофенолат мофетил; MTX: метотрексат; RTX: ритуксимаб. CR: повна ремісія; PR: часткова ремісія; OR: загальна ефективність терапії; NR: немає відповіді.

Таблиця М: Огляд опублікованих випадків лікування позалегенового гранулематозного ураження при ЗВІД

Втручання	к-ть	Локалізація	Результат	Автор та рік
		кутан		
IVIg	2	кутан	CR: 100%	Aghamohammadi et al., 2010; Pujol et al., 1999
Інфліксімаб	4	кутан	CR: 100%	Hatab & Ballas et al., 2005; Malbran et al., 2010; Franxman et al., 2014
Етернасепт	2	кутан	CR: 100%	Lin et al., 2006; Smith et al., 2001
Стероїди	2	Кутан	CR: 1 (50%)/PR:l (50%)	Boursiquot et al., 2013
Стероїди та AzA	1	Кутан	PR:100%	Mitraetal., 2005
		вісцеральний		
Стероїди	54	Печінковий (1) Нирковий (2) Печінковий (17) Легеневий (13) Селезінка/ЛК (12)	CR:1 (100%) CR: 0/PR: 2 (100%) CR: 2 (12%)/PR:6 (35%)/NR: 9 (53%) CR: 3 (23%)/PR: 4 (31%)/NR: 6 (46%) CR: 5 (42%)/PR: 5 (42%)/NR: 2 (16%)	Spickett et al., 1996; Fakhouri et al., 2001; Stigant et al., 2002 Boursiquot et al., 2013
		ШКТ (4) Кістковий мозок (2) ZNS (3) *31 Пат. з 51 х гранулематозно змінених органи	CR: 0/PR:0/NR :4 (100%) CR: 0/PR:l (50%)/NR: 1 (50%) CR: 3 (100%) OR: 32/54 (59%)	
Циклофосфамід	6	Легеневий (2) Печінковий (5) Інше (3) *6 Пат. з 10 х гранулематозно змінених органи	CR: 4 (40%)/PR: 3 (30%)/NR: 3 (30%)	Boursiquotetal., 2013
Інфліксімаб	6	Печінковий і легеневий	CR: 1 (17%) PR: 4 (66%) NR: 1 (17%) OR: 83%	Thatayatikom et al., 2005; Franxman et al., 2014; Boursiquot et al., 2013
Гідроксихлорохі н	4	Легеневий (1) Печінковий (2) Інше (4) *4 Пат. з 7х	CR: 1 (14%)/ PR: 1 (14%)/NR: 5 (71%)	Boursiquotetal., 2013

		гранулематозно змінені органи		
RTX	3	Легеневий (2) Печінковий (2) Інше (2) *3 Пат. з 6 х гранулематозно змінені органи	CR: 3 (50%)/ PR 3(50%)/NR: 0	Boursiquot et al., 2013
MTX	2	Печінковий (1) Інше (2) *2 Пат. з 3 х гранулематозно змінені органи	CR: 1 (33%)/PR: 1 (33%)/ NR: 1 (33%)	Boursiquotetal., 2013
Азатиоприн	2	Печінковий (1) Інше (1)	NR: 100%	Boursiquotetal., 2013
MMF	1	Легеневий (1)	NR: 100%	Boursiquotetal., 2013
СуА	1	Легеневий (1)	NR: 100%	Boursiquotetal., 2013
Рапаміцин	1	Легеневий (1)	PR: 100%	Boursiquotetal., 2013
Стероїди та AzA	1	Печінковий і в кістковому мозку	NR:1	Mitraetal., 2005

Aza: Азатиоприн; CsA: циклоспорин А; IVIg: внутрішньовенне введення імуноглобулінів; MMF: мікофенолат мофетил; MTX: метотрексат; RTX: ритуксимаб. CR: повна ремісія; PR: часткова ремісія; OR: загальна ефективність терапії; NR: немає відповіді

Таблиця N: Дослідження побічних ефектів терапії імуноглобуліном

Автор & рік	Тип дослідження	Пацієнти	К-ть	Схема лікування	Результат	Під спонсорством галузі
Imbach et al., 1991	ПД	ЗВІД=53; Недостача підкласу = 10; інші=5	68	Чотири інфузії IVIg 200 мг/кг з інтервалом 2 тижні, період спостереження 24 після першої інфузії	Не виявлено гепатиту А і В	так
Brennan et al., 1995	ПД		119	Попередня стабільна доза Mg 300-500мг/кг/міс; розпочато домашню терапію	19 AR в 2031 інфузії: 2 помірних, 17 легких; сприятливі фактори: швидка швидкість інфузії, антитіла IgA, інфекції	ні
Brennan et al., 2003	ПД	Первинний дефіцит	459	Mg стабільно 300-600 мг/кг/міс, в	Швидкість реакції 0,8% протягом 2 років, 0,1%	так

		антитіл, діти і дорослі		домашніх умовах або в стаціонарі, макс. 4 мл/хв, 13508 інфузій протягом 2 років, 5 різних продуктів IVIg	помірна, 0,6% помірна, нетяжка найбільш АР з високими показниками, загальна 111 АР, 91 легка, 20 помірна у 59 пацієнтів, немає ніякої різниці між продуктами	
(Aghamoham madi et al., 2004 2004	RCS	хвороба Брутона=25 ; ЗВІД=31; Дефіцит підкласу = 5; АТ=8; HlgM = 2	71	Постійно давати IVIg більш ніж 7 років, 400-500 мг/кг/місяць,	АР 12,3%, абсолютний 152 АР у 35 пацієнтів; 86% всіх реакцій "помірно", 2 тяжкі реакції (обидві з деф. IgA), значно підвищувався показник у пацієнтів з дефіцитом IgA (16,7%) $p < 0,001$; АР, пов'язаний з швидкістю інфузії та значно зниженою швидкістю протягом другого року (14,5% в порівнянні з 10,1%; $p < 0,02$)	так
Tcheurekdjian, et al., 2006	ПД	ЗВІД=33; Дефіцит підкласу = 14; СДА= 20; хвороба Брутона=2; Інші = 6 (подвійний діагноз у деяких пацієнтів)	65	спостереження за 6 міс; Gamimune N у пацієнтів з попереднім ВВІГ; такий же графік дозування, як і раніше; спостереження під час інфузії і 72 г після неї;	Внутрішньоінфузійний АР: 17% Пост-інфузійний АР: 41% 48/65 пацієнтів з премедикацією на основі попередньої реакції	так
Quinti et al., 2008	ПД	ЗВІД	13	13 пацієнтів з тяжкими побічними реакціями на IVIg, IVIg був скасований; SCIg був назначений після премедикації гідрокортизоном 2- 5 мг/кг, 400мг/кг/міс щотижня	Дві тяжкі реакції на SCIg, один переніс альтернативний препарат, інший переносить більш повільними темпами; 11 легких реакцій, асоційованих з інфузією	ні

Таблиця О: Табличне подання основних досліджень

Автори	Тип дослі джен ня	Пацієнти	К-ть	Схема лікування	Результат
Ochs et al.,	RCT	ЗВІД=18;	29	IVIg-5% зі зниженою	Безпечний еквівалент

1980		хвороба Брутона=7; інші=4		лужністю в 10% мальтози (Gamimune) в порівнянні з 5% препаратом R/A без мальтози в якості стабілізатора; 3 місяці 100-150 мг/кг КГ/місяць; перехресне дослідження §	
Pirofsky, 1987	RCT	ЗЗОМТ	39	Новий продукт IVIg pH 4,25 (Gamimune-N) максимальна швидкість 0,1 мл (0,5 мг) /кг/хв в порівнянні з IVIg зі зниженою лужністю pH 6,8 (Gamimune) §	Немає істотних відмінностей в безпеці та ефективності

Steele et al., 1987	RCT	ЗВІД=8; хвороба Брутона=2	10	Поточний IVIg; 6 доз/міс 200 мг/кг маси тіла нативний або модифікований IVIg, перехресне дослідження	З еквівалентною ефективністю
Zuhrie et al., 1995	ПД	ЗЗОМТ	21	Альфаглобін в порівнянні з сандоглобуліном або Gamimune-N ; 6 місяців альфаглобуліну в залежності від попередньої дози, перехресне дослідження	Альфаглобулін еквівалент
Schiff et al., 1997	RCT	ЗВІД=17; хвороба Брутона=7; HlgM =1; Синдром Незелофа = L; Гіпер-IgE=1	27	Поточний IVIg з сандоглобуліном (n = 17), Gamagard (n = 49) або Gamimune (n = 4); перехресне дослідження нового препарату Інтраглобулін F протягом 6 місяців або попереднього препарату; доза відповідно до попередньої дози (300-400 мг/кг КГ/21-28 днів)	Ефективність, переносимість і безпека Інтраглобіну F еквівалента
Ballow et al., 2003	RCT	ЗЗОМТ	40	Три дози IGIV-C 10% (Gamunex) або IGIV-SD 10%; перехресне дослідження	Ефективність, переносимість і безпека еквівалентні
Roifman et al., 2003	RCT	ЗВІД=90; Гіпогаммаглобулінемія=55; інші=2	172	Триває прийом IVIg; 9 місяців IVIg-SD 10% (Gamimune) або новий IVIg-C (Gamunex 10%), рандомізований, подвійне сліпе дослідження, дослідження у паралельних групах	Рівень інфікування зменшився за допомогою IVIG-C (річний рівень інфікування 0,18 в порівнянні з 0,43), Безпека і переносимість еквівалентна
Wolf et al., 2003	ПД	ІТП=27; АПА = 36	36	Триває прийом IVIg; 300-800 мг/кг КГ/21-28 днів IVIG-N у порівнянні з сандоглобуліном; доза відповідно до препарату з	Ефективність, переносимість і безпека еквівалентні

				попереднього дослідження	
Berger & Pinciario, 2004	ПД	ЗВІД=37; хвороба Брутона=12; HlgM=1; інше=1	51	Триває прийом IVIg; 300-600 мг/кг КГ/21-28 днів Флебогамма 5% протягом 12 міс; максимальна швидкість 0,1 мл/кг КГ/хв (300мг/кг/год)	Ефективність, переносимість і безпека еквівалентні іншим продуктам IVIg
Ochs & Pinciario, 2004	ПД	ЗВІД=28; хворобо Брутона=13; HlgM=2; інше= 2	46	Триває прийом VIg; 400-600 мг/кг КГ/21-28 днів Октагам 5% протягом 12 місяців; максимальна швидкість 3,3мг/кг КГ/хв	Ефективність, переносимість і безпека еквівалентні іншим продуктам IVIg
Matamoros et al., 2005	РС, СО	ЗВІД=12; Дефіцит підкласу = 5; хвороба Брутона=3; HlgM=2; вторинний ІД = 13	35	Три дози Флебогамма 10% в порівнянні з Флебогамма 5% препарат IVIg, перехресне дослідження; максимальна швидкість інфузії 0,04 мл/кг КГ/хв	Ефективність, переносимість і безпека еквівалентні іншим продуктам IVIg
Bjorkander et al., 2006	ПД	ЗВІД=18; хвороба Брутона=2; інші = 2	22	IVIg або SCIG; три дози ліцензованого препарату відповідно до попередньої дози; 9 доз KIOVIG 10% * ; максимальна швидкість 8мл/кг КГ/год	Ефективність, переносимість і безпека еквівалентні іншим продуктам IVIg
Church et al., 2006	ПД	ЗВІД=41; хвороба Брутона=5; інші=15	61	Триває лікування IVIg; 300-600мг/кг КГ/21-28 днів відповідно до попередньої дози РІДКИМ GAMMAGARD 10% * протягом 12 міс;	Ефективність, переносимість і безпека еквівалентні іншим продуктам IVIg
Berger, 2007	ПД	ЗВІД=35; хвороба Брутона=10; інші=1	46	Постійне лікування з IVIg; Флебогамма 5% DIF протягом 12 місяців	Ефективність, переносимість і безпека еквівалентні іншим продуктам IVIg
Berger et al., 2007	ПД	ЗЗОМТ	42	Постійне лікування IVIg; Carimune NF рідкий 278-800 мг/кг КГ/21-28 днів протягом 6 місяців; максимальна швидкість 3,5 мг/кг КГ/хв (Рідкий Carimune NF відповідає рідкому Сандоглобуліну NF, еквівалентному IVIG-F10)	Ефективність та безпека еквівалентні попереднім продуктам
Stein et al., 2009	ПД	хвороба Брутона=21; ЗВІД=59	80	Постійне лікування IVIg; 300-600мг/кг КГ/21-28 днів відповідно до попередньої дози Privigen 10% протягом 12 міс; максимальна швидкість 8 мг/кг/хв	Ефективність, переносимість і безпека еквівалентні іншим продуктам IVIg
Ballow, 2009	ПД	ЗЗОМТ	46	Постійне лікування Mg; 300-600мг/кг КГ/21-28 днів	Ефективність та безпека еквівалентні

				відповідно до попередньої дози Флебогамма DIF 5% протягом 12 міс;	іншим продуктам Mg
Berger et al., 2009	ПД	хвороба Брутона=8; ЗВІД=37; АТ=1	46	Постійне лікування Mg; 300-600мг/кг КГ/21-28 днів відповідно до попередньої дози Флебогамма DIF 10% протягом 12 міс; початкова швидкість 0,01/кг КГ/хв, поступове підвищення з максимальною швидкістю 0,08 мл/кг КГ/хв (480/кг КГ/год)	Ефективність та безпека еквівалентні іншим продуктам
Kreuz et al., 2010	ПД	ЗВІД=20; вроджена агамаглобулі немія = 12; HlgM = 5; АТ=5; інші=9	51	Постійне лікування Mg; відповідно до попередньої дози Інtrateкт протягом 12 місяців; максимальна швидкість 2,4 мл/кг КГ/год	Ефективність, безпечність і переносимість еквівалентні іншим продуктам
Borte & Pac, et al., 2011	ПД	Діти = 18 та підлітки = 5; ЗВІД=7; хвороба Брутона=15; АРАГ=1	23	Триває прийом Mg або SCIG; введення/виведення; 40 тижнів Hizentra доза, еквівалентна попередній схемі лікування; максимальна швидкість інфузії 35 мл/год	ТЛ у пацієнтів, що переходять з Mg підвищується, безпека і переносимість
Jolles et al., 2011	ПД	ЗВІД=28; хвороба Брутона=17; АРАГ=1	51	Триває прийом Mg (n=27) або Scig (n=19); 12 тижнів введення/виведення; Період ефективності 28 тижнів при застосуванні Hizentra в дозі, еквівалентній попередній схемі лікування	ТЛ у пацієнтів, що переходять з Mg підвищується, безпека і переносимість
Wassermann et al., 2011	ПД	ЗВІД:27; Гіпогаммаглобулінемія:15; хвороба Брутона: 3; інші:4	49	Попередній IVIg; SciG щотижня при застосуванні Gammagard 10% [®] , 130% попередньої дози Mg протягом 12 тижнів, 137% попередньої дози Mg протягом 6 тижнів; індивідуалізований режим дозування відповідно до залишкового рівня	Коефіцієнт AUC 95,2%, еквівалент SC/IV, середній ТЛ 12,02 г/л в порівнянні з 10,50 г/л; рівень інфікування 4,1/пацієнт/рік;
Wassermann et al., 2011	ПД	ЗВІД:49; Гіпогаммаглобулінемія: 17; хвороба Брутона:6; дефіцит підкласу IgG: 4; СДА:4; ГПМ:2; інші: 5	87	IVIg кожні 3-4 тижні протягом 3 місяців (87 пацієнтів), fSCIg (rHuPH20 та 10% SciG) протягом 14-18 місяців (спочатку щотижня, пізніше кожні 3-4 тижні (83 пацієнти) при швидкості інфузії 160-300 мл/год	Біодоступність на рівні 93,3% Mg; рівень інфекції на одного пацієнта/рік при fSCIg 2.97 і 4,51 на пацієнт/рік при IVIg
Jolles et al., 2014	ПД	ЗВІД: 44; хвороба Брутона:16;	61 (дослідження)	Відкрите розширене дослідження SCIG 20% (пацієнти ЄС з дозою 116	Серйозні бактеріальні інфекції при 0,05 (ЄС) та 0,06 (США)

		інше (2-16 років: 21; <16 років: 40)	я ЄС к-ть=40; дослідження США к-ть = 21)	мг/кг/тиждень і пацієнти США з дозою 193 мг/кг/тиждень). Подальші 52 тижні (57/61), 104 тижні (41/61), 156 тижнів (27/61) макс. 182 тижні (4/61);	інфекцій/суб'єкт/рік; будь-яка інфекція при 3,3 (ЄС) та 3,4 (США) інфекцій/суб'єкт/рік
Borte et al., 2017	ПД	Дорослі пацієнти: 24; пацієнти педіатрії: 25; ЗВІД: 32; хвороба Брутона: 9; ARAG: 2; ГПМ: 2; інші: 4;	49	IVig 10% кожні 3-4 тижні протягом 12-13 тижнів, SciG 20% по 125 мг/кг щотижня протягом 52 тижнів. Середня швидкість інфузії 20 мл/год; середній об'єм інфузії 16,6 мл/місце	Річна частота всіх інфекцій 4,38/пацієнт (SciG 20% з 45,7 Рна рік); 8,92/пацієнт (SciG 16% з 3,7 на рік); 6,29/пацієнт IVIg 10% з 8,42 на рік)
Suez et al., 2016	ПД	(2-16 років: 23; <16 років: 54); ЗВІД: 26; СДА: 18; хвороба Брутона: 9; СДА з дефіцитом підкласу IgG: 7; СДА з гіпогаммаглобулінемією: 10; інші: 7	77	IVIg 10% кожні 3-4 тижні (67%) або SciG 16% кожні 1-2 тижні (33%) протягом 13 тижнів, SciG 20% при 145% IVIg 10% щотижня протягом 12-16 тижнів. Скоригована доза протягом 12 +40 тижнів.	Річна частота всіх інфекцій 2,41/пацієнта (SciG 20% з 83,7 на рік); 3,86/пацієнт (IVIg 10% з 19,67 на рік)
				Середня швидкість інфузії 60 мл/год; середній об'єм інфузії 39,5 мл/місце	
Krivan et al., 2015 & 2017		(Діти: 26; дорослі: 36; хвороба Брутона: 20; ЗВІД: 42)	62	IVIg 10% кожні 3-4 тижні протягом 12 місяців по 0,2-0,8 г/кг/міс.	Ефективність, безпечність і переносимість еквівалентні іншим продуктам

* Один і той же продукт продається в США і Європі під різними торговими марками

§ Продукція одного і того ж виробника в порівнянні

AR: Побічна реакція; AE: Побічне явище; ARAG: Аутосомно-рецесивна агаммаглобулінемія; AUC: Площа під фармакокінетичною кривою; ВйК: Федеральна медична асоціація; CF: Кістозний фіброз; CO: перекресне дослідження; CPD: Хронічне захворювання легень; ЗВІД: загальний варіативний імунodefіцит; HlgM: Синдром гіпер-IgM; ВІЛ: Вірус імунodefіциту людини; HgQol: якість життя, обумовлена здоров'ям; в/м: внутрішньом'язово; в/в: внутрішньовенно; IMlg: внутрішньом'язовий імунoglobulin; IVIg: внутрішньовенний імунoglobulin; ПК: Перспективна когорта; ПД: Первинний імунodefіцит; RCS: Ретроспективний ряд випадків; RCT: рандомізоване контрольоване дослідження; RTI: Інфекції дихальних шляхів; s.c: підшкірно; СДА: селективний дефіцит антитіл; SAE: Тяжка несприятлива подія; SBI: серйозна бактеріальна інфекція; ВКІД: виражений комбінований імунodefіцит; SciG: підшкірний імунoglobulin; TL: залишковий рівень; UAW: несприятливий вплив ліків; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я; XLA: хвороба Брутона

Таблиця Р: Препарати імунoglobulinу людини, доступні в Німеччині (з червоного списку/спеціалізованої інформації)

<i>Назва приготування</i>	<i>%</i>	<i>Застосування</i>	<i>Вміст IgA</i>	<i>Максимальний вміст IgA</i>	<i>Швидкість вливання згідно інструкцій виробника</i>
Beriglobin (160 мг/мл) Розчин для ін'єкцій	16%	підшкірно, внутрішньом'язово	95%	1,7 мг/мл	10 мл/год—22 мл/год
Cuvitru (200 мг/мл) Розчин для інфузій	20%	підшкірно	98%	0,28 мг/мл	20 мл/ін'єкційне місце
Flebogamma DIF 10% (100 мг/мл) Розчин для інфузій	10%	в крапельницю	97%	0,05 мг/мл	0,6 мл/кг кг/год на початку, потім збільшити протягом 30 хвилин до макс. 4,8 мл/кг кг/год
Flebogamma DIF 5% (50 мг/мл) Розчин для інфузій	5%	в крапельницю	97%	0,05 мг/мл	0,6-1,2 мл/кг кг/год, макс. 6 мл/кг кг/год
Gammagard S/D (50 мг/мл або 100 мг/мл) Lyophilisat	5% або 10%	в крапельницю	90%	0,003 мг/мл	5%: від 0,5 до 4 мл/кг кг/год 10%: від 0,5 до 8 мл/кг кг/год
GAMMANOR M (165 мг/мл) Розчин для ін'єкцій	16,5%	підшкірно, внутрішньом'язово	95%	0,08 мг/мл	10 мл/год/насос, макс. 20 мл/год/насос, макс. 40 мл/год
Gamunex 10% (100 мг/мл) Розчин для інфузій	10%	в крапельницю	98%	0,084 мг/мл	0,6—8,4 мл/кг кг/год
Hizentra (200 мг/мл) Розчин для ін'єкцій	20%	підшкірно	98%	0,05 мг/мл	Початкова 0,2-0,5 г/кг; 1-2,5 мл/кг/год 15 мл/год/насос, макс. 25 мл/год
Hyqvia (100 мг/мл) Розчин для інфузій	10%	підшкірно	98%	0,14 мг/мл	Гіалуронідаза: макс. 120 мл/год Імуноглобуліни: макс. 300 мл/год
Ig Vena (50 г/л) Розчин для інфузій	5%	в крапельницю	95%	0,05 мг/мл	Початкова доза 0,46-0,92 мл/кг кг/год; макс. 1,85 мл/кг кг/год
Intratect (50 мг/мл) Розчин для інфузій	5%	в крапельницю	96%	2 мг/мл	від 1,4 до 1,9 мл/кг кг/год
IQYMUNE (100 мг/мл) Розчин для інфузій	10%	в крапельницю	95%	0,028 мг/мл	Макс. 6 мл/кг/год

KIOVIG 100 мг/мл Розчин для інфузій	10%	в крапель ницю	98%	0,14 мг/мл	0,5 до 8 мл/кг кг/год
OCTAGAM 10% Розчин для інфузій	10%	в крапель ницю	95%	0,4 мг/мл	0,6-1.2мл/кг кг/год, до 7,2 мл/кг кг/год
OCTAGAM 5% Розчин для інфузій	5%	в крапель ницю	95%	0,2 мг/мл	від 1 до 5 мл/кг кг/год
Pentaglobin (50 мг/мл)	5%	в крапель ницю	95%	6 мг/мл	NG і Sgl: 1,7 мл/кг кг/год, дітям і дорослим: не більше 15 мл/кг кг/год
Privigen 100 мг/мл Розчин для інфузій	10%	в крапель ницю	98%	0,025 мг/мл	0,3 мл/кг кг/год. 4,8 мл/кг кг/год - 7,2 мл/кг кг/год
Subcuvia 160 г/л Розчин для ін'єкцій	16%	підшкірн о, внутрішн ьом'язово	95%	4,8 мг/мл	10 мл/год - 20 мл/год; не більше 15 мл в одній частині тіла

Таблиця Q: Таблична презентація порушень первинного дефіциту антитіл на основі оновленої редакції "IUIS" 2017 (Picard et al., 2018)

	Генетич ний дефіцит	Захворювання	Сироваткові імуноглобуліни	Клінічна картина	Посиланн я
Відсутні В- клітини (< 2%)	<i>XL-BTK</i> (<i>XLA</i>) <i>AR-IGHM</i> <i>AR-IGLL</i> <i>AR-CD79A</i> <i>AR-BLNK</i> <i>AD-LRRC8</i> <i>AR-CD79B</i> <i>AR-PIK3R1</i> <i>AD-TCF3</i>		Агаммаглобулінемі я	Серйозні бактеріальні інфекції	Winkelstei n et al., 2006 Minegishi et al., 1998 Minegishi et al., 1999 Minegishi et al., 1999 Sawada et al., 2003 Dobbs et al., 2007 & Ferrari et al., 2007 Conley et al., 2012 Boisson et al., 2013

B-Zellen > 2%					

	<i>Невідомо</i>	Загальний варіабельний імунodefіцит (ЗВІД) без конкретного генетичного дефіциту	IgG і IgA знижені (зі зниженим IgM або без нього)	Варіативні: рецидивуючі інфекції, лімфoферрація, аутоімунітет (особливо аутоімунні цитопенії), гранулематозні захворювання	
	<i>XL-ATP6AP1</i>	Дефіцит ATP6AP1	Гіпогаммаглобулінемія	рецидивуючі інфекції, лейкопенія, гепатопатія, мідь та церулоплазмін зменшились	Jansen et al., 2016
	<i>AR-CD19</i>	Дефіцит CD19	Гіпогаммаглобулінемія	рецидивуючі інфекції	Van Zelm et al., 2016
	<i>AR-CD20</i>	Дефіцит CD20	Гіпогаммаглобулінемія	рецидивуючі інфекції	Kuijpers et al., 2010
	<i>AR-CD21</i>	Дефіцит CD21	Гіпогаммаглобулінемія	рецидивуючі інфекції	Thiel et al., 2012
	<i>AR-CD27</i>	Дефіцит CD27	Гіпогаммаглобулінемія	Лімфoпроліферація, асоційована з ВЕБ	van Montfrans et al., 2012
	<i>AR-CD81</i>	Дефіцит CD81	Гіпогаммаглобулінемія	рецидивуючі інфекції, аутоімунна цитопенія, гломерулонефрит	van Zelm et al., 2010
	<i>AD-CTLA4</i>	Дефіцит CTLA4	Гіпогаммаглобулінемія	Рецидивуючі інфекції, лімфoпроліферація, аутоімунна цитопенія	Kuehn et al., 2014 Schubert et al., 2014
	<i>AR-MOGS</i>	Дефіцит маннозил-олігосахарид глукозидази	Гостра недостатність антитіл	Тяжкі неврологічні симптоми	Sadat et al., 2014
	<i>AR-ICOS</i>	Дефіцит ICOS	Гіпогаммаглобулінемія	рецидивуючі інфекції, лімфoпроліферація, Псоріаз	Grimbacher et al., 2003
	<i>AD-IKZF1</i>	Дефіцит IKAROS	Гіпогаммаглобулінемія	рецидивуючі інфекції	Goldmann et al., 2012 Kuehn et al., 2016
	<i>AR-IL21</i>		Гіпогаммаглобулінемія	Запальне захворювання кишечника,	Salzeret al., 2014

				криптоспоридіоз	
	<i>AD-IRF2BP2</i>		Гіпогаммаглобулінемія, відсутність IgA	рецидивуючі інфекції, аутоімунітет	Kelleret al., 2016
	<i>AR-LRBA</i>		Гіпогаммаглобулінемія	Рецидивуючі інфекції, лімфопроліферація Аутоімунна цитопенія Ентеропатія	Lopez-Herrera et al., 2012

	<i>AD-PIK3CD</i> <i>AD-PIK3R1</i>	Синдром активації PI3K-дельта (APDS 1 і II)	Гіпогаммаглобулінемія	Бактеріальні інфекції, інфекції, яку спричинює ВЕБ, бронхоектази, лімфопроліферація	Lucas et al., 2014a; Lucas et al., 2014; Angulo et al. 2014; Deau et al., 2014
	<i>PLCG2</i>	PLAID (дефіцит антитіл, асоційованих з PLCG2)	Гіпогаммаглобулінемія	Холодова кропив'янка, аутоімунітет, алергія, рецидивуючі інфекції	Ombrello et al., 2012
	<i>AR-PRKCD</i>		IgG знижений, (IgA і IgM підвищені)	Вовчанкоподібний аутоімунітет, лімфопроліферація, рецидивуючі інфекції	Salzeret al., 2013
	<i>AD-PTEN</i>	Дефіцит PTEN	Гіпогаммаглобулінемія	Лімфопроліферація, аутоімунітет	Tsujita et al., 2016
	<i>AR-RAC2</i>		Гіпогаммаглобулінемія	Поліендокринопатія, коагулопатія, посттест рептококовий гломерулонефрит	Alkhairy et al., 2015
	<i>AD-TNFRSF12</i>	Дефіцит TWEAK	IgA і IgM знижені, відсутні антитіла пневмококу	рецидивуючі інфекції, бородавки, тромбопенія, нейтропенія	Wang et al., 2013
	<i>TNFRSF13C</i>	Дефіцит рецепторів BAFF	Гіпогаммаглобулінемія	Змінюється	Warnatz et al., 2009
	<i>TTC37</i>	Дефіцит TTC37	Неадекватна реакція на вакцину проти пневмококу	рецидивуючі інфекції, волосяні аномалії, вузлуватий трихорексис	Rider et al., 2015
	<i>AR-TRNT1</i>	Дефіцит TRNT1	Гіпогаммаглобулінемія	Вроджена сидеробластична анемія, глухота, затримка розвитку	Chakraborty et al., 2014
	<i>AD-NFKB1</i>	Дефіцит NFKB1	Гіпогаммаглобулінемія	рецидивуючі інфекції,	Fliegauf et al., 2015

				лімфопроліферація	
	<i>AD-NFKB2</i>	Дефіцит NFKB2	Гіпогаммаглобулінемія	рецидивні інфекції, алопеція, ендокринопатії, лімфопроліферація	Chen et al., 2015
Критичне зниження рівня IgG і IgA в сироватці крові з нормальним або підвищеним рівнем IgM і нормальним рівнем В-клітин (Гіпер IgM-синдром)					
	<i>AR-AICDA</i> (тема чне дослідження AD-AICDA)	ГІГМ II	IgG і IgA знижені, IgM в нормі або підвищений	Рецидивуючі інфекції, лімфаденопатії	Revy et al., 2000

	<i>UNG</i>	Дефіцит UNG	IgG і IgA знижені, IgM в нормі або підвищений	Рецидивуючі інфекції, лімфаденопатії	Imai et al., 2003
	<i>XL-CD40L</i>	ГІГМ I	IgG і IgA знижені, IgM в нормі або підвищений	Рецидивуючі інфекції, криптоспоридії	Korthauer et al., 1993
	<i>AP-CD40</i>	ГІГМ III	IgG і IgA знижені, IgM в нормі або підвищений	Рецидивуючі інфекції, криптоспоридії	Ferrari et al., 2001
	<i>AR-INO80</i>		IgG і IgA знижені, IgM в нормі або підвищений	Серйозні бактеріальні інфекції	Kracker et al., 2015
	<i>AR-MSH6</i>		IgG і IgA в нормі або трохи знижені, IgM в нормі або трохи підвищений	Позитивний (сімейний) анамнез при злоякісних захворюваннях	Gardes et al., 2012
	<i>IKBKG</i>	Синдром дефіциту NEMO	IgG і IgA в нормі або трохи знижені, IgM в нормі або трохи підвищений	Рецидивуючі інфекції, ангідротична ектодермальна дисплазія	Jain et al., 2001
Дефіцит ізотипів, легких ланцюгів або функціональні дефіцити з нормальною кількістю В-					

клітин					
	<i>невідомо</i>	Селективний дефіцит IgA	Дуже низькі до відсутності рівень IgA, всі інші ізотипи та підкласи IgG нормальні	Переважно безсимптомні рецидивуючі інфекції, незначно підвищений показник аутоімунності	
	<i>невідомо</i>	Тимчасова гіпогаммаглобулінемія дитячого віку	IgG і IgA знижені, нормальні реакції на вакцинацію	Переважно безсимптомно	
	<i>невідомо</i>	Дефіцит підкласу IgG з дефіцитом IgA	Підкласи IgA та IgG знизилися	Переважно безсимптомні або рецидивуючі інфекції	
	<i>невідомо</i>	Ізольований дефіцит підкласу IgG	Один або кілька підкласів IgG знизилися, іноді відсутня реакція на вакцинацію	Переважно безсимптомні або рецидивуючі інфекції	
	<i>невідомо</i>	Специфічна недостатність антитіл з нормальними значеннями імуноглобуліну та кількістю В-клітин	Зниження вироблення специфічних антитіл	Підвищена сприйнятливості до інфекції, часто до пневмококів	
	<i>Мутація або хромосома делеція при 14q32</i>	Мутації або видалення тяжких ланцюгів імуноглобуліну	Підкласи IgG, IgA не вимірювані, часто відсутні IgE	Переважно безсимптомні або рецидивуючі інфекції	
	<i>IGKC</i>	Дефіцит легких ланцюгів kappa	Відсутні ланцюги kappa	Безсимптомний	
	<i>невідомо</i>	Селективний дефіцит IgM	Зниження IgM	Часто безсимптомні, рецидивуючі інфекції	
Збільшена кількість наївних В клітин	<i>AD-CARD11 (отримання функції)</i>	Бентасиндром (розширення В-клітин NF-κB та Т-клітинна анергія)	змінюється	Лімфоцитоз, спленомегалія, лімфаденопатія, недостатня вакцинація	Snow et al., 2012

Список літератури

Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen

- Abdou N. I., Greenwell C. A., Mehta R., et al. (2009). Efficacy of intravenous gammaglobulin for immunoglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults. *Int Arch Allergy Immunol*, 149(3):267-274.
- Abrahamian F., Agrawal S., Gupta S. (2010). Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy. *Gin Exp Immunol*. 159(3):344-50.
- Abrahamsen T. G., Sandersen H., Bustnes A. (1996). Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics*, 98:1127-1131.
- Adam E. & Church J.A. (2015). Antibody levels to Bordetella pertussis and Neisseria meningitidis in immunodeficient patients receiving immunoglobulin replacement therapy. *J Gin Immunol*. 35(2):213-7.
- Aghamohammadi A., Farhoudi A., Nikzad M., et al. (2004). Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 92(1):60-64.
- Aghamohammadi A., Moin M., Farhoudi A., et al. (2004a). Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 40(2):113-118.
- Aghamohammadi A., Mohammadi J., Parvaneh N., et al. (2008). Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol*, 147:87-92.
- Aghamohammadi A., Abolhassani H., Rezaei N., et al. (2010). Cutaneous Granulomas in Common Variable Immunodeficiency: Case Report and Review of Literature. *Acta Dermatovenereol Croat*, 18(2):107-113.
- Aguilar C, Malphettes M., Donadieu J., et al. (2014). Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Gin Infect Dis*, 59(10):1462-70.
- Al-Ahmad M., Al-Rasheed M., Al-Muhani A. (2010). Successful use of rituximab in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in a patient with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Gin Immunol*. 20(3):259-62.
- Alkhairy O.K., Rezaei N., Graham R.R., et al., (2015). RAC2 loss-of-function mutation in 2 siblings with characteristics of common variable immunodeficiency. *J Allergy Gin Immunol*. 135(5):1380-4.
- Altenburg J., de Graaff C.S., Stienstra Y., et al. (2013). Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*, 309(12):1251-9.
- Ambrosino D.M., Siber G.R., Chilmonczyk B.A., et al. (1987). An immunodeficiency characterized by impaired antibody response to polysaccharides. *N Engl J Med*. 316(13):790-3.
- Ammann A. J., Ashman R. F., Buckley R. H., et al. (1982). Застосування внутрішньовенного гамма-глобуліну при імунодефіциті антитіл: результати багатоцентрового контрольованого дослідження. *Gin Immunol Immunopathol*, 22(1):60-67.
- Angulo I., Vadas O., Garcon F., et al. (2013). Phosphoinositide 3-kinase 5 gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*, 342(6160):866-71.
- Ardeniz O., Cunningham-Rundles C (2009). Granulomatous Disease in Common Variable Immunodeficiency. *Gin Immunol*, 133(2): 198-207.
- Arish N., Eldor R., Fellig Y., et al. (2006). Lymphocytic interstitial pneumonia associated with common variable immunodeficiency resolved with intravenous immunoglobulins. *Thorax*. 61:1096-7.
- Ataieina B., Montazeri A., Tavakol M., et al. (2017). A. Measurement of Health-Related Quality of Life in Primary Antibody-Deficient Patients. *Immunol Invest*. 46(4):329-340.

- Azizi G., Abolhassani H., Yazdani R., et al. (2017). New therapeutic approach by sirolimus for enteropathy treatment in patients with LRBA deficiency. *EurAnn Allergy Gin Immunol*. 49(5):235-239.
- Ballow, M. (2002). Intravenous immunoglobulins: clinical experience and viral safety. *JAm Pharm Assoc (Wash)*, 42(3):449-458.
- Ballow M., Berger M., Bonilla F. A., et al. (2003). Pharmacokinetics and tolerability of a new intravenous immunoglobulin preparation, IGIV-C, 10% (Gamunex, 10%). *VoxSang*, 84(3):202-210.
- Ballow M. (2009). Clinical experience with Flebogamma 5% DIF: a new generation of intravenous immunoglobulins in patients with primary immunodeficiency disease. *Gin Exp Immunol*, 157 Suppl 1:22-25.
- Ballow M, Conaway MR, Sriaroon P., et al. (2017). Construction and validation of a novel disease-specific quality-of-life instrument for patients with primary antibody deficiency disease (PADQOL-16). *Allergy Gin Immunol*, 139(6):2007-2010.
- Ballow M, Pinciario PJ, Craig T., et al. (2016). Flebogamma^(®) 5% DIF Intravenous Immunoglobulin for ReplacementTherapy in Children with Primary Immunodeficiency Diseases. *J Gin Immunol*, 36(6):583-9.
- Barcellini W. (2015). Current treatment strategies in autoimmune hemolytic disorders. *Expert Rev Hematol*. 8(5): 681-91.
- Barlan I., Geha R., Schneider L.C. (1993). Therapy for patients with recurrent infections and low serum IgG3 levels. *J Allergy Gin Immunol*. 92: 353-5.
- Barlogis V., Mahlaoui N., Auquier P., et al. (2018). Burden of Poor Health Conditions and Quality of Life in 656 Children with Primary Immunodeficiency. *J Pediatr*. 194:211-217.
- Bates CA., Ellison M.C., Lynch DA, et al. (2004). Granulomatous-Lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Gin Immunol*, 114:415-21.
- Berger M. (2004a). Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Gin Immunol*, 112(1): 1-7.
- Berger M., Pinciario P. J. (2004). Safety, efficacy, and pharmacokinetics of Flebogamma 5% [immune globulin intravenous (human)] for replacement therapy in primary immunodeficiency diseases. *J Gin Immunol*, 24(4):389-396.
- Berger M. (2007). A multicenter, prospective, open label, historically controlled clinical trial to evaluate efficacy and safety in primary immunodeficiency diseases (PID) patients of Flebogamma 5% DIF, the next generation of Flebogamma. *J Gin Immunol*, 27(6):628-633.
- Berger M., Cunningham-Rundles C, Bonilla F. A., et al. (2007). Carimune NF Liquid is a safe and effective immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency diseases. [Clinical Trial Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Gin Immunol*, 27(5):503-509.
- Berger M., Murphy E., Riley P., et al. (2010). Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. *South Med J*, 103(9):856-863.
- Berger M., Pinciario P. J., Althaus A., et al. (2010). Efficacy, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Flebogamma(R) 10% DIF, a High-Purity Human Intravenous Immunoglobulin, in Primary Immunodeficiency. *J Gin Immunol*, 30(2):321-9.
- Berger M., Rojavin M., Kiessling P., et al. (2011). Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. [Clinical Trial]. *Gin Immunol*, 139(2):133-141.
- Bernatowska E., Madalinski K., Janowicz W., et al. (1987). Results of a prospective controlled two-dose crossover study with intravenous immunoglobulin and comparison (retrospective) with plasma treatment. *Gin Immunol Immunopathol*, 43(2): 153-162.
- Bernatowska-Matuszkiewicz E., Pac M., Skopcynska H., et al. (1991). Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin

in patients with severe inflammatory rheumatic disease and IgG3 subclass deficiency. *Gin Exp Immunol*, 85(2):193-197.

Bertinchamp R, Gérard L, Boutboul D, Malphettes M, Fieschi C, Oksenhendler E; DEFI study group. (2016). Exclusion of Patients with a Severe T-Cell Defect Improves the Definition of Common Variable Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 4(6):1147-1157.

Bienvenu B., Cozon G., Hoarau C, et al. (2016). [Does the route of immunoglobulin replacement therapy impact quality of life and satisfaction in patients with primary immunodeficiency? Insights from the French cohort "Visages"](#). *Orphanet J Rare Dis*. 22;11(1):83.

Bienvenu B., Cozon G., Mataix Y., et al. (2018). Rapid Push vs Pump-Infused Subcutaneous Immunoglobulin Treatment: a Randomized Crossover Study of Quality of Life in Primary Immunodeficiency Patients. *J Clin Immunol*. 38(4):503-512.

Bjorkander J., Hammarstrom L, Smith C. I., et al. (1987). Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol*, 7(1):8-15.

Bjorkander J., Nikoskelainen J., Leibl H., et al. (2006). Prospective open-label study of pharmacokinetics, efficacy and safety of a new 10% liquid intravenous immunoglobulin in patients with hypo- or agammaglobulinemia. *Vox Sang*, 90(4):286-293.

Bogaert D.J., Dullaers M., Lambrecht B.N., et al. (2016). Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet*, 53(9):575-90.

Boisson B., Wang Y.-D., Bosompem A., et al. (2013). A recurrent dominant negative E47 mutation causes agammaglobulinemia and BCR-B cells. *J. Clin. Invest*. 123:4781-4785.

Bonilla F.A., Khan DA, Ballas Z.K., et al. (2015). Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 136(5):1186-205.

Borte M., Pac M., Serban M., et al. (2011a). Efficacy and safety of Hizentra[®], a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 31(5):752-761.

Borte M., Quinti I., Soresina A., et al. (2011b). Efficacy and Safety of Subcutaneous Vivaglobin[®] Replacement Therapy in Previously Untreated Patients with Primary Immunodeficiency: A Prospective, Multicenter Study. *J Clin Immunol*, 31(6):952-61.

Borte M, Kriván G, Derfalvi B, et al. (2017). Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol*, 187(1):146-159.

Boursiquot J.N., Lucas M., Patel S., et al. (2013). Granulomatous disease in CVID: retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *J Clin Immunol*, 33:84-95.

Bousfiha A.A., Jeddane L, Ailal F., et al. (2013). Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*, 33(1):1-7.

Bousfiha A., Jeddane L, Picard C, et al. (2018). The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*, 38(1):129-143.

Brennan V. M., Cochrane S., Fletcher C, et al. (1995). Surveillance of adverse reactions in patients self-infusing intravenous immunoglobulin at home. *J Clin Immunol*, 15(2):116-119.

Brennan V. M., Salome-Bentley N. J., & Chapel H. M. (2003). Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*, 133(2):247-251.

Bride K.L, Vincent T., Smith-Whitley K., et al. (2016). Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. *Blood*. 2016 Jan 7;127(1):17-28.

Bruton O.C. (1952). Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 9(6):722-8.

Bryan B.A., Battersby A., Shillito B.M., et al., (2016). Respiratory Health and Related Quality of Life in Patients with Congenital Agammaglobulinemia in the Northern Region of the UK. *J Clin Immunol*. 36(5):472-9.

- Buccioli G., Petrone A., Putti M.C. (2017). Efficacy of mycophenolate on lung disease and autoimmunity in children with immunodeficiency. *Pediatric Pulmology*, 52:E73-76.
- Bundesärztekammer (2008). Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten.
- Bundesgesundheitsbl (2018) 61:1034. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2761-8>.
- Burks A. W., Sampson H. A., & Buckley R. H. (1986). Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibody to IgA. *N Engl J Med*, 314(9):560-564.
- Busse P. J., Razvi S., & Cunningham-Rundles C. (2002). Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 109(6): 1001-1004.
- Campbell M., Clarke A., Symes A., et al. (2018). Investigating the Effectiveness, Acceptability and Impact on Healthcare Usage of Providing a Cognitive-Behavioural Based Psychological Therapy Service for Patients with Primary Antibody Deficiency. *J Clin Immunol*. 38(2):214-220.
- Canadian Blood Services. Important Information regarding IVIG associated hemolysis. 2009 [cited 2009 July 7]. Available from: http://www.bloodservices.ca/CentreApps/Internet/UW_V502_MainEngine.nsf/resources/
- Carbone J., Escudero A., Mayayo M., et al. (2005). Partial response to anti-CD20 monoclonal antibody treatment of severe immune thrombocytopenic purpura in a patient with common variable immunodeficiency. *Ann N Y Acad Sci*. 1051:666-71.
- Carne E, Ponsford M, El-Shanawany T, Jolles S. (2017) Skin Necrosis Following Subcutaneous Immunoglobulin (SCIg). *J Clin Immunol*. 37(1):27-28.
- Carrabba M., Barcellini W., Fabio G. (2016). Use of Thrombopoietin-Receptor Agonist in CVID-Associated Immune Thrombocytopenia. *J Clin Immunol*. 36(5):434-6.
- Cavaliere F.M., Milito C, Martini H., et al. (2013). Quantification of IgM and IgA anti-pneumococcal capsular polysaccharides by a new ELISA assay: a valuable diagnostic and prognostic tool for common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 33(4):838-46.
- Chapel H. M., Christie J. M., Peach V., et al. (2001). Five-year follow-up of patients with primary antibody deficiencies following an outbreak of acute hepatitis C. *Clin Immunol*, 99(3):320-324.
- Chapel H. M., Spickett G. P., Ericson D., et al. (2000). The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol*, 20(2):94-100.
- Chapel H., Lucas M., Lee M., et al. (2008). Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*, 112:277-86.
- Chakraborty P.K., Schmitz-Abe K., Kennedy E.K., et al. (2014). Mutations in TRNT1 cause congenital sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay (SIFD). *Blood*. 124(18):2867-71.
- Chase N.M., Verbsky J.W., Hintermeyer M.K., et al. (2013). Use of Combination Chemotherapy for Treatment of Granulomatous and Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) in Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol*, 33(1):30-39.
- Chen K., Coonrod E.M., Kumánovics A., et al. (2015). Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical NF- κ B pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 93(5):812-24.
- Chovancova Z, Kralickova P, Pejchalova A. et al. (2017). Selective IgM Deficiency: Clinical and Laboratory Features of 17 Patients and a Review of the Literature. *J Clin Immunol*, 37(6):559-574.
- Church J. A., Leib H., Stein M. R., et al. (2006). Efficacy, safety and tolerability of a new 10% liquid intravenous immune globulin [IGIV 10%] in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 26(4):388-395.
- Coulter T.J., Chandra A., Bacon B.M., et al., (2017). Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase 5 syndrome: A large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 139(2):597-606.
- Conley, M. E., Dobbs, A. K., Quintana, A. M., et al., (2012). Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85-alpha subunit of PI3K. *J. Exp. Med*. 209: 463-470.

- Cunningham-Rundles C, Smithwick E. M., Siegal F. P., et al. (1983). Use of intravenous pH 4.0 treated gamma globulin in humoral immunodeficiency disease. *Birth Defects Orig ArticSer*, 19(3):201-203.
- Cunningham-Rundles C, Siegal F. P., Smithwick E. M., et al. (1984). Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med*, 101(4):435-439.
- Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, et al. (1987). Incidence of cancer in 98 patients with common varied immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 7:294-9.
- Cunningham-Rundles C, Zhou Z., Mankarious S., et al. (1993). Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol*, 13(4):272-278.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. (1999). Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*, 92(1):34-48.
- Davies C.W.H., Juniper M.C., Gray W., et al. (2000). Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common variable hypogammaglobulinaemia treated with cyclosporin A. *Thorax*, 55:88-90.
- de Gracia J., Vendrell M., Alvarez A., et al. (2004). Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol*, 4(6):745-753.
- De Albuquerque Campos R., Sato M.N., da Silva Duarte A.J. (2000). IgG anti-IgA subclasses in common variable immunodeficiency and association with severe adverse reactions to intravenous immunoglobulin therapy. *J Clin Immunol*. 20(1):77-82.
- Deau M.C., Heurtier L, Frange P., et al. (2014). A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest*, 124(9):3923-8.
- Deenick E.K., Morey A., Danata M., et al. (2018). Reversible Suppression of Lymphoproliferation and Thrombocytopenia with Rapamycin in a Patient with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 38(2):159-162.
- de la Morena M.T., Leonard D., Torgerson T.R. et al., Long-term outcomes of 176 patients with X-linked hyper-IgM syndrome treated with or without hematopoietic cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 139(4):1282-1292.
- Desai S. H., Chouksey A., Poll J., et al. (2009). A pilot study of equal doses of 10% IGIV given intravenously or subcutaneously. *J Allergy Clin Immunol*, 124(4):854-856.
- Desborough M.J., Miller J., Thorpe S.J., Murphy M.F., Misbah S.A. (2014). Intravenous immunoglobulin-induced haemolysis: a case report and review of the literature. *Transfus Med*, 24(4):219-26.
- Dhalla F., da Silva S.P., Lucas M. et al. (2011). Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance Programme. *Clin Exp Immunol*. 2011Jul;165(1):1-7.
- Driessen G.J., Dalm V.A., van Hagen P.M. (2013). Common variable immunodeficiency and idiopathic primary hypogammaglobulinemia: two different conditions within the same disease spectrum. *Haematologica*, 98(10):1617-23.
- Driessen G.J., Ijspeert H., Weemaes CM., et al. (2013a). Antibody deficiency in patients with ataxia telangiectasia is caused by disturbed B- and T-cell homeostasis and reduced immune repertoire diversity. *J Allergy Clin Immunol*. 131(5):1367-75.e9.
- Dobbs A. K., Yang T., Farmer D., et al. (2007). Cutting edge: a hypomorphic mutation in Ig-beta (CD79b) in a patient with immunodeficiency and a leaky defect in B cell development. *J. Immunol*. 179: 2055-2059.
- Doffinger R., Smahi A., Bessia C, et al (2001). X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappa-B signaling. *Nature Genet*. 27: 277-285.
- Düse M., Iacobini M., Leonardi L., et al. (2010). Transient hypogammaglobulinemia of infancy: intravenous immunoglobulin as first line therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 23(1):349-353.
- Ebeling F., Baer M., Hormila P., et al. (1995). Tolerability and kinetics of a solvent-detergent-treated intravenous immunoglobulin preparation in hypogammaglobulinaemia patients. *VoxSang*, 69(2):91-94.
- Eibl M. M., Cairns L., Rosen F. S. (1984). Safety and efficacy of a monomeric, functionally intact intravenous IgG preparation in patients with primary immunodeficiency syndromes. *Clin Immunol Immunopathol*, 31(1):151-160.

- Eijkhout H. W., van den Broek P. J., & van der Meer J.W. (2003). Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med*, 61(6):213-217.
- Eijkhout H. W., van Der Meer J. W., Kallenberg C. G., et al. (2001). The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med*, 135(3): 165-174.
- El-Helou et al., (2018). The German PID-NET registry. Posterpräsentation ESID Kongress 2018 in Lissabon.
- Elkaim E., Neven B., Bruneau J., et al. (2016). Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase 5 syndrome 2: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 138(1):210-218.e9.
- El-Shanawany T.M., Williams P.E., Jolles S. (2007). Response of refractory immune thrombocytopenic purpura in a patient with common variable immunodeficiency to treatment with rituximab. *J Clin Pathol*. 2007 Jun;60(6):715-6.
- Espanol T., Catala M., Hernandez M., et al. (1996). Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. *Clin Immunol Immunopathol*, 80:333-335.
- Espanol T., Prevot J., Drabwell J., et al. (2014). Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and views on treatment. *Patient Prefer Adherence*, 2;8:621-9.
- Etscheid M., Breitner-Ruddock S., Gross S., et al. (2012). Identification of kallikrein and FXIa as impurities in therapeutic immunoglobulins: implications for the safety and control of intravenous blood products. *Vox Sang*. 102(1):40-6.
- European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care. Human normal immunoglobulin for intravenous administration. 6th ed. European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, Strasbourg, France (2008). Ph. Eur. 01/2008:0918
- Fakhouri F., Robino C, Lemaire M., et al. (2001). Granulomatous Renal Disease in a Patient With Common Variable Immunodeficiency. *Am J Kidney Dis*. 38(2):E7.
- Fan L.C., Lu H.W., Wei P., et al. (2015). Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis*, 27;15:160.
- Farcet M.R., Planitzer C.B., Stein O., et al. (2010). Hepatitis A virus antibodies in immunoglobulin preparations. *J Allergy Clin Immunol*, 125:198-202.
- Farmand S., Baumann U., von Bernuth H., et al. (2011). [Interdisciplinary AWMF Guideline for the Diagnostics of Primary Immunodeficiency]. *Klin Padiatr*, 223(6):378-385.
- Farmand S, Sundin M. (2015). Hyper-IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnostics and clinical care. *Curr Opin Hematol*, 22(1):12-22.
- Farmand S., Baumann U., von Bernuth H. et al. (2017) S2k Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefektes“. AWMF-Register Nr.: 112-001
- Fasth A., Nystrom J. (2008). Quality of life and health-care resource utilization among children with primary immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous human immunoglobulin. *J Clin Immunol*, 28(4):370-378.
- Ferrari S., Giliani S., Insalaco A., et al. (2001). Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 98: 12614- 12619.
- Ferrari S., Lougaris V., Caraffi S., et al. (2007). Mutations of the Ig-beta gene cause agammaglobulinemia in man. *J. Exp. Med*. 204:2047-2051.
- Ferreira A., Garcia Rodriguez M.C., Lopez-Trascasa M., et al. (1988). Anti-IgA antibodies in selective IgA deficiency and in primary immunodeficient patients treated with gamma-globulin. *Clin Immunol Immunopathol*, 47(2):199-207.
- Ferreira A., Garcia Rodriguez M.C., Fontan G. (1989). Follow-up of anti-IgA antibodies in primary immunodeficient

patients treated with gamma-globulin. *VoxSang*, 56(4):218-22.

Feuille E.J., Anooshiravani N., Sullivan K.E., et al. (2018). Autoimmune Cytopenias and Associated Conditions in CVID: a Report From the USIDNET Registry. *J Clin Immunol*. 38(1):28-34.

Fischer A., Provot J., Jais J.P., Alcais A., Mahlaoui N.; members of the CEREDIH French PID study group. (2017). Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.*, 140(5):1388-1393.

Fliegauf M., Bryant V.L., Frede N., et al. (2015). Haploinsufficiency of the NF- κ B Subunit p50 in Common Variable Immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 97(3):389-403.

Franxman T.J., Howe L.E., Baker J.R.Jr. (2014). Infliximab for Treatment of Granulomatous Disease in Patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 34:820-827.

Gamez-Diaz L, August D., Stepensky P., et al. (2016). The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 137:223-30.

Garbett N. D., Currie D. C, Cole P. J. (1989). Comparison of the clinical efficacy and safety of an intramuscular and an intravenous immunoglobulin preparation for replacement therapy in idiopathic adult onset panhypogammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol*, 76(1):1-7.

Gardes P., Forveille M., Alyanakian M.A., et al. (2012). Human MSH6 deficiency is associated with impaired antibody maturation. *J Immunol*. 188(4):2023-9.

Gardulf A., Hammarstrom L, Smith C. I. (1991). Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet*, 338(8760):162-166.

Gardulf A., Andersen V., Bjorkander J., et al. (1995). Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*, 345(8946):365-369.

Gardulf A., Bjorvell H., Andersen V., et al. (1995). Lifelong treatment with gammaglobulin for primary antibody deficiencies: the patients' experiences of subcutaneous self-infusions and home therapy. *J Adv Nurs*, 21(5):917-927.

Gardulf A., Nicolay U., Math D., et al. (2004). Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol*, 114(4):936-942.

Gardulf A., Nicolay U., Asensio O., et al. (2006). Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies-a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol*, 26(2):177-185.

Gardulf A. (2007). Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs*, 21 (2): 105-116.

Gardulf A., Borte M., Ochs H. D., et al. (2008). Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clin Immunol*, 126(1):81-88.

Gardulf A., Abolhassani H., Gustafson R., et al. (2018). Predictive markers for humoral influenza vaccine response in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr 17. pii: S0091-6749(18)30560-8. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.052.

Gathmann B., Binder N., Ehl S., et al. (2012). The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: Update 2011. *Clin Exp Immunol*, 167(3):479-491.

Gathmann B., Goldacker S., Klima M., et al (2013). The German national registry for primary immunodeficiencies (PID). *Clin Exp Immunol* 2013, 173(2):372-380.

Gathmann B., Mahlaoui N., Ceredih, et al (2014). Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 134(1):116-126.

Gelfand E. W., Hanna K. (2006). Safety and tolerability of increased rate of infusion of intravenous immunoglobulin G,

- 10% in antibody-deficient patients. *J Clin Immunol*, 26(3):284-290.
- Gislason D., Hanson L. A., Kjellman H., et al. (1978). Intravenous gamma-globulin infusions in patients with hypogammaglobulinemia: prevention of adverse reactions with corticosteroids. [Case Reports Clinical Trial]. *VoxSang*, 34(3):143-148.
- Gobert D., Busse J.B., Cunningham-Rundles C, et al. (2011). Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol*, 155(4): 498-508.
- Gobin K., Hintermeyer M., Boisson B., et al. (2017). IRAK4 Deficiency in a Patient with Recurrent Pneumococcal Infections: Case Report and Review of the Literature. *Front Pediatr*. 28; 5:83.
- Goldacker S., Draeger R., Warnatz K., et al. (2007). Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol*. 124(3):294-303.
- Goldacker S., Witte T., Huzly D., et al. (2015). Analysis of specific IgG titers against tick-borne encephalitis in patients with primary antibody deficiency under immunoglobulin Substitution therapy: impact of plasma donor origin. *Front Immunol*, 5:675
- Goldman F. D., Gurel Z., Al-Zubeidi D., et al (2012). Congenital pancytopenia and absence of B lymphocytes in a neonate with a mutation in the Ikaros gene. *Pediat Blood Cancer*, 58:591-597.
- Goldstein M.F., Goldstein A.L, Dunskey E.H. et al. (2006). Selective IgM immunodeficiency: retrospective analysis of 36 adult patients with review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 97(6):717-30.
- Grimbacher B., Hutloff A., Schlesier M., et al. (2003). Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nature Immun.* 4:261-268.
- Grimbacher B, Party ERW (2014). The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. *Clin Exp Immunol*, 178 Suppl 1:18-20.
- Guidelines for Immunoglobulin Use*. 2nd ed. UK: Department of Health (2011). Available from: http://www.ivig.nhs.uk/documents/dh_129666.pdf
- Gustafson R., Gardulf A., Granert C, et al. (1997). Prophylactic therapy for selective IgA deficiency. *Lancet*, 350(9081):865.
- Gustafson R., Gardulf A., Hansen S., et al. (2008). Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol*, 152(2):274-279.
- Hagan J. B., Fasano M. B., Spector S., et al. (2010). Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 30(5):734-745.
- Hanitsch LG., Löbel M., Mieves J.F., et al. (2016). Cellular and humoral influenza-specific immune response upon vaccination in patients with common variable immunodeficiency and unclassified antibody deficiency. *Vaccine*. 2016 May 5;34(21):2417-2423.
- Hasegawa M., Sakai F., Okabayashi A., et al. (2017). Intravenous Immunoglobulin Monotherapy for Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency. *Intern Med*, 56:2899-2902.
- Hatab A.Z. & Balas Z.K. (2005). Caseating granulomatous disease in common variable immunodeficiency treated with infliximab. *J Allergy Clin Immunol*, 116:1161-62.
- Haveman L.M., Scherrenburg J., Maarschalk-Ellerbroek L.J., et al. (2010). T-cell response to viral antigens in adults and children with common variable immunodeficiency and specific antibody deficiency. *Gin Exp Immunol*. 161(1):108-17.
- Hernandez-Trujillo H.S., Chapel H., Lo Re V 3rd, et al. (2012). Comparison of American and European practices in the management of patients with primary immunodeficiencies. *Gin Exp Immunol*, 169(1):57-69.
- Hodkinson J.P., Lucas M., Lee M., et al. (2015). Therapeutic immunoglobulin should be dosed by clinical outcome rather

than by body weight in obese patients. *Gin Exp Immunol.* 181(1):179-87.

Hoffmann F., Grimbacher B., Thiel J., et al. (2010). Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. *Eur J Med Res*, 15(6):238-245.

Högy B., Keinecke H. O., Borte M. (2005). Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ*, 6(1):24-29.

Hörn J., Thon V., Bartonkova D., et al. (2007). Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Gin Immunol*, 122(2):156-162.

Howard V., Greene J.M., Pahwa S., et al. (2006). The health Status and quality of life of adults with X-linked agammaglobulinemia. *Gin Immunol.* 118(2-3):201-8.

Hurst J.R., Verma N., Löwe D., et al. (2017). Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Gin Immunol Pract*, 5:938-45.

Imai K., Slupphaug G., Lee W.I., et al. (2003). Human uracil-DNA glycosylase deficiency associated with profoundly impaired immunoglobulin class-switch recombination. *Nat. Immunol*, 4:1023- 1028.

Imbach P., Perret B. A., Babington R., et al. (1991). Safety of intravenous immunoglobulin preparations: a prospective multicenter study to exclude the risk of non-A, non-B hepatitis. *VoxSang*, 61(4):240-243.

Janssen W.J., Bloem A.C., Vellekoop P., et al. (2014). Measurement of pneumococcal polysaccharide vaccine responses for immunodeficiency diagnostics: combined IgG responses compared to serotype specific IgG responses. *J Gin Immunol.* 34(1):3-6.

Janssen L.M.A., Bassett P., Macken T., et al. (2018). Mild Hypogammaglobulinemia Can Be a Serious Condition. *Front Immunol.* 15:9:2384. doi: 10.3389/fimmu.2018.02384.

Jansen, E. J. R., Timal, S., Ryan, M., et al. (2016). ATP6AP1 deficiency causes an immunodeficiency with hepatopathy, cognitive impairment and abnormal protein glycosylation. *Nature Commun*, 7: 11600.

Jain A, Ma CA, Liu S, Brown M, Cohen J, Strober W. (2001). Specific missense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohydrotic ectodermal dysplasia. *Nat Immunol*, 2(3):223-8.

Jiang F., Torgerson T.R., Ayars A.G. (2016). Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiency disease. *Allergy Asthma Gin Immunol.* 11:27.

Jolles S., Bernatowska E., de Gracia J., et al. (2011). Efficacy and safety of Hizentra ((R)) in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Gin Immunol*, 141(1):90-102.

Jolles S., Carne E., Brouns M., et al. (2017). FDG PET-CT imaging of therapeutic response in granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Gin Exp Immunol*, 187:138-145.

Jolles S., Chapel H., Litzman J. (2016). When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach. *Gin Exp Immunol*, 188:333-341.

Jones G.L, Vogt K.S., Chambers D., et al. (2018). What Is the Burden of Immunoglobulin Replacement Therapy in Adult Patients With Primary Immunodeficiencies? A Systematic Review. *Front Immunol.* 2;9:1308.

Joshi, A. Y., Iyer, V. N., Hagan, J. B., et al. (2009). Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Mayo Gin Proc*, S4(1):16-22. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60802-1

Kallenberg C. G. (2007). A 10% ready-to-use intravenous human immunoglobulin offers potential economic advantages over a lyophilized product in the treatment of primary immunodeficiency. *Gin Exp Immunol*, 150(3):437-

441.

Kearns S., Kristofek L., Bolgar W., et al. (2017). Clinical Profile, Dosing, and Quality-of-Life Outcomes in Primary Immune Deficiency Patients Treated at Home with Immunoglobulin G: Data from the IDEaL Patient Registry. *J Manag Care Spec Pharm*. 23(4):400-406.

Keller M.D., Pandey R., Li D., et al. (2016). Mutation in IRF2BP2 is responsible for a familial form of common variable immunodeficiency disorder. *J Allergy Clin Immunol*. 138(2):544-550.

Kim J.J., Thrasher A.J., Jones A.M., et al. (2007). Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in children with immune deficiency. *Br J Haematol*. 138(1):94-6.

Khan S., Grimbacher B., Boecking C., et al. (2011). Serum trough IgG level and annual intravenous immunoglobulin dose are not related to body size in patients on regular replacement therapy. *Drug Metab Lett*, 5(2):132-6.

Knutsen A.P., Leiva L.E., Caruthers C., Rodrigues J., Sorensen R.U. et al. 2015). Streptococcus pneumoniae antibody titres in patients with primary antibody deficiency receiving intravenous immunoglobulin (IVIG) compared to subcutaneous immunoglobulin (SCIG). *Clin Exp Immunol*, 182(1):51-6.

Kohler P.F., Cook R.D., Brown W.R., et al. (1982). Common variable hypogammaglobulinemia with T-cell nodular lymphoid interstitial pneumonitis and B-cell nodular lymphoid hyperplasia: different lymphocyte populations with a similar response to prednisone therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 70:299.

Korthauer U., Graf D., Mages H.W., et al. (1993). Defective expression of T-cell CD40 ligand causes X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 361: 539-541.

Kotlarz D., Zietara N., Uzel G., et al. (2013). Loss-of-function mutations in the IL-21 receptor gene cause a primary immunodeficiency syndrome. *J Exp Med* 210: 433-443.

Kracker S., Di Virgilio M., Schwartzentruber J., et al. 2015). An inherited immunoglobulin class-switch recombination deficiency associated with a defect in the INO80 chromatin remodeling complex. *J Allergy Clin Immunol*. 135(4):998-1007.

Kreuz W., Erdos M., Rossi P., et al. (2010). A multi-centre study of efficacy and safety of Intratect(R), a novel intravenous immunoglobulin preparation. *Clin Exp Immunol*, 161(3):512-517.

Kriván G., Königs Ch., Bernatowska E., et al. 2015). An open, prospective trial investigating the pharmacokinetics and safety, and the tolerability of escalating infusion rates of a 10% human normal immunoglobulin for intravenous infusion (IVIg), BT090, inpatients with primary immunodeficiency disease. *VoxSang*, 109(3):248-56.

Kriván G., Chernyshova L., Kostyuchenko L., et al. (2017). A Multicentre Study on the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of IqYmune®, a Highly Purified 10% Liquid Intravenous Immunoglobulin, in Patients with Primary Immune Deficiency. *J Clin Immunol*, 37(6):539-547.

Kuburovic N.B., Pasic S., Susic G., et al. (2014). Health-related quality of life, anxiety, and depressive Symptoms in children with primary immunodeficiencies. *Patient Prefer Adherence*. 8:323-30.

Kuehn, H. S., Ouyang W., Lo, B., et al. (2014). Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science*, 345: 1623-1627.

Kuehn, H. S., Boisson, B., Cunningham-Rundles, C., et al (2016). Loss of B cells in patients with heterozygous mutations in IKAROS. *New Eng J Med*, 374:1032-1043.

Lambert M.P. & Gernsheimer T.B. (2017). Clinical Updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*, 129:2829-2835.

Landersdorfer C.B., Bexon M., Edelman J., et al. (2013). Pharmacokinetic modeling and Simulation of biweekly subcutaneous immunoglobulin dosing in primary immunodeficiency. *Postgrad Med*. 125(6):53-61.

Lear S., Eren E., Findlow J., et al. (2006). Meningococcal meningitis in two patients with primary antibody deficiency treated with replacement intravenous immunoglobulin. *J Clin Pathol*, 59(11): 1191-3.

Lederman H.D. & Winkelstein J.A. (1985). X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*, 64: 145-156.

- Lee A.L., Hill C.J., Cecins N., et al. (2014). The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis - a randomized controlled trial. *Resp Res*, 15: 44.
- Lee A.L., Hill C.J., McDonald C.F., et al. (2016). Pulmonary rehabilitation in individuals with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*, 774-782.e1.
- Lee S., Kim H.W., Kim K.H. (2016). Antibodies against Hepatitis A and Hepatitis B Virus in Intravenous Immunoglobulin Products. *J Korean Med Sci*, 31:1937-1942.
- Leickly F.E., Buckley R.H. (1987). Successful treatment of autoimmune hemolytic anemia in common variable immunodeficiency with high-dose intravenous gamma globulin. *Am J Med*. 82(1):159-62.
- Lejtenyi D. & Mazer B. (2008). Consistency of protective antibody levels across lots of intravenous immunoglobulin preparations. *J Allergy Clin Immunol*. 121(1):254-5.
- Leung D.Y., Ambrosino D.M., Arbeit R.D., et al. (1988). Impaired antibody responses in the hyperimmunoglobulin E syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 81(6):1082-7.
- Levy J., Espanol-Boren T., Thomas C, et al. (1997). Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr*, 131:47-54.
- Liese J. G., Wintergerst U., Tympner K. D., et al. (1992). High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child*, 146(3):335-339.
- Lin J.H., Liebhaber M., Roberts R.L, et al. (2006). Etanercept treatment of cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 117(4):878-82.
- Loebinger M.R., Wells A.U., Hansell D.M., et al. (2009). Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Resp J*, 34:843-849.
- Lo B., Zhang K., Lu W., et al. 2015). AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*. 24;349(6246):436-40.
- Longhurst HJ., O'Grady C, Evans G., et al. (2002). Anti-D immunoglobulin treatment for thrombocytopenia associated with primary antibody deficiency. *J Clin Pathol*. 55(1):64-6.
- Lopez-Herrera G., Tampella G., Pan-Hammarström Q., et al. 2012). Deleterious Mutations in LRBA Are Associated with a Syndrome of Immune Deficiency and Autoimmunity. *Am J Hum Gen* 90, 986-1001.
- Lucas C.L., Kuehn H.S., Zhao F., et al. (2014a). Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*, 15:88-97.
- Lucas C.L., Zhang Y., Venida A., et al. (2014). Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med*. 211(13):2537-47.
- Лукас М., Лі М., Лортан Дж. та ін. (2010). Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol*, 125(6):1354-1360.
- Maccari M.E., Abolhassani H., Aghamohammadi A., et al. (2018). Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome Registry. *Front Immunol*, 16;9:543.
- Maffucci P., Fillion C.A., Boisson B., et al. (2016). Genetic Diagnosis Using Whole Exome Sequencing in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2016, 7:220.
- Maglione P.J., Ko H.M., Beasley M.B., et al. (2014). Tertiary lymphoid neogenesis is a component of pulmonary lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*; 133: 535-542.
- [Maglione P.J.](#), [Overbey J.R.](#), [Cunningham-Rundles C.](#) (2015). Progression of Common Variable Immunodeficiency Interstitial Lung Disease Accompanies Distinct Pulmonary and Laboratory Findings. [J Allergy Clin Immunol Pract.](#) 3(6):941-50.

- Mahévas M., Le Page L., Salle V., et al. (2006). Efficiency of rituximab in the treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura associated with common variable immunodeficiency. *Am J Hematol.* 2006 Aug;81(8):645-6.
- Malbran A., Juri M.C., Fernandez Romero D.S. (2010). Common variable immunodeficiency and granulomatosis treated with infliximab. *Gin Immunol*, 134(3):359-60.
- Martin C, Burgel P.R., Lepage P., et al. 2015). Host-microbe interactions in distal airways: relevance to chronic airway disease. *Europ Respir Rev*, 135:78-91.
- Matamoros N., De Gracia J., Hernandez F., et al. (2005). A prospective controlled crossover trial of a new presentation (10% vs. 5%) of a heat-treated intravenous immunoglobulin. *Int Immunopharmacol*, 5(3):619-626.
- Matsubara M., Koizumi T., Wakamatsu T., et al. (2008). Lymphoid Interstitial Pneumonia Associated with Common Variable Immunoglobulin Deficiency. *Inter Med*, 47:763-767.
- Matzendorff A., Meyer O., Ostermann H., et al. (2018). Immunthrombozytopenie – aktuelle Diagnostik und Therapie: Empfehlungen einer gemeinsamen Arbeitsgruppe der DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH und DGTI. *Oncol Res Treat.* 41(suppl 2):5-36.
- McKelvie B., Top K., McCusker C, et al (2014). Fatal pneumococcal meningitis in a 7-year-old gitl with interleukin-1 receptor activated kinase deficiency (IARK-4) despite prophylactic antibiotic and IgG responses to Streptococcus pneumoniae vaccines. *J Clin Immunol.* 34(3):267-71.
- Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, et al. (2002). Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol*, 130:495-500.
- Memmedova L, Azarsiz E., Edeer Karaca N. et al. (2013). Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency in transient hypogammaglobulinemia of infancy? *Pediatr Rep.* 2013 Sep 17;5(3):e14.
- Michel M., Chanet V., Galeier L, et al. (2004). Autoimmune Thrombocytopenic Purpura and Common Variable Immunodeficiency. *Medicine (Baltimore)*, 83: 254-63.
- Michos A., Raptaki M., Tantou S., et al. (2014). Primary immunodeficiency diseases: a 30-year patient registry from the referral center for primary immunodeficiencies in Greece. *J Clin Immunol*, 34(7):836-843.
- Mielke O., Fontana S., Goranova-Marinova V., et al. (2017). Hemolysis related to intravenous immunoglobulins is dependent on the presence of anti-blood group A and B antibodies and individual susceptibility. *Transfusion*, 57(11):2629-2638.
- Militio C, Pulvirenti F., Serra G., et al. 2015). Lung Magnetic Resonance Imaging with Diffusion Weighted Imaging Provides Regional Structural as well as Functional Information Without Radiation Exposure in Primary Antibody Deficiencies. *J Clin Immunol* (2015) 35:491-500.
- Minegishi Y., Coustan-Smith E., Wang Y.H., et al (1998). Mutations in the human Iambda5/14.1 gene result in B cell deficiency and agammaglobulinemia. *J Exp Med*, 87(1):71-7.
- Minegishi Y., Coustan-Smith E., Rapalus L, et al (1999). Mutations in Igalpha (CD79a) result in a complete block in B-cell development. *J Clin Invest*, 104(8):1115-21.
- Minegishi Y., Rohrer J., Coustan-Smith E., et al (1999). An essential role for BLNK in human B cell development. *Science*, 286(5446): 1954-7.
- Mitra A., Pollock B., Gooi J., et al. (2005). Cutaneous granulomas associated with primary immunodeficiency disorders. *Br J of Dermatology*, 153, pp194-199.
- Moctezuma S.I., Panizo CM., Landecho M.F. (2017). Common variable immunodeficiency-associated granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease successfully treated with a combination regimen of rituximab and azathioprine. *Med Clin (Bare)*, 11;149(7):312-313.
- Nicolay U., Kiessling P., Berger M., et al. (2006). Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin*

Immunol, 26(1):65-72.

Niebur H.B., Duff CM., Shear G.F., et al. (2015). Efficacy and tolerability of 16% subcutaneous immunoglobulin compared with 20% subcutaneous immunoglobulin in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol*, 181(3):441-50.

Niehues T., Bogdan C., Hecht J., et al. (2017). Impfen bei Immundefizienz : Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen(I) Grundlagenpapier. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 60(6):674-684. doi: 10.1007/s00103-017-2555-4.

Nobre FA., Gonzalez LG., Simão R.M. (2014). Antibody levels to tetanus, diphtheria, measles and varicella in patients with primary immunodeficiency undergoing intravenous immunoglobulin therapy: a prospective study. *BMC Immunol*. 15:26.

Nolte M. T., Pirofsky B., Gerritz G. A., et al. (1979). Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol*, 36(2):237-243.

Ochs H. D., Buckley R. H., Pirofsky B., et al. (1980). Safety and patient acceptability of intravenous immune globulin in 10% maitose. *Lancet*, 2(8205): 1158-1159.

Ochs H. D., Fischer S. H., Wedgwood R. J., et al. (1984). Comparison of high-dose and low-dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiency diseases. *Am J Med*, 76(3A):78-82.

Ochs H. D., Gupta S., Kiessling P., et al. (2006). Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol*, 26(3):265-273.

Ochs H. D., & Pinciaro P. J. (2004). Octagam 5%, an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in subjects with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol*, 24(3):309-314.

Okano T., Imai K., Tsujita Y., et al. (2018). Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase 5 syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol*. pii: S0091-6749(18)30707-3.

Oksenhendler E., Gerard L., Fieschi, C, et al. (2008). Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Clin Infect Dis*, 46(10):1547-1554.

Olbrich P., Lorenz M., Cura Daball P., et al. (2016). Activated PI3K5 syndrome type 2: Two patients, a novel mutation, and review of the literature. *Pediatr Allergy Immunol*. 27(6):640-4.

Olinder-Nielsen A. M., Granert C, Forsberg P., et al. (2007). Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up. *Scand J Infect Dis*, 39(1):44-50.

Ombrello M.J., Remmers E.F., Sun G., et al. 2012). Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med*. 366(4):330-8.

Orange J. S., Grossman W. J., Navickis R. J., et al. (2010). Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol*, 137(1):21-30.

Orange J.S., Ballow M., Stiehm E.R., et al. 2012). Use und Interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a workinggroup report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 130(3 Suppl): S1-24.

Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T., et al. (2010). British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 65 Suppl 1: i1-58.

Pasquet M., Pellier I., Aladjidi N., et al. (2017). A cohort of French pediatric patients with primary immunodeficiencies: are patient preferences regarding replacement immunotherapy fulfilled in real-life conditions? *Patient Prefer Adherence*. 11:1171-1180.

Pathria M., Urbine D., Zumberg M.S., et al. (2016). Management of granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in a patient with common variable immune deficiency. *BMJ Case Rep*. 22:2016.

- Pedersen G., Halstensen A., Sjursen H., et al. (2011). Pandemic influenza vaccination elicits influenza-specific CD4⁺Th1-cell responses in hypogammaglobulinaemic patients: fourcase reports. *Scand J Immunol.* 74(2):210-8.
- Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F., et al. (2017). Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J. Allergy Clin Immunol*, 139:S1-46.
- Perez E., Bonilla F.A., Orange J.S., Ballow M. (2017). Specific Antibody Deficiency: Controversies in Diagnosis and Management. *Front. Immunol.* 8:586
- Physiotherapeuten/, D. V. f. r. P.-Z. d., e.V., K. Z., & Kompetenzzentrum Wissenschaft, F., Aus-, Fort- und Weiterbildung. (2011). Physiotherapeutische Methoden bei der Behandlung von Patienten und Patientinnen mit Cystischer Fibröse, Bronchiektasie oder Sinusitiden. (die Arbeit kann bei dem ZVK e.V. angefordert werden)
- Picard C, von Bernuth H., Ghandil P., et al (2010). Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 89(6):403-25.
- Picard C, Casanova J.L, Puel A. (2011). Infectious Diseases in Patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or IkBa Deficiency. *Clinical Microbiology Rev*, 24(3):490-497.
- Picard C, Bobby Gaspar H., Al-Herz W., et al. (2018). International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Gin Immunol.* 38(1):96-128.
- Pirofsky B. (1987). Clinical use of a new pH4.25 intravenous immunoglobulin preparation (gamimune-N). *V Infect*, 15 Suppl 1:29-37.
- Plebani A., Fischer M.B., Meini A., et al. (1997). T cell activity and cytokine production in X-linked agammaglobulinemia: implications for vaccination strategies. *Int Aren Allergy Immunol*, 114(1):90-3.
- Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J., et al. (2017). European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchieetasis. *Eur Respir J*, 50: 1700629.
- Pruzanski W., Sussman G., Dorian W., et al. (1996). Relationship of the dose of intravenous gammaglobulin to the prevention of infections in adults with common variable immunodeficiency. *Inflammation*, 20(4):353-359.
- Pujol R.M., Nadal C, Taberner R., et al. (1999). Cutaneous Granulomatous Lesions in Common Variable Immunodeficiency: Complete Resolution after Intravenous Immunoglobulins. *Dermatology* 199;198:156-158.
- Pulvirenti F., Pecoraro A., Cenetto F., et al. (2018). Gastric Cancer Is the Leading Cause of Death in Italian Adult Patients With Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol.* 9:2546.
- Quartier P., Bustamante J., Sanal O., et al. (2004). Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Gin Immunol*, 110(1):22-29.
- Quartier P., Debre M., De Blic J., et al. (1999). Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr*, 134(5):589-596.
- Quinti I., Soresina A., Spadaro G., et al. (2007). Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Gin Immunol*, 27(3):308-316.
- Quinti I., Soresina A., Agostini C, et al. (2008). Prospective study on CVID patients with adverse reactions to intravenous or subcutaneous IgG administration. *J Gin Immunol*, 28(3):263-267.
- Quinti I., Soresina A., Guerra A., et al. (2011). Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J Gin Immunol*, 31(3):315-322.
- Quinti I., Pulvirenti F., Milito C, et al. 2015). Hemolysis in patients with antibody deficiencies on immunoglobulin replacement treatment. *Transfusion*, 55(5):1067-74.
- Quinti I., Pulvirenti F., Giannantoni P., et al. (2016). Development and Initial Validation of a Questionnaire to Measure

Health-Related Quality of Life of Adults with Common Variable Immune Deficiency: The CVID_QoL Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 4(6):1169-1179.

Rachid R. & Bonilla F.A. (2012). The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*, 129(3):628-34.

Rae W., Ramakrishnan K.A., Gao Y., et al. (2016). Precision treatment with sirolimus in a case of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome. *Clinical Immunology* 171 (2016) 38-40.

Rao N., Mackinnon A.C., Routes J.M. (2015). Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease: a spectrum of pulmonary histopathologic lesions in common variable immunodeficiency - histologic and immunohistochemical analyses of 16 cases. *Hum Pathol*, 46: 1306-1314.

Rao V.K., Webster S., Dalm V.A.S.H., et al. Effective "activated PI3K5 syndrome"-targeted therapy with the PI3K5 inhibitor leniolisib. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2307-2316.

Razvi S., Schneider L, Jonas M. M., et al. (2001). Outcome of intravenous immunoglobulin-transmitted hepatitis C virus infection in primary immunodeficiency. *Clin Immunol*, 101(3):284-288.

Rensing-Ehl A., Warnatz K., Fuchs S., et al. (2010). Clinical and immunological overlap between autoimmune lymphoproliferative syndrome and common variable immunodeficiency. *Clin. Immunol.* 137:357-365.

Resnick E.S., Moshier E.L., godbold J.H., Cunningham-Rundles C. (2012). Morbidity and mortality in common variable immunodeficiency over 4 decades. *Blood*, 119:1650-7.

Revy P., Muto T., Levy Y., et al. (2000). Цитидиндезаміназа, індукована активацією, (ЦІД) викликає аутосомно-рецесивну форму синдрому Гіпер-IgM (HIGM2). *Cell*. 102: 565-575.

Rezaei N., Aghamohammadi A., Siadat S.D., et al. (2007). Serum bactericidal antibody response to serogroup C polysaccharide meningococcal vaccination in children with primary antibody deficiencies. *Vaccine*. 25(29):5308-14.

Rezaei N., Aghamohammadi A., Read R.C. (2008). Response to polysaccharide vaccination amongst pediatric patients with common variable immunodeficiency correlates with clinical disease. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 7(4):231-4.

Rezaei N., Siadat S.D., Aghamohammadi A., et al. (2010). Serum bactericidal antibody response 1 year after meningococcal polysaccharide vaccination of patients with common variable immunodeficiency. *Clin Vaccine Immunol*, 17(4):524-8.

Rider N.L., Boisson B., Jyonouchi S., et al. (2015). Novel TTC37 Mutations in a Patient with Immunodeficiency without Diarrhea: Extending the Phenotype of Trichohepatoenteric Syndrome. *Front Pediatr*. 3:2.

Rider N.L., Kutac C, Hajjar J., et al. (2017). Health-Related Quality of Life in Adult Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders and Impact of Treatment. *J Clin Immunol*, 37(5):461-475.

Roberton D. M., & Hosking C. S. (1988). Use of methylprednisolone as prophylaxis for immediate adverse infusion reactions in hypogammaglobulinaemic patients receiving intravenous immunoglobulin: a controlled trial. *Aust Paediatr J*, 24(3):174-177.

Roifman C. M., Lederman H. M., Lavi S., et al. (1985). Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease. *Am J Med*, 79(2): 171-174.

Roifman C. M., Levison H., & Gelfand E. W. (1987). High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet*, 1(8541):1075-1077.

Roifman C. M., Schroeder H., Berger M., et al. (2003). Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. *Int Immunopharmacol*, 3(9):1325-1333.

Rojavin M.A., Hübsch A., Lawo J.P. (2016). Quantitative Evidence of Wear-Off Effect at the End of the Intravenous IgG (IVIg) Dosing Cycle in Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 36(3):210-9.

Roord J.J., van der Meer J.W.M., Kuis W., et al. (1982). Home treatment in patients with antibody deficiency by slow

subcutaneous infusion of gammaglobulin. *Lancet*, I (1982), pp. 689-690.

Rubin LG., Levin M.J., Ljungman P., et al. (2014). 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*, 58(3):e44-100.

Ruuskanen O., Nurkka A., Helminen M., et al. (2012). Specific antibody deficiency in children with recurrent respiratory infections: a controlled study with follow-up. *Clin Exp Immunol*. 172: 238-244.

Sadat M.A., Moir S., Chun T.W., et al. (2014). Glycosylation, hypogammaglobulinemia, and resistance to viral infections. *NEJM*. 370(17):1615-1625.

Salzer E., Santos-Valente E., Klaver S., et al. (2013). B-cell deficiency and severe autoimmunity caused by deficiency of protein kinase C δ . *Blood*, 121(16):3112-6.

Salzer E., Kansu A., Sie H., et al. (2014). Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 133:1651-1659.

Sanal O., Ersoy F., Yel L., et al. (1999). Impaired IgG antibody production to pneumococcal polysaccharides in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol*. 19(5):326-34.

Sarmiento J.D., Villada F., Orrego J.C., et al. (2016). Adverse events following immunization in patients with primary immunodeficiencies. *Vaccine*. 34(13):1611-1616.

Saulsbury FT., Bringelsen K.A. (1991). Danazol therapy for chronic immune-mediated thrombocytopenic purpura in a patient with common variable immunodeficiency. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 13(3):326-9.

Sawada A., Takihara Y., Kim J.Y., et al. (2003). A congenital mutation of the novel gene LRRC8 causes agammaglobulinemia in humans. *J Clin Invest*, 112:1707-1713.

Scheuerlein P., Pietsch L., Camacho-Ordóñez N., et al. (2018). [Is It Safe to Switch From Intravenous Immunoglobulin to Subcutaneous Immunoglobulin in Patients With Common Variable Immunodeficiency and Autoimmune Thrombocytopenia?](#) *Front Immunol*. 19;9:1656

Schiff R. I., Rudd C., Johnson R., et al. (1984). Use of a new chemically modified intravenous IgG preparation in severe primary humoral immunodeficiency: clinical efficacy and attempts to individualize dosage. *Clin Immunol Immunopathol*, 31(1):13-23.

Schiff R. I., Williams L. W., Nelson R. P., et al. (1997). Multicenter crossover comparison of the safety and efficacy of Intraglobin-F with Gamimune-N, Sandoglobulin, and Gammagard in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol*, 17(1):21-28.

Schubert D., Bode C., Kenefeck R., et al. (2014). Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med*. 20(12):1410-1416.

Schussler E., Beasley M.B., Maglione P.J. (2016). Lung Disease in Primary Antibody Deficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 4(6):1039-1052.

Schwab C., Gabrysch A., Olbrich P., et al. (2018). Phenotype, penetrance, and treatment of 133 CTLA-4-insufficient individuals. *Am J Hum Genet*. 2018 May 4. pii: S0091-6749(18)30630-4. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.02.055.

Schwartz H.J., Hostoffer R.W., McFadden E.R. Jr, Berger M. (2006). The response to intravenous immunoglobulin replacement therapy in patients with asthma with specific antibody deficiency. *Allergy Asthma Proc*, 27(1):53-8.

Seidel M.G., Grohmann E., Sadeghi K., et al. (2010). Vaccination against tick-borne encephalitis virus tests specific IgG production ability in patients under immunoglobulin Substitution therapy. *Vaccine*. 28(40):6621-6.

Seidel M.G., Böhm K., Dogu F. (2018). Treatment of severe forms of LPS-responsive beige-like anchor protein deficiency with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 141(2):770-775.e1.

Serisier D.J., Martin M.L., McGuckin M.A., et al. (2013). Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*, 309(12):1260-7.

- Seve P., Bourdillon L., Sarrot-Reynauld F., et al. (2008). Autoimmune Hemolytic Anemia and Common Variable Immunodeficiency. *Medicine (Baltimore)*, 87:177-84.
- Shapiro R. (2013). Subcutaneous immunoglobulin (16 or 20%) therapy in obese patients with primary immunodeficiency: a retrospective analysis of administration by infusion pump or subcutaneous rapid push. *Gin Exp Immunol*, 173(2):365-71.
- Shearer W.T., Fleisher T.A., Buckley R.H., et al. (Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation). (2014). Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their dose contacts. *J Allergy Gin Immunol*, 133(4):961-6.
- Sheerin K.A. & Buckley R.H. (1991). Antibody responses to protein, polysaccharide, and phi X174 antigens in the hyperimmunoglobulinemia E (hyper-IgE) syndrome. *J Allergy Gin Immunol*. 1991 Apr;87(4):803-11.
- Skull S., & Kemp A. (1996). Treatment of hypogammaglobulinaemia with intravenous immunoglobulin, 1973-93. *Arch Dis Child*, 74(6):527-530.
- Slatter M.A., Engelhardt K.R., Burroughs L.M., et al. (2016). Hematopoietic stem cell transplantation for CTLA4 deficiency. *J Allergy Gin Immunol*. 138(2):615-619.el.
- Sleasman J. W., Duff C. M., Dunaway T., et al. (2010). Tolerability of a new 10% liquid immunoglobulin for intravenous use, Privigen, at different infusion rates. *J Gin Immunol*, 30(3):442-448.
- Smith K.J., Skelton H. (2001). Common variable immunodeficiency treated with a recombinant human IgG tumor necrosis factor-alpha receptor fusion protein. *BrJ Dermatol*, 144(3):597-600.
- Snow A.L., Xiao W., Stinson J.R., et al. (2012). Congenital B cell lymphocytosis explained by novel germline CARD11 mutations. *J Exp Med*. 209:2247-2261.
- Sobh A. & Bonilla F.A. (2016). Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Gin Immunol Pract*.4(6): 1066-1075.
- Sorensen R. U., Polmar S. H. (1984). Efficacy and safety of high-dose intravenous immune globulin therapy for antibody deficiency syndromes. *Am J Med*, 76(3A):83-90.
- Soresina A., Nacinovich R., Bomba M., et al. (2009). Italian Network for Primary Immunodeficiencies. The quality of life of children and adolescents with X-linked agammaglobulinemia. *J Gin Immunol*. 29(4):501-7.
- Spadaro G., Vultaggio A., Bosi A., et al. (2017). Rapid infusions of human normal immunoglobulin 50g/l are safe and well tolerated in immunodeficiencies and immune thrombocytopenia. *Int Immunopharmacol*. 44:38-42.
- Spickett G.P., Zhang J.G., Green T., Shrimankar J. (1996). Granulomatous disease in common variable immunodeficiency: effect on immunoglobulin replacement therapy and response to steroids and splenectomy. *J Clin Pathol*, 49:431-434.
- Squire J.R., Mollison P.L., Doll W.R.S., et al. (1969). Hypogammaglobulinaemia in the United Kingdom. Summary report of a Medical Research Council working-party. *Lancet* 163.
- Steele R. W., Augustine R. A., Steele R. W., et al. (1987). A comparison of native and modified intravenous immunoglobulin for the management of hypogammaglobulinemia. *Am J Med Sci*, 293(2):69-74.
- Steele C.L., Dore M., Ammann S., et al. (2016). X-linked Inhibitor of Apoptosis Complicated by Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) and Granulomatous Hepatitis. *J Clin Immunol*, 36:733-738.
- Stein M. R., Nelson R. P., Church J. A., et al. (2009). Safety and efficacy of Privigen, a novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use, in patients with primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*, 29(1):137-144.
- Stentzel S., Hagl B., Abel F., et al. (2017). Reduced Immunoglobulin (Ig) G Response to Staphylococcus aureus in STAT3 Hyper-IgE Syndrome. *Clin Infect Dis*, 1;64(9):1279-1282
- Ständige Impfkommission (2005). Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. *Epidemiologisches Bulletin*.

- Ständige Impfkommision: Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut (2017). *Epidemiologische Bulletin*, 34:333 – 380
- Stigant C, Sapir D., Sweet J., et al. (2002). A unique lesion in common variable immunodeficiency. *Clin Nephrol*. 57(1):74-9.
- Stubbs A, Bangs C, Shillitoe B et al. (2018). Bronchiectasis and deteriorating lung function in agammaglobulinaemia despite immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol*, 191(2):212-219.
- Suez D., Stein M., Gupta S., et al. (2016). Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a Novel Human Immune Globulin Subcutaneous, 20% in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in North America. *J Clin Immunol*, 36(7):700-12.
- Suri D., Bhattad S., Sharma A., et al. (2017). Serial Serum Immunoglobulin G (IgG) Trough Levels in Patients with X-Linked Agammaglobulinemia on Replacement Therapy with Intravenous Immunoglobulin: Its Correlation with Infections in Indian Children. *J Clin Immunol*, 37(3):311-318.
- Tabolli S, Giannantoni P, Pulvirenti F., et al. (2014). Longitudinal study on health-related quality of life in a cohort of 96 patients with common variable immune deficiencies. *Front Immunol*, 26;5:605.
- Tarzi M.D., Grigoriadou S., Carr S.B., et al. (2009). Clinical immunology review series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol*. 155(2): 147-55.
- Tashtoush B., Memarpour R., Ramirez J., et al. (2016). Granulomatous-Lymphocytic interstitial lung disease as the first manifestation of common variable immunodeficiency. *Clin Respir J*. 2018;12:337-343.
- Tcheurekdjian H., Martin J., Kobayashi R., et al. (2006). Intrafusion and postinfusion adverse events related to intravenous immunoglobulin therapy in immunodeficiency states. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Allergy Asthma Proc*, 27(6):532-536.
- Thatayatikom A., Thatayatikom S., White AJ. (2005). Infliximab treatment for severe granulomatous disease in common variable immunodeficiency: a case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:293-300.
- Thepot S., Malphettes M., Gardeur A., et al. (2010). Immunoglobulin dosage and switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary hypogammaglobulinemia: decreasing dosage does not alter serum IgG levels. *J Clin Immunol*, 30(4):602-606.
- Thickett K. M., Kumararatne D. S., Banerjee A. K., et al. (2002). Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. [Review]. *QJM*, 95(10):655-662.
- Thiel, J., Kimmig, L, Salzer, U., et al. 2012). Genetic CD21 deficiency is associated with hypogammaglobulinemia. *J. Allergy Clin. Immunol*. 129: 801-810, 2012.
- Titman P., Allwood Z., Gilmour C, et al. (2014). Quality of life in children with primary antibody deficiency. *J Clin Immunol*. 34(7):844-52.
- Touw C. M., van de Ven A. A., de Jong P. A., et al. (2010). Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. [Review]. *Pediatr Allergy Immunol*, 21(5):793-805.
- Trejo S. R., Hotta J. A., Lebing W., et al. (2003). Evaluation of virus and prion reduction in a new intravenous immunoglobulin manufacturing process. *VoxSang*, 84(3):176-187.
- Tsujita Y., Mitsui-Sekinaka K., Imai K., et al. (2016). Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase 5 syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 138(6):1672-1680.
- Ugazio A.G., Düse M., Re R. (1982). Subcutaneous infusion of gammaglobulins in management of agammaglobulinemia. *Lancet*, I (1982), p. 226.
- Vajdic CM., Mao L, van Leeuwen M.T., et al. (2010). Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of immunodeficiency? *Blood*, 116:1228-34.
- van Assen S., Holvast A., Telgt D.S., et al. (2010). Patients with humoral primary immunodeficiency do not develop

- protective anti-influenza antibody titers after vaccination with trivalent subunit influenza vaccine. *Clin Immunol*, 136(2):228-35.
- van der Meer J.W., Weening R.S., Schellekens P.T., et al. (1993). Colorectal cancer in patients with X-linked agammaglobulinemia. *Lancet*, 341:1439-40.
- van der Poorten D.K., McLeod D., Ahlenstiel G., et al. (2018). Gastric Cancer Screening in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2018 Sep 15. doi: 10.1007/s10875-018-0546-3. [Epub ahead of print]
- van Montfrans J. M., Hoepelman A. I. M., Otto S., et al. 2012). CD27 deficiency is associated with combined immunodeficiency and persistent symptomatic EBV viremia. *J Allergy Clin Immunol*, 129:787-793.
- van Zelm M. C., Reisli I., van der Burg M., et al. (2006). An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *New Eng J Med*, 354:1901-1912.
- van Zelm, M. C, Smet, J., Adams, B., et al. (2010). CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody deficiency. *J Clin. Invest*, 120:1265-1274.
- Vyas G.N. & Fudenberg H.H. (1969). Isoimmune anti-IgA causing anaphylactoid transfusion reactions. *N Engl J Med*. 8;280(19): 1073-4.
- Wakim M., Shah A., Arndt P.A., et al. (2004). Successful anti-CD20 monoclonal antibody treatment of severe autoimmune hemolytic anemia due to warm reactive IgM autoantibody in a child with common variable immunodeficiency. *Am J Hematol*. 76(2):152-5.
- Wang J. & Cunningham-Rundles C. (2005). Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmunity*, 25: 57-62.
- Wang H.Y., Ma CA., Zhao Y., et al. (2013). Antibody deficiency associated with an inherited autosomal dominant mutation in TWEAK. *Proc Natl Acad Sci US A*. 110(13):5127-32.
- Warnatz K., Salzer U., Rizzi M., et al. (2009). B-cell activating factor receptor deficiency is associated with an adult-onset antibody deficiency syndrome in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106(33):13945-50.
- Wasserman R.L, Melamed I., Kobrynski L, et al. (2011). Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a 10% Liquid Immune Globulin Preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) Administered Subcutaneously in Subjects with Primary Immunodeficiency Disease. *J Clin Immunol*, 31(3):323-331.
- Wasserman R.L, Melamed I., Stein M.R., et al. 2012). Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 130(4):951-7.
- Wasserman R.L., Melamed I., Stein M.R., et al. (2016a). Long-Term Tolerability, Safety, and Efficacy of Recombinant Human Hyaluronidase-Facilitated Subcutaneous Infusion of Human Immunoglobulin for Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 36(6):571-82.
- Wasserman R.L., Melamed I., Kobrynski L., et al. (2016b). Recombinant human hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary immunodeficiencies: long-term efficacy, safety and tolerability. *Immunotherapy*, 8(10):1175-86.
- Welch M.J. & Steihm E.R. (1983). Slow subcutaneous immunoglobulin therapy in a patient with reactions to intramuscular immunoglobulin. *J. Clin. Immunol*. 3: 285-286.
- Winkelstein, J.A., Marino, M.C., Ochs, H., et al. (2003). The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)*, 82(6), 373-384.
- Winkelstein J.A., Marino MC, Lederman HM, et al (2006). X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)*, 85(4): 193-202.
- Wislez M., Sibony M., Naccache J.M., et al. (2000). Organizing Pneumonia Related to Common Variable Immunodeficiency. *Respiration*, 67:467-70.
- Wolf H.H., Davies S.V., Borte M., et al. (2003). Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies. *VoxSang*, 84(1):45-53.

- Wong C, Jayaram L., Karalus N., et al. (2012). Azithromycin for prevention of exaeruations in non-cystic fibrosis bronchieetasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 380(9842):660-7.
- Wong G.K., Goldacker S., Winterhalter C, et al. (2013). Outcomes of splenectomy in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a survey of 45 patients. *Gin Exp Immunol*. 172(1):63-72.
- Yel L., Ramanuja S., Gupta S. (2009). Clinical and immunological features in IgM deficiency. *Int Arch Allergy Immunol*, 150(3):291-8.
- Yong P.L., Boyle J., Ballow M., et al. (2010). Use of intravenous immunoglobulins and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: a working group report and a study by the primary immunodeficiency committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Gin Immunol* 135: 255-63.
- Zanini A., Aiello M., Adamo D., et al. (2015). Effects of pulmonary rehabilitation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective analysis of clinical and functional predictors of efficacy. *Respiration*, 89: 525-533.
- Zonana J., Eider M.E., Schneider L.C., et al (2000). A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am J Hum Genet*, 67: 1555-1562.
- Zuhrie S.R., Webster A.D., Davies R., et al. (1995). A prospective controlled crossover trial of a new heat-treated intravenous immunoglobulin. *Gin Exp Immunol*, 99(1):10-15.

Список літератури, використаний робочою групою при адаптації клінічної настанови «Первинні імунодефіцити»

1. Бондаренко А.В. Діагностика та медико-соціальний супровід первинних імунодефіцитів у дітей: дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. - Київ, 2016.
2. Бондаренко А.В. Наслідки первинних дефіцитів антитілоутворення в залежності від строків діагностики. /А.В. Бондаренко // 36. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2015.
3. Бондаренко А.В. Діагностика первинних імунодефіцитів у дітей / А.В. Бондаренко // Сімейна медицина. – 2015. – С. 154-161.
4. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, et al. Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(10):1597–600.
5. Hiemstra I, Vossen JM, van der Meer JW, Weemaes CM, Out TA, Zegers BJ. Clinical and immunological studies in patients with an increased serum IgD level. *J Clin Immunol*. 1989;9(5):393–400
6. Laberko A, Gennery AR. Clinical considerations in the hematopoietic stem cell transplant management of primary immunodeficiencies. *Expert Rev Clin Immunol*. (2018) 14:297–306. doi: 10.1080/1744666X.2018.1459189; Slatter MA, Gennery AR. Hematopoietic cell transplantation in primary immunodeficiency – conventional and emerging indications. *Expert Rev Clin Immunol*. (2018) 14:103–14. doi: 10.1080/1744666X.2018.1424627].
7. EBMT/ESID Guidelines for haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies. 2017
8. Lindegren M.L., Kobrynski L., Rasmussen S.A., Moore C.A., Grosse S.D., Vanderford M.L., Spira T.J., McDougal J.S., Vogt R.F., Hannon W.H., et al. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: A potential approach to genetic disorders. *MMWR Recomm. Rep*. 2004;53:1–29.;
9. Allenspach E, Rawlings DJ, Scharenberg AM. X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. 2003 Aug 26 [updated 2016 Apr 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
10. Hale JE, Platt CD, Bonilla FA, Hay BN, Sullivan JL, Johnston AM, et al. Ten Years of Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in Massachusetts. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Feb 16.;
11. Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med*. (2014) 371:434–46. doi: 10.1056/NEJMoa1401177].
12. [Teachey DT, Greiner R, Seif A, Attiyeh E, Bleesing J, Choi J, Manno C, Rappaport E, Schwabe D, Sheen C, Sullivan KE, Zhuang H, Wechsler DS, Grupp SA. Treatment with sirolimus results in complete responses in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol*. 2009 Apr;145(1):101-6. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07595.x. Epub 2009 Feb 4.].
13. Bride KL, Vincent T, Smith-Whitley K, Lambert MP, Bleesing JJ, Seif AE, Manno CS, Casper J, Grupp SA, Teachey DT. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. *Blood*. 2016 Jan 7;127(1):17-28. doi:10.1182/blood-2015-07-657981. Epub 2015 Oct 26.].
14. Cayrol J., Garrido Colino C. Use of Sirolimus (Rapamycin) for Treatment of Cytopenias and Lymphoproliferation Linked to Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). Two Case Reports // *J Pediatr*

Hematol Oncol. 2017 May;39(4):e187-e190. doi: 10.1097/MPH.0000000000000785.

15. Karen L. Bride, Tiffaney Vincent, Kim Smith-Whitley et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial Clinical Trials and Observations //Blood. 2016 Jan 7; 127(1): 17–28.

16. Mihailo Dragana Janić, Cedomir Dimitrije Brasanac, Srdja Janković, Nada Kraguljac-Kurtović. Rapid Regression of Lymphadenopathy upon Rapamycin Treatment in a Child With Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome// Pediatric Blood & Cancer . – 2009. - №53(6):1117-9 ·Bride KL, et al. Blood. 2015;doi:10.1182/blood-2015-07-657981.

17. George LA, Teachey DT: Optimal Management of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome in Children.Paediatr Drugs. 2016; 18(4): 261–72.

18. Bride K and Teachey D. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: more than a FAScinating disease. Research 2017, 6:1928 (doi: 10.12688/f1000research.11545.1).

21. van der Hilst J, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of antiIL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. Biologics. 2016;10:75–80-----

22. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, Ozdogan H, Abu I, Gattorno M, Hawkins PN, Yuce S, Kallinich T, Bilginer Y, Kastner D, Carmona L. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016 Apr;75(4):644-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26802180.

23. Hashkes, P. et al. “Textbook of Autoinflammation.” Springer International Publishing (2019). (pp. 347-366)

24. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. N Engl J Med. 2006;355:581–92

25. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Engl J Med. 2009;360:2416–25

26. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, et al. Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonJ. Frenkel and A. Simon 327 ate kinase deficiency. Rheumatology (Oxford). 2012;51(10):1855–9.

27. Bodar EJ, van der Hilst JC, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. Neth J Med. 2005;63(7):260–4.

28. Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, et al. International retrospective chart review of treatment patterns in severe familial mediterranean fever, tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, and mevalonate kinase deficiency/hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69:578–86

29. Smith J. Antimicrobial prophylaxis / J. Smith, A. Finn // Arch. Dis. Child. – 1999. – Vol. 88. – P. 388-392.Prophylactic ciprofloxacin therapy in patients with primary antibody deficiency / B. T. Heelan, T. Jacques, A. Croom [et al.] // 10th Meeting of Eur. Soc. for Immunodeficiencies, Weimar 2002. – Abstract U.4.

30. Greenberg DE, Shoffner AR, Zelazny AM, et al. Recurrent Granulibacter bethesdensis infections and chronic granulomatous disease. Emerg Infect Dis. 2010;16(9):1341-1348. doi:10.3201/eid1609.091800;

31. Chu J, Song HH, Zarembek KA, Mills TA, Gallin JI. Persistence of the bacterial pathogen Granulibacter bethesdensis in chronic granulomatous disease monocytes and macrophages lacking a functional NADPH oxidase. J Immunol. 2013;191(6):3297-3307. doi:10.4049/jimmunol.1300200.

32. Arnold, D.E., Heimall, J.R. A Review of Chronic Granulomatous Disease. Adv Ther34, 2543–2557 (2017). <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0636-2>