

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКЕ ТОВАРИСТВО СПЕЦІАЛІСТІВ З ІМУНОЛОГІЇ,
АЛЕРГОЛОГІЇ ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЇ

**ЗАГАЛЬНИЙ ВАРІАБЕЛЬНИЙ
(ПЕРВИННИЙ) ІМУНОДЕФІЦИТ**

**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини при загальному варіабельному (первинному) імунодефіциті

Чоп'як Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Алергологія, Імунологія, Клінічна імунологія, Лабораторна імунологія» відповідно до наказу №196-к від 29.05.2014 зі змінами, д.мед.н., професор
Чернишова Людмила Іванівна	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча імунологія» відповідно до наказу №196-к від 29.05.2014 зі змінами, д.мед.н., професор
Морозов Анатолій Миколайович	професор кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені академіка О.О. Богомольця, д.мед.н., професор
Степаненко Алла Василівна	професор кафедри Української військово-медичної академії МЗС України, заступник голови Центрального формулярного комітету МОЗ України, д.мед.н., професор
Білоглазов Володимир Олексійович	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Кримського державного медичного університету імені С.І. Георгіївського, д.мед.н., професор, заслужений діяч науки та техніки АР Крим
Білянська Леся Миколаївна	лікар-імунолог Львівського обласного клінічного діагностичного центру, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Львівської ОДА з імунології
Бойко Надія Володимирівна	директор Науково-дослідного і навчального центру молекулярної мікробіології та імунології слизових оболонок, професор кафедри мікробіології, вірусології, імунології з курсом інфекційних хвороб Ужгородського національного університету, д.біол.н., професор
Волоха Алла Петрівна	професор кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н.
Гавриленко Тетяна Іллівна	завідувач відділом імунології Національного наукового центру Державної установи «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з лабораторної діагностики, д.біол.н., професор
Глумчер Фелікс Семенович	завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені академіка О.О. Богомольця, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Анестезіологія» відповідно до наказу №526-к від 10.12.2012, д.мед.н., професор

Господарський Ігор Ярославович	завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського медичного університету, д.мед.н., професор
Драннік Георгій Миколайович	професор кафедри імунології і алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, почесний президент Українського товариства спеціалістів з імунології, алергології, імунореабілітації, д.мед.н., професор
Кайдашев Ігор Петрович	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Української медичної стоматологічної академії м. Полтави, президент Українського товариства спеціалістів з імунології, алергології, імунореабілітації, д.мед.н., професор
Костюченко Лариса Василівна	керівник регіонального імунологічного центру Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Львівської ОДА з дитячої імунології, д.мед.н.
Курченко Андрій Ігорович	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор
Літус Олександр Іванович	професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дерматовенерологія» відповідно до наказу №526-к від 10.12.2012, д.мед.н., професор
Лоскутова Ірина Володимирівна	професор кафедри фтизіатрії, клінічної імунології, алергології і медичної генетики Луганського державного медичного університету, д.мед.н., професор
Малишок Ольга Володимирівна	лікар-імунолог Івано-Франківської обласної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Івано-Франківської ОДА з імунології
Мальцев Дмитро Валерійович	заступник директора Інституту імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.мед.н.
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина» відповідно до наказу №196-к від 29.05.2014 зі змінами, д.мед.н., професор
Мостовенко Раїса Василівна	завідувач дитячого інфекційного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» відповідно до наказу №526-к від 10.12.2012, к.мед.н.
Назаренко Олександр Павлович	генеральний директор Клініки імунології і алергології «Форпост», асистент кафедри алергології та імунології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Новак Василь Леонідович	директор Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гематологія, Трансфузіологія» відповідно до наказу №526-к від 10.12.2012, д.мед.н., професор
Потьомкіна Галина Олександрівна	доцент кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, к.мед.н.
Рекалова Олена Михайлівна	завідувач лабораторією клінічної імунології Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», д.мед.н.
Седаков Ігор Євгенович	головний лікар Донецького обласного протипухлинного центру, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкологія» відповідно до наказу №526-к від 10.12.2012, д.мед.н., професор
Фещенко Юрій Іванович	директор Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», академік НАМН України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Пульмонологія, Фтизіатрія» відповідно до наказу №648-к від 01.12.2014, д.мед.н., професор
Харченко Наталія В'ячеславівна	завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії, декан терапевтичного факультету Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія» відповідно до наказу №622-к від 17.11.2014, д.мед.н., професор, заслужений лікар України
Якубовська Ірина Олександрівна	доцент кафедри внутрішньої медицини №2 Державного вищого навчального закладу «Івано-Франківський національний медичний університет», к.мед.н.
Яременко Олег Борисович	завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ревматологія» відповідно до наказу №196-к від 29.05.2014 зі змінами, д.мед.н., професор

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Ліщишина О.М.	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.м.н, ст.н.с.
Горох Є.Л.	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.
Мельник Є.О.	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»

Шилкіна О.О. начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»

**Державний експертний центр МОЗ України є членом
Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)**



**ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних
настанов)**

Рецензенти адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Загальний варіабельний (первинний) імунодефіцит»

Кузнецова Л.В.	завідувач кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член українського товариства фахівців з імунології, алергології та іmunореабілітації, головний позаштатний спеціаліст дорослої мережі з імунології Департаменту охорони здоров'я Київської ОДА, д.мед.н., професор
Моїсеєнко Р.О.	завідувач кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., доцент, заслужений лікар України
Наконечна А.А.	лікар алерголог-імунолог Клініки імунології та алергології Університету Халла та Йорка, Великобританія, к.мед.н.

ЗМІСТ

Перелік скорочень

Передмова

1. Епідеміологія загального варіабельного імунodefіциту
2. Патогенетичні та імунологічні механізми розвитку загального варіабельного імунodefіциту
3. Клінічно-імунологічні діагностичні критерії ЗВІД
4. Класифікація, формулювання та кодування діагнозу
5. Обстеження пацієнта, хворого на ЗВІД
6. Диференційний діагноз
7. Лікування ЗВІД
8. Тактика лікаря на амбулаторному, спеціалізованому та стаціонарному етапах медичної допомоги
9. Діагностично-лікувальна тактика лікарів терапевтичних та хірургічних спеціальностей щодо моніторингу пацієнтів, хворих на ЗВІД
- 9.1. Тактика лікаря гастроентеролога при обстеженні та лікуванні пацієнтів, хворих на ЗВІД з підвищеним ризиком розвитку патології шлунково-кишкового каналу
- 9.2. Тактика лікаря генетика при обстеженні та лікуванні пацієнтів, хворих на ЗВІД з підвищеним ризиком розвитку патології шлунково-кишкового каналу
- 9.3. Тактика лікаря гепатолога при обстеженні та лікуванні пацієнтів, хворих на ЗВІД з підвищеним ризиком розвитку патології шлунково-кишкового каналу
- 9.4. Тактика лікаря онколога/гематолога при обстеженні та лікуванні пацієнтів, хворих на ЗВІД з підвищеним ризиком розвитку патології шлунково-кишкового каналу
- 9.5. Тактика лікаря офтальмолога при обстеженні та лікуванні пацієнтів, хворих на ЗВІД з підвищеним ризиком ураження органу зору
- 9.6. Тактика лікаря пульмонолога при обстеженні та лікуванні пацієнтів, хворих на ЗВІД з підвищеним ризиком розвитку патології органів дихання
- 9.7. Тактика лікаря ревматолога при обстеженні та лікуванні пацієнтів, хворих на ЗВІД з підвищеним ризиком розвитку аутоімунних захворювань
- 9.8. Тактика лікаря ендокринолога при обстеженні та лікуванні пацієнтів, хворих на ЗВІД з підвищеним ризиком розвитку патології ендокринної системи
10. Диспансерне спостереження пацієнтів, хворих на ЗВІД

Додаток 1. Дефіцити антитілоутворення: інформація для сімейних лікарів, терапевтів, педіатрів

Додаток 2. Рекомендації про правила введення імуноглобулінів у стаціонарних та домашніх умовах

Додаток 3. Інформована згода пацієнта на проведення замісної терапії внутрішньовенними імуноглобулінами

Додаток 4. Рекомендації щодо застосування антибіотиків в домашніх умовах у пацієнтів, хворих на ЗВІД

Список літератури

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

A-CCP	Антитіла до циклічного цитрулінового пептиду
ADNA-1	Антитіла до односпіральної ДНК
ADNA-2	Антитіла до двоспіральної ДНК
BAFF-R	Рецепторний фактор активованих В-лімфоцитів
CMV	Цитомегаловірус
EBV	Вірус Епштейна-Барра
ESID	Європейське товариство імунодефіцитів
ICOS	Індукований костимулятор
Ig	Імуноглобуліни
RW	Реакція Вассермана
Sa-антиген	Антитіла до цитрулінового віментину
SAP	SLAM-асоційований протеїн
TACI	Трансмембранний активатор і посередник взаємодії кальцієвого модулятора і циклофілінового ліганда
TNF	Тумор некротичний фактор
X-АГГ	X-зчеплена агамаглобулінемія
XIAP	X-зчеплений інгібітор апоптозу
XLP	X-зчеплений лімфопроліферативний синдром
AIT	Аутоімунний тиреоїдит
АЛТ	Аланінамінотрансфераза
АНА	Антинуклеарні антитіла
АСТ	Аспартатамінотрансфераза
ВВІГ	Внутрішньовенні імуноглобуліни
ВГС	Вірус гепатиту С
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
в/в	Внутрішньовенно
ГГТ	Гамма-глутамілтрансфераза
ГРВІ	Гострі респіраторні вірусні інфекції
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗВІД	Загальний варіабельний імунодефіцит
ЗЦРМС	Загальнодержавний центр розробки та моніторингу дотримання медичних стандартів
ІЛ	Інтерлейкіни
ІС	Імунна система
ІФА	Імуноферментний аналіз
ІФН	Інтерферони
КН	Клінічна настанова
КТ	Комп'ютерна томографія
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МКХ	Міжнародна класифікація хвороб
МРТ	Магнітнорезонансна томографія

ПІД	Первинний імунодефіцит
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
п/ш	Підшкірно
РНК	Рибонуклеїнова кислота
РФ	Ревмофактор
СНІД	Синдром набутого імунодефіциту
СРП	С-реактивний протеїн
Т3	трийодтиронін загальний і вільний
Т4	тироксин загальний і вільний
ТТГ	Тиреоглобулін
ЦІК	Циркулюючі імунні комплекси
ЦМВ	Цитомегаловірус
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт
ШОЕ	Швидкість осідання еритроцитів
УЗД	Ультразвукова діагностика
ЦІК	Циркулюючі імунні комплекси

Передмова

мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини хворим на загальний варіабельний (первинний) імунodefіцит

Вперше в Україні розроблена Адаптована клінічна настанова за темою загальний варіабельний (первинний) імунodefіцит, в основу якої покладені джерела доказових даних щодо безпеки та ефективності медичних втручань. Розробка цього документу здійснена відповідно до кращих методологічних принципів створення клінічних рекомендацій, зокрема SING 50 – Посібник для розробників настанов. Основоположні принципи цієї методології затверджені наказом МОЗ України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313. Цей наказ містить методологічні засади адаптації клінічних настанов (КН) та розробки уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги (УКПМД).

Клінічна настанова (Clinical practice guidelines) – це твердження, що розроблені з використанням визначеної методології, метою якої є допомога лікарю і хворому в прийнятті рішення щодо проведення раціональних втручань у певних клінічних ситуаціях.

Впровадження КН в охорону здоров'я України здійснюється шляхом адаптації вже існуючих клінічних настанов, які розроблені на засадах доказової медицини у відомих світових центрах – NICE (Англія), SIGN (Шотландія), AHRQ (США), HEN WHO (ВООЗ), NZGG (Нова Зеландія) та ін. Клінічні настанови, що розроблені на науковій основі, мають основні ознаки, котрі відповідають назві, визначенню та змісту клінічних настанов, а саме:

- наявність переліку членів мультидисциплінарної робочої групи;
- наявність зовнішніх рецензентів;
- визначення дати перегляду клінічної настанови;
- наявність шкали рівнів доказовості у клінічній настанові;
- список першоджерел літератури (статті за результатами рандомізованих клінічних досліджень, мета-аналізи, огляди літератури тощо).

Впродовж останніх десятиріч у всьому світі для забезпечення якості та ефективності медичної допомоги для створення якісних клінічних протоколів та/або медичних стандартів як третинне джерело доказової медицини використовуються клінічні настанови.

Обрана тема для адаптації зумовлена її актуальністю в Україні. Більшість пацієнтів, хворих на загальний варіабельний імунodefіцит (ЗВІД), проходять лікування як в амбулаторних (поліклінічних), так і стаціонарних умовах медичних закладів. Світовий досвід, узагальнений ВООЗ, свідчить про те, що своєчасна діагностика, призначання адекватної медикаментозної терапії, проведення заходів первинної та вторинної профілактики, залучення до участі в процес лікування і профілактики пацієнтів та членів їх родин затримує прогресування захворювання, знижує ризик виникнення ускладнень, сприяє поліпшенню якості життя та збереженню працездатності. Ефективність дій лікаря при лікуванні кожного конкретного пацієнта в досягненні успіхів щодо контролю хвороби значною мірою залежить від узгодженості дій лікарів загальної практики – сімейних лікарів, терапевтів, педіатрів, лікарів-імунологів (дорослих та дитячих), а також лікарів, які надають вторинну медичну допомогу, що загалом допоможе забезпечити єдиний діагностичний і лікувально-діагностичний підхід. Саме це завдання робоча група розглядала як основу при підготовці адаптованої клінічної настанови «Загальний варіабельний (первинний) імунodefіцит».

Незважаючи на те, що більшість первинних імунodefіцитів (ПІД) верифікуються у ранньому дитинстві, найбільш поширеним та клінічно значущим серед дорослого населення є загальний варіабельний імунodefіцит (ЗВІД), який найчастіше маніфестує на початку другого і третього десятиліття життя. Раннє виявлення ЗВІД до появи серйозних інфекційних

ускладнень, дозволяє не ставити під загрозу загальний стан пацієнта, а також є важливим для життєвого прогнозу пробанда та для своєчасного генетичного консультування сім'ї.

Сімейні лікарі, терапевти та педіатри повинні розглядати ЗВІД як можливий діагноз у пацієнтів з частими рецидивами захворювань інфекційного генезу, особливо з тривалим перебігом та резистентних до антибіотикотерапії. Ефективна ідентифікація ЗВІД в рамках великої кількості потенційних випадків імунодефіцитів (первинних і вторинних/набутих) є досить складним випробуванням для лікарів загальної практики. Опубліковані протоколи діагностики ЗВІД з традиційною класифікацією, яка базується на дефіциті антитілоутворення, Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, на даний час потребують доповнення, а в деяких випадках і змін. Правильна діагностика цієї природженої патології вимагає базових знань будови та функціонування імунної системи, доступу до відповідних методів лабораторної діагностики, що не завжди можливо для лікарів загальної практики. На основі результатів роботи клінічної робочої групи Європейського товариства імунодефіцитів (ESID) був складений УКПМД для діагностики та ведення ЗВІД. Цей протокол базується на основі думок, знань та досвіду експертів, правильність котрих перевіряється клінічною практикою. Багатоступенева конструкція протоколу дозволяє своєчасно виявляти можливий ПІД в пацієнтів, які звертаються в лікувальні установи, використовуючи прості скринінг-тести на початковому етапі протокольного дослідження. Більш складні й дорогі тестів для остаточної діагностики повинні проводитися на етапі подальшої діагностики в співпраці з лікарями імунологами, генетиками, лаборантами спеціалізованих медичних установ/центрів.

Беззаперечним є той факт, що на противагу фаховому консенсусу, клінічні настанови розробляються виключно на основі науково доведених даних, в обов'язковому порядку містять посилання на первинні та вторинні джерела доказових даних (рандомізовані клінічні дослідження, мета-аналізи, систематичні огляди та ін.) та шкалу градації доказовості (A,B,C,D) з відповідними позначеннями по тексту настанови рівня доказовості певних її положень.

Запропонована адаптована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування та її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку. 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 в медичному закладі.

Адапована клінічна настанова «Загальний варіабельний (первинний) імунодефіцит», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю й пацієнту щодо прийняття раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і вторинну медичну допомогу.

Подана адаптована клінічна настанова має бути переглянута не пізніше 2018 р. мультидисциплінарною робочою групою за участю головного позаштатного спеціаліста МОЗ України, практикуючих лікарів, які надають первинну і вторинну медичну допомогу, науковців, організаторів охорони здоров'я, представників Українського товариства спеціалістів з імунології, алергології та імунореабілітації, представників інших громадських організацій, що зацікавлені в підвищенні якості медичної допомоги та ін.

Синтез настанови

В основу адаптованої клінічної настанови «Загальний варіабельний (первинний) імунодефіцит» покладено джерела доказової медицини та окремі положення клінічних настанов, що розроблені в останні роки, зокрема:

- 1.Diagnostic and Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases, 2nd

Edition. Immune Deficiency Foundation, 2009

2.Primary Immunodeficiency Diseases: a practical guide for clinicians. Postgrad Med J, Canada, USA, 2009

3.Clinical Update in Immunoglobulin Therapy for Primary Immunodeficiency Diseases. Immune Deficiency Foundation, 2011

4.Common Variable Immunodeficiency (CVID) – diagnosis and management. United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) – Standards of care. ESID diagnostic criteria for PID, 2011

5.Practice parameter for the diagnosis and management of Primary Immunodeficiency Diseases. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, 2005

6.Elena S. Resnick, Erin L. Moshier, James H. Godbold and Charlotte Cunningham-Rundles. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades – 2012

7.Eight Guiding Principles for Effective Use of IVIG for Patients with Primary Immunodeficiency. Appendix One: Detailed explanation of the eight guiding principals for safe, effective and appropriate use of IVIG. A sanctioned statement of the AAAAI. American Academy of Allergy Asthma & Immunology

8.ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID, 2014.

Оцінка методологічної якості обраних для адаптації КН здійснювалась робочою групою за допомогою використання інструменту AGREE, всі матеріали стосовно вибору та оцінки прототипів задокументовано.

Крім того, робоча група також використала інші джерела наукової літератури:

- Чоп'як В.В., Костюченко Л.В., Романишин Я.Ю. Алгоритм надання медичної допомоги хворим на первинні імунodefіцити // Методичні рекомендації. – Київ, 2012.- 54 с.;

- Иммунодефицитные болезни человека/ Мальцев Д.В. и др.; под ред. Мальцева Д.В., Казмирчук В.Е.; Ин-т иммунологии и аллергологии Нац. мед. Ун-та ми. А.А. Богомольца МОЗ Украины.-К.: Феникс, 2012. – 600 с.

- Дитяча імунологія: підручник/ Л.І.Чернишова, А.П. Волоха, Л.В. Костюченко та ін.; за ред. проф. Л.І.Чернишової, А.П. Волохи. – К.: ВСВ «Медицина», 2013. – 720с.

1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ЗАГАЛЬНОГО ВАРІАБЕЛЬНОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ

Загальний варіабельний імунodefіцит (ЗВІД) – це генетично гетерогенна група дефектів імунної системи, що характеризується гіпоамаглобулінемією з дефіцитом щонайменше двох класів імуноглобулінів (переважно IgG та IgA і/або IgM) при нормальній або зниженій кількості В-лімфоцитів, підвищеним ризиком розвитку хвороб інфекційного генезу, а в деяких хворих – з формуванням аутоімунних та гранулематозних ускладнень.

Primary Immunodeficiency Diseases: a practical guide for clinicians. Postgrad Med J, Canada, USA, 2009

Поширеність ЗВІД загалом оцінюється в діапазоні від 1:25 000 до 1:50 000. В Європі та Північній Америці поширеність цієї хвороби коливається в межах від 1:10 000 до 1:50 000 населення. За даними загальнонаціонального дослідження в США поширеність ЗВІД складає 1:42 000 населення. Серед представників азіатського походження та афроамериканців ЗВІД зустрічається рідше. Поширеність ЗВІД в Росії епідеміологічними дослідженнями не вивчалась, однак за оцінкою провідних російських імунологів 90% дітей з ПІД в Росії помирають не діагностованими. У Росії, за різними оцінками, зареєстровано 1,5-2 тисячі пацієнтів із ЗВІД.

Коментар робочої групи:

Однозначної думки щодо поширеності ЗВІД немає. Цей імунodefіцит відноситься до групи ПІД. Сучасні рівні світової діагностики показують, що 1 з 8 000-10 000 людей є носіями ПІД. ПІД в Європі вже не прийнято вважати рідкісним захворюванням. Сумарна поширеність ПІД невідома, однак, за оцінками Immune Deficiency Foundation (США), цей показник у 4 рази перевищує частоту муковісцидозу. На сьогодні ідентифіковано більше 250 різних форм ПІД.

За даними офіційної статистики МОЗ в Україні верифіковано хворих на ПІД (D80-D84 відповідно до МКХ-10) у 2008 р. – 149 (0,4 на 100 тис. населення); 2009 р. – 160 (0,6 на 100 тис. населення); 2010 р. – 120 (0,4 на 100 тис. населення); 2011р. – 120 (0,3 на 100 тис. населення); 2012 р. – 134 (0,3 на 100 тис. населення). За звітами головних фахівців з дитячої імунології кількість пацієнтів із встановленим діагнозом ЗВІД складає 29 дітей, а серед дорослого населення – 17 хворих. Ці дані є значною мірою занижені у зв'язку з гіподіагностикою на різних рівнях надання медичної допомоги. З огляду на поширеність ЗВІД (1:50 000) кількість пацієнтів з цим діагнозом в Україні повинна перевищувати 900 осіб.

Незважаючи на удосконалення умов діагностики за останні роки в регіонах, часто дітям виставляються неправильні діагнози і багато з них, особливо немовлята з тяжкою формою імунodefіцитних станів, гинуть у віці 2-4 місяців. У медико-економічних стандартах держави ПІД фігурують тільки у дітей до 18 років. Після повноліття такі хворі «зникають» з статистичних даних і їх лікування не фінансується за основним захворюванням. Частина хворих на ПІД, які отримують адекватну терапію з дитячого віку, не мають клінічних ознак інвалідності, що позбавляє їх соціальної підтримки зі сторони держави в дорослому віці, незважаючи на те, що імунологічний діагноз верифікований. Тому, незважаючи на невелике число зареєстрованих в Україні хворих, але тяжкий перебіг ПІД, диктується необхідність подальших досліджень, скерованих на вивчення їх поширеності й оптимізацію медичної допомоги пацієнтам з даною патологією.

Середній вік початку клінічних проявів припадає на друге десятиліття, а верифікація ЗВІД – на третє десятиліття життя. У віці до 20 років виявляють лише близько 20% хворих на ЗВІД. Достовірна діагностика ЗВІД відбувається із запізненням на 4-9 років. Чоловіки і жінки хворіють з однаковою частотою. Гіподіагностика є головним ризиком для хворих у зв'язку з тим, що профілактика і контроль за розвитком ускладнень (наприклад, бронхоектазів) безпосередньо залежить від ранньої діагностики та вчасно розпочатого адекватного лікування. У Великобританії вчасно діагностується лише 50% від очікуваних

випадків, загалом, 95% випадків ЗВІД діагностуються тільки після 5 років від початку клінічних проявів. Ці дані додатково вказують на недостатній рівень діагностики навіть у високо розвинених країнах світу.

Коментар Робочої групи:

За результатами дослідження 248 хворих, які були проведені Conningham-Rundles C. і Bodian C. з Імунологічного Центру США (1999 р.), ЗВІД може маніфестувати в будь-якому віці протягом життя. Деякими дослідженнями доведено, що в чоловіків це захворювання дебютує децю частіше і раніше, ніж у жінок (Conningham-Rundles C., Bodian C.; Quinn I., Soresina A., Spadaro G.; Oksenhendler E., Gerard L., Fieschi C.). У нашій країні спостерігається стійке збільшення кількості виявлених хворих на ПІД, що пов'язано з кількома факторами: по-перше, збільшилася кількість лікарів-клінічних імунологів, в т.ч. дитячих імунологів, які постійно вдосконалюють свій кваліфікаційний рівень; по-друге, покращилася діагностика імунодефіцитів, в т.ч. первинних за рахунок використання сучасного лабораторного обладнання та нових методів діагностики. У більшості лікарів сформувалось стійке уявлення про особливості первинних/природжених імунодефіцитів як захворювань дитячого віку через раніше зафіксовану високу дитячу смертність від них. Завдяки вдосконаленню діагностики та сучасному лікуванню тривалість життя дітей з ПІД збільшується. Деякі ПІД, наприклад дефекти антитілоутворення, дебютують не тільки в дитячому віці, а й після 15 років. У дорослих найбільш частим ПІД з дефектом продукції антитіл є загальний варіабельний імунодефіцит. У силу того, що ЗВІД поки ще не розділений на складові синдроми, цей природжений імунодефіцит є одним з найпоширеніших первинних імунодефіцитних захворювань.

Таким чином, проблема ефективної діагностики та лікування ЗВІД серед населення України потребує подальшої активізації зусиль медичних працівників закладів охорони здоров'я, котрі надають первинну медичну допомогу, спрямованих на виявлення хворих з відповідними клінічними проявами хвороби. Лише комплексний підхід до вирішення цієї проблеми може з часом призвести до поліпшення показників стану здоров'я. Такий підхід вимагає чіткої послідовності та координації дій спеціалістів, що задіяні у процесі надання медичної допомоги та здійснюють їх, керуючись клінічними настановами щодо ведення хворих з підозрою на ЗВІД, розроблених на принципах доказової медицини.

Elena S. Resnick, Erin L. Moshier, James H. Godbold and Charlotte Cunningham-Rundles. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades – 2012

Захворюваність та смертність при загальному варіабельному імунодефіциті

Проаналізовано демографію, імунологічні показники, медичні ускладнення та статистику смертності пацієнтів із загальноваріабельним імунодефіцитом протягом 4 десятиліть у Нью-Йорку. Діагноз верифікувався у віці від 20 до 40 років, але близько 20% пацієнтів були молодшими 20 років. Відтермінована (на 6-7 років) діагностика ЗВІД була пов'язана з прояви симптомів у молодому віці і гетерогенною природою захворювання. Більшість пацієнтів мали нормальну кількість периферичних В-лімфоцитів крові на тлі зниженої кількості циркулюючих ізотипів В-клітин пам'яті (circulating isotype switched memory B cells) (IgD⁺IgM⁺CD27⁺), дефектних соматичних гіпермутацій та порушення формування плазматичних клітин у кістковому мозку та інших тканинах. Середні рівні імуноглобуліну були наступними: IgG 246 мг/дл, IgA 8 мг/дл і IgM 21 мг/дл; 22,6% мали IgG менше 100 мг/дл. У чоловіків діагноз ЗВІД був верифікований раніше (середній вік 30 років), ніж у жінок (середній вік 33,5 років). У 94% пацієнтів у анамнезі були інфекції, в 68% – неінфекційні ускладнення: 28,6% мали гематологічні або органо-специфічні аутоімунні реакції, 28,5% – хронічні захворювання легень; 11,2% – бронхоектази, 15,4% – шлунково-кишкові запальні захворювання, 5,9% – порушення всмоктування, 9,7% – гранулематозні захворювання, 9,1% – захворювання печінки і гепатит, 8,2% – лімфоми та в 7,0% – інші види раку. Жінки мали вищий вихідний рівень сироваткового IgM і були більш схильними до розвитку лімфоми; 19,6% пацієнтів померли, маючи значно коротший період виживання, ніж

контрольні групи населення відповідно до статі й віку. Ризик смерті в 11 разів був вищим для пацієнтів з неінфекційними ускладненнями. Довгострокове виживання спостерігалось у 95% пацієнтів без інфекційних ускладнень проти 42% для пацієнтів з інфекційними ускладненнями. Смертність була пов'язана з наявністю лімфоми, гепатиту, функціональними або структурними змінами зі сторони легенів і шлунково-кишковими захворюваннями з/без мальабсорбції. Меншою мірою смертність була пов'язана з бронхоектатичною чи гранулематозною хворобою, аутоімунними захворюваннями, іншими видами раку або спленектомією. Середній вік на момент смерті становив 44 роки для жінок і 42 роки для чоловіків.

Проведено визначення залежності лабораторних маркерів від демографічних параметрів, пов'язаних зі смертністю та періодом виживання (використана модель пропорційних ризиків Кокса з поправкою на вік при встановленні діагнозу). За кожен рік збільшення віку на момент встановлення діагнозу ризик смерті збільшувався на 2,7%. Зниження періоду виживання було пов'язано з віком на момент встановлення діагнозу, нижчим базовим рівнем IgG, вищим IgM і меншою кількістю периферичних В-лімфоцитів. При вивченні імунологічних параметрів, пов'язаних зі смертністю встановлено, що нижчий базовий рівень сироваткового IgG, менша кількість В-лімфоцитів у периферичній крові або збільшення рівня сироваткового IgM на момент встановлення діагнозу пов'язані з підвищеною смертністю. Доведений взаємозв'язок між вихідними імунологічними параметрами – сироватковим IgG, IgA, IgM, відсотком В-лімфоцитів і ізотипів комутації В-клітин пам'яті та ймовірністю розвитку будь-якого з неінфекційних запальних та аутоімунних ускладнень. Більш високі значення вихідного рівня сироваткового IgG або IgA і більш високий відсоток В-лімфоцитів у периферичній крові або ізотипів комутації В-клітин пам'яті в момент встановлення діагнозу, надають суттєвий захист проти неінфекційних ускладнень. Більш низькі рівні ізотипів комутації В-клітин пам'яті підвищують ризик аутоімунних захворювань. Більш низькі рівні В-лімфоцитів у периферичній крові підвищують ризик нелімфоматозного раку, а більш високі рівні сироваткового IgM збільшують ризик розвитку лімфоми. Більш високі вихідні рівні сироваткового IgM і більш низькі рівні В-лімфоцитів збільшують ризик захворювання печінки і розвитку гепатиту. Більш низькі рівні сироваткового IgG, IgA і IgM на початку дослідження, менша кількість В-лімфоцитів або менша кількість ізотипів комутації В-клітин пам'яті підвищують ризик розвитку хронічного захворювання легень.

2. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЗАГАЛЬНОГО ВАРІАБЕЛЬНОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ

Clinical Update in Immunoglobulin Therapy for Primary Immunodeficiency Diseases. Immune Deficiency Foundation, 2011

ПІД з порушенням антитілоутворення поділяються на фенотипічні категорії відповідно до значень наступних показників: 1) кількість/наявність В-лімфоцитів; 2) рівень антитіл; 3) функціональна активність (якість) антитіл (ступінь відповіді на інфекційні агенти).

До **першої** фенотипічної категорії відносяться хворі з дефіцитом В-лімфоцитів, які необхідні для продукції антитіл. У цьому випадку спостерігається невідповідність кількості антитіл їх якості. До цієї групи відносяться: агамаглобулінемія і тяжкий комбінований імунодефіцит, формування яких асоціює з різними генетичними дефектами.

До **другої** фенотипічної категорії відносяться хворі з кількісним і якісним дефектом антитіл на тлі нормального числа В-лімфоцитів. До цієї групи відносяться: загальний варіабельний імунодефіцит (ЗВІД) і гіпер-IgM-синдром. Однак, причиною формування цих хвороб, як і більшості антитілозалежних імунодефіцитів, є не тільки генетичні дефекти, а й вплив епігенетичних та шкідливих факторів довкілля.

До **третьої** фенотипічної категорії відносяться хворі з нормальною кількістю В-лімфоцитів, однак з якісним дефектом антитіл, наприклад, конкретний дефіцит антитіл на тлі нормального рівня імуноглобулінів.

До **четвертої** фенотипічної категорії відносяться хворі, в яких кількість В-лімфоцитів і якість антитіл в межах норми, однак виявляється дещо знижена концентрація загальних імуноглобулінів. У більшості випадків це транзиторні синдроми, наприклад, транзиторна гіпоагамаглобулінемія у дітей, при котрій не можна однозначно стверджувати про генетичну природу хвороби, хоча і встановлений зв'язок з 22q11 мікрodelецією.

В окрему категорію необхідно віднести хворих з антитілозалежним ПІД зі зниженням одного з підкласів IgG (IgG1, IgG2, IgG3) на тлі нормальної кількості В-лімфоцитів і якості антитіл.

При ЗВІД типовими є дефекти антитілоутворення, однак за останні роки визначені й інші імунологічні порушення.

1. **Дефект антитілоутворення.** Найбільш характерним є зниження (як мінімум у 2 рази) в крові рівня імуноглобулінів трьох основних класів (IgG, IgM, IgA) або, принаймні, двох класів IgG, IgA і/або IgM. Рівень IgG складає менше 4 г/л у всіх хворих, причому знижуються всі субкласи цього імуноглобуліну (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).
2. **Дефекти В-лімфоцитів.** У більшості хворих число В-лімфоцитів знаходиться на нижній межі норми або дещо знижене; у 10% хворих – ці клітини повністю відсутні. Фенотиповий аналіз В-лімфоцитів показав зниження кількості В-лімфоцитів пам'яті (CD27⁺) у більшості хворих.
3. **Дефекти Т-лімфоцитів.** Дослідженнями доведено, що в хворих на ЗВІД спостерігається: підвищення Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8⁺), активованих лімфоцитів (CD8⁺CD57⁺), клітин пам'яті (CD4⁺CD29⁺) та зниження: Т-хелперів (CD4⁺), натуральних кілерних клітин (CD16⁺/CD56⁺). Доведена наявність чисельних функціональних порушень Т-лімфоцитів.
4. **Дефекти дендритних клітин.** Встановлено порушення дозрівання, секреції та регуляторної функції ІЛ-12; зниження вмісту міелоїдних і лімфоїдних дендритних клітин.

(Weiler C., Bankers-Fulbright J. Common variable immunodeficiency: test indications and interpretations. Mayo Clin Proc 2005; 80 (9): 1187-1200.

Bergbreiter A., Salzer U. Common variable immunodeficiency: a multifaceted and puzzling disorder. Expert. Rev. Clin. Immunol. 2009; 5(2): 167–180.

Cunningham-Rundles C., Radigan L. Deficient IL-12 and dendritic cell function in common variable immune deficiency. Clin. Immunol. 2005; 115: 147–153.

Berglund L. J., Wong S. W., Fulcher D. A. B-cell maturation defects in common variable immunodeficiency and association with clinical features. *Pathology* 2008; 40: 288–294

Giovannetti, A., Pierdominici, M., Mazzetta, F., et al. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol.* 2007 Mar 15; 178(6):3932-3943.)

Дані окремих доказових клініко-імунологічних досліджень, проведених в Європі та США, демонструють патогенетичні та імунологічні механізми ЗВІД, вказані нижче.

У дослідженнях Н.Chapel і співавт. концентрація IgM в сироватці крові була в межах норми ($> 0,5$ г/л) у 12% пацієнтів. Підвищення рівня IgM корелювало з розвитком поліклональної лімфоїдної інфільтрації і злоякісних новоутворень лімфоїдноретикулярної системи. Зниження числа В-лімфоцитів чи їх повна відсутність вказує на тяжкий перебіг ЗВІД та несприятливий прогноз. Найчастіше зниження кількості В-лімфоцитів спостерігається у хворих на ЗВІД з дефіцитом індукованого костимулятора (ICOS) або рецептора активації В-лімфоцитів (BAFF-R). У 2008 році при проведенні європейського багатоцентрового дослідження було встановлено, що значне зниження В-лімфоцитів пам'яті CD27⁺ корелює з високим ризиком розвитку спленомегалії, гранулематозного запалення, а збільшення числа цих клітин корелює з лімфаденопатією.

Cunningham-Rundles C. і Bodian (1999) описали клініко-імунологічний статус 248 пацієнтів у віці від 3 до 79 років з клінічним діагнозом ЗВІД. Середній вік манифестації симптомів і встановлення діагнозу припадав на вік 20-30 років як у чоловіків, так і в жінок, хоча в чоловіків мав місце більш ранній клінічний дебют хвороби. Окрім зниженої концентрації сироваткових імуноглобулінів у 40% пацієнтів відзначалася знижена проліферативна реакція Т-лімфоцитів на мітогени, що вказувало на порушення клітинного імунітету. Ускладнення включали аутоімунні хвороби та лімфоми. Показник виживання через 20 років після верифікації діагнозу ЗВІД склав 64% для чоловіків і 67% для жінок. Показники, пов'язані з летальністю в 20-річний період, включали низькі сироваткові рівні IgG, більш знижені Т-лімфоцитарні реакції на фітогемаглютинін, і особливо – більш низька кількість периферичних В-лімфоцитів.

У дослідженнях Кондратенко И.В.; Giovannetti A.; Vogelzang A. встановлено функціональні порушення Т-лімфоцитів, різко виражене порушення проліферативної активності лімфоцитів і продукції ІЛ-2, підвищення продукції γ -ІФН, відсутність антиген-специфічних клітин пам'яті через дефект Т-клітинної регуляції В-лімфоцитів. Conningnam-Rundles C.; Bergbreiter A. і Salzer U. встановили аномалію співвідношення ІЛ-12/ γ -ІФН, порушення імунорегуляції зі сторони ІЛ-12. Зниження кількості дендритних клітин корелює з високим ризиком формування аутоімунної патології, спленомегалії та гранулематозного запалення.

Коментар Робочої групи:

Головною діагностично значимою лабораторною ознакою ЗВІД є дефекти антитілоутворення, а саме зниження (як мінімум у 2 рази) у крові рівня імуноглобулінів трьох основних класів (IgG, IgM, IgA) або, принаймні, двох класів IgG, IgA і/або IgM.

Сучасні можливості імунологічної діагностики дозволяють також встановити патогенетичні механізми ушкодження тих чи інших складових імунної системи в окремих пацієнтів з ЗВІД. Це в свою чергу є важливим не лише для встановлення діагнозу, а й для вибору напрямку генетичного обстеження та терапевтичної тактики.

Иммунодефицитные болезни человека/ Мальцев Д.В. и др.; под ред. Мальцева Д.В., Казмирчук В.Е.; 2012

Незважаючи на те, що більшість різновидів ЗВІД відноситься до спорадичних, позитивний сімейний анамнез виявляється у 10-20% пацієнтів. Більшість сімейних випадків характеризуються аутосомно-домінантним типом успадкування, причому в родичів, окрім ЗВІД, виявляють селективний дефіцит IgA. Біля 10-20% сімейних випадків ЗВІД

успадковуюються за аутосомно-рецесивним типом. У результаті генетичних досліджень визначені мутації генів локусів поряд з регіоном HLA на хромосомах 6, 4q, 16q (*ICOS*; *TNFRSF13B*, який кодує *TACI*; *CD19*; *CD20*; *CD81*; *BAFF-R/TNFRSF13C*; *MSH5*), які сприяють формуванню ЗВІД.

Grimbacher В. та ін. (2003) повідомили про чотирьох пацієнтів у віці від 19 до 28 років з двох нерідних сімей з рецидивуючими бактерійними інфекціями дихальної і травної системи, що пов'язано з імунодефіцитними порушеннями за гуморальним типом, клініко-лабораторні ознаки якого відповідали критеріям діагностики ЗВІД. У цих пацієнтів не відзначалися спленомегалія, аутоімунні порушення, саркоїдозоподібні гранульоми, на тлі повної відсутності клінічних ознак Т-лімфоцитарного імунодефіциту. В однієї з пацієнток припускали аутосомно-рецесивне успадкування. Лабораторні дослідження показали зниження кількості В-лімфоцитів у периферичній крові (0,7-1,3% в одній родині і 2,8-3,3% – в іншій). Незважаючи на відсутність значних порушень у системі Т-лімфоцитів, у пацієнтів відмічалися тяжкі порушення Т-залежного дозрівання В-лімфоцитів. ICOS-специфічний сигнал не виявлявся в активованих Т-лімфоцитах, на противагу нормального числа ICOS в активованих Т-лімфоцитах у інших пацієнтів на ЗВІД і в осіб контрольної групи. Моноцити експресували нормальну кількість ліганда ICOS (ICOSLG). Майже всі В-лімфоцити ICOS-дефіцитних осіб характеризувалися наївним IgD⁺/IgM⁺ фенотипом. Експресія CD80⁺ була знижена на неактивованих В-лімфоцитах ICOS-дефіцитних осіб, тоді як спостерігалася адекватна експресія CD86 у інших пацієнтів й осіб контрольної групи. Однак, експресія ICOSLG В-лімфоцитами пацієнтів була підвищеною (Witsch та ін., 2002).

Salzer U. та ін. (2004) повідомили про п'ять пацієнтів з двох різних родин, у яких було діагностовано ЗВІД з недостатністю ICOS. Вік дебюту захворювання коливався від 18 місяців до 15 років, тобто був більш раннім, ніж той, про який повідомляли Grimbacher В. та ін. (2003). Інфекції включали рецидивуючий бронхіт, синусит, пневмонію, персистуючу діарею. Окрім цього, спостерігалися спленомегалія, лімфаденопатія, герпетичні висипання, зумовлені вірусом простого герпесу 1/2 типів, хронічна аутоімунна нейтропенія на тлі антинейтрофільних IgG. У всіх пацієнтів була знижена кількість В-лімфоцитів пам'яті і сироваткові рівні IgG і IgA; концентрація IgM перебувала на нижній межі норми або також була низькою. Т-лімфоцитарний компартмент виявився нормальним. Лікування за допомогою внутрішньовенного імуноглобуліну було ефективним лише у деяких випадках.

За допомогою проточної цитофлюориметрії Bossaller L. та ін. (2006) виявили, що у ICOS-дефіцитних пацієнтів на ЗВІД, відмічаються тяжкі порушення CXCR5⁺/CD4⁺ Т-лімфоцитів і майже повна відсутність CD57⁺/CXCR5⁺/CD4⁺ Т-клітин.

У ICOS-дефіцитних людей із ЗВІД-1 Grimbacher В. та ін. (2003) ідентифікували часткове стирання мРНК ICOS з повною відсутністю білка.

У п'яти пацієнтів із двох сімей із ЗВІД через недостатність ICOS Salzer U. та ін. (2004) ідентифікували аналогічну гомозиготну делецію в гені ICOS, яка була виявлена Grimbacher В. та ін. (2003).

Yong і співав. (2009) встановили, що більшість хворих на ЗВІД мали схильність до часто рецидивуючих респіраторних та шлунково-кишкових інфекцій, в яких діагностувалися також інші ускладнення такі як, лімфоїдна проліферація, спленомегалія, гранулематозне запалення, аутоімунні захворювання і злоякісні новоутворення. У деяких хворих на тлі гіпогамаглобулінемії, порушення антитілоутворення при специфічній стимуляції були виявлені додаткові імунологічні аномалії моноцитів і/або Т-лімфоцитів. У родичів пацієнтів із ЗВІД виявлена висока частота селективного дефіциту IgA.

Salzer U. та ін. (2005) повідомили про дві нерідні сім'ї із ЗВІД. У всіх пацієнтів визначалась гіпогамаглобулінемія з низьким рівнем сироваткових IgG, IgM і IgA, рецидивуючими інфекціями, включаючи середній отит, інфекції дихальних шляхів, шлунково-кишкового каналу. У третій сім'ї в одного пацієнта відзначалися рецидивуючі інфекції, спленомегалія, знижений рівень IgG; смерть настала від раку мигдаликів епітеліального походження. У його сестри визначався селективний дефіцит IgA з

рецидивуючими інфекціями. Також були виявлені 10 пацієнтів зі спорадичними захворюваннями. У чотирьох (31%) з 13 пробандів визначалася аутоімунна патологія, яка включала тиреоїдит, у шести – спленомегалія. Лабораторні дослідження показали нормальну кількість периферичних В-лімфоцитів у всіх пацієнтів, окрім одного, якому раніше була проведена спленектомія. У брата цього пацієнта визначалося незначне підвищення загальної кількості В-лімфоцитів на тлі зниженого числа В-лімфоцитів пам'яті. Т-лімфоцитарна ланка була в нормі у всіх пацієнтів.

Castigli E. та ін. (2005) повідомили про чотирьох неспоріднених пацієнтів з дефіцитом імуноглобулінів, причиною якого була мутація в гені TNFRSF13B. Усі пацієнти, страждали на рецидивуючі синусо-пульмональні інфекції, мали покази до внутрішньовенного введення імуноглобулінів. Сироваткові рівні IgG і IgA були низькими; гуморальна імунна відповідь на імунізацію пневмококовою вакциною знижена, хоча Т-залежна реакція на правцевий анатоксин залишалася нормальною. В однієї пацієнтки розвинулася В-лімфоцитарна неходжкінська лімфома, причому в її матері також були часто рецидивуючі інфекції, а причиною її смерті стала лімфома. Сестра пацієнтки померла від раку шлунково-кишкового каналу. На відміну від Salzer U. та ін. (2005), які виявили знижений рівень IgM у своїх пацієнтів, Castigli E. та ін. (2005) повідомили про нормальні рівні сироваткового IgM у своїх пацієнтів.

Вивчаючи пацієнтів з імунодефіцитом з Європи (162 особи з діагнозом ЗВІД) і США (19 людей із ЗВІД), Salzer U. та ін. (2005) і Castigli E. та ін. (2005) встановили, що мутації в гені TNFRSF13B були пов'язані як з сімейними, так й спорадичними формами хвороби. Визначалися гомозиготні, гетерозиготні або складні гетерозиготні мутації. У деяких сім'ях зустрічалися і ЗВІД, і IGAD2 (селективний імунодефіцит імуноглобуліну A2).

Martin F. і Dixit V.M. (2005) відзначили, що три з шести мутацій визначалися в європейців, американців в сімейних і спорадичних випадках, припускаючи, що невелика кількість загальних мутацій могли складати TACI-зв'язані випадки імунодефіциту.

Salzer U. та ін. (2009) ідентифікували, принаймні, одну змінену алель TNFRSF13B у 50 (8,9%) з 564 пробандів з дефіцитом імуноглобулінів. З цих 50 неспоріднених пацієнтів двоє (4%) були носіями гомозиготних мутацій, семеро (14%) – складних гетерозиготних мутацій і 41 (82%) – гетерозиготної мутації. Були ідентифіковані 16 різних генетичних альтерацій, в т.ч. 13 нових змін. Найчастіше зустрічалися алелі C104R і A181E, виявлені у 26 (4,6%) та 13 (2,3%) пацієнтів відповідно. Тільки ці дві алелі спостерігалися в гомозиготному стані в кожної людини. Серед 675 пацієнтів контрольної групи 7 (1%) були гетерозиготними за A181E, а 6 (0,9%) – гетерозиготними за C104R. Статистичний аналіз показав, що моно- або біалельна TNFRSF13B алель в 3,6 рази підвищувала ризик гіпогамаглобулінемії. Асоціація була стійкою для C104R (відносний ризик 4,2), але не для A181E. Аналіз семи сімей показав знижену пенетрантність алелей і став підставою для гіпотези, що зміни TNFRSF13B сприяють, але однозначно не є причиною розвитку ЗВІД. У пацієнтів з мутаціями TNFRSF13B частіше зустрічаються лімфопроліферативні й аутоімунні порушення (зазвичай, тромбоцитопенія).

Дефіцит ICOS успадковується за аутосомно-рецесивним типом. ICOS належить до сімейства CD28⁺-Т-клітинних молекул коstimуляції й експресується лише на активованих Т-лімфоцитах. ICOS коіндукує секрецію ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ГМ-КСФ, α -ФНП, γ -ІФН і відноситься до центральної ланки, яка відповідає за синтез ІЛ-10. Для Т-хелперів з дефіцитом ICOS характерно порушення продукції ІЛ-10 та ІЛ-17. У хворих з дефіцитом ICOS спостерігається тяжка В-лімфоцитарна лімфопенія, відсутність В-клітин пам'яті.

Дефіцит TACI характеризується мутаціями в трансмембранному активаторі й кальціймодулюючому ліганді циклофіліна (TACI), який кодується геном TNFRSF13B. TACI, взаємодіючи з лігандами стимуляторів та активаторів В-лімфоцитів, виконують складну сигнальну передачу для виживання й диференціації В-клітин, приймають участь в переключенні синтезу одного імуноглобуліну на синтез іншого.

Дефіцит CD19 (компонент рецепторного комплексу В-лімфоцитів) призводить до синдрому недостатності антитіл, що клінічно нагадує ЗВІД. Натомість, дефіцит пре-В-

клітинного рецепторного комплексу сприяє розвитку різних форм ранньої агамаглобулінемії.

Дефіцит *BAFF-R*. За структурою *BAFF-R* подібний до *TACI* й необхідний для виживання В-клітин. Окрім цього, бере участь у регуляції периферичного В-лімфоцитарного гомеостазу. Характерною ознакою дефіциту *BAFF-R* є лімфопенія, зниження концентрації IgG і IgM на тлі нормального рівня IgA.

Поліморфізм *MSH5*. Продemonстрована роль відновлюючого ДНК білка *MSH5* в регуляції переключення синтезу імуноглобулінів. Два поліморфних нуклеотиди (SNPs) в гені *MSH5* асоційовані із ЗВІД та селективним імунодефіцитом IgA.

Primary Immunodeficiency Diseases: a practical guide for clinicians. Postgrad Med J, Canada, USA, 2009

У 15% пацієнтів на ЗВІД виявляються генетичні дефекти *ICOS*, *TACI*, *BAFF-R*, *MSH5*.

Elena S. Resnick, Erin L. Moshier, James H. Godbold and Charlotte Cunningham-Rundles. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades – 2012

Незважаючи на значну кількість досліджень природи цього імунного дефекту з моменту, коли він був вперше виявлений в 1953 році¹¹, фундаментальні генетичні або інші причини ЗВІД залишаються неясними для більшості пацієнтів. У рідкісних випадках ЗВІД був пов'язаний з аутосомно-рецесивними генетичними мутаціями, в тому числі індукованою ко-стимуляцією¹², *CD19*,^{13,14} В-клітинного рецептора активації,¹⁵ *CD20*,¹⁶ *CD81*.¹⁷ Обидва гетерозиготні і гомозиготні мутації в гені В-клітинного рецептора трансмембранного активатора і кальцій-модульованого ліганда циклофіліну інтерактора (*TACI*) виявлені в 8-10% пацієнтів.¹⁸⁻²⁰ Однак встановлено, що вони істотно пов'язані як з імунною недостатністю, так і з формуванням аутоімунних хвороб у пацієнтів на ЗВІД.^{21,22} Деякі із зазначених мутацій можуть бути також виявлені у здорових людей і клінічно "нормальних" родичів. Дослідники вважають, що вони відносяться до важливих поліморфізмів, асоційованих із захворюваннями.²³ Останні дослідження геному хворих продемонстрували унікальні генетичні характеристики цього імунного дефекту, в тому числі нові хромосомні асоціації.²⁴

Коментар робочої групи:

Аналіз структури ЗВІД згідно з класифікацією щодо молекулярного дефекту свідчить, що генетичне підґрунтя ЗВІД вдається встановити лише у 15% хворих. В Україні проведення перелічених вище генетичних досліджень не налагоджено. Виявлення генетичних дефектів у наших пацієнтів з підозрою на ПІД проводиться в Університеті м. Дебрецен (Угорщина), на кафедрі інфекційних захворювань та дитячої імунології, проф. Ласло Мароді, в рамках Східно-Європейського проекту по імунодефіцитах «J-project». Проте генетичні дослідження при ЗВІД зазвичай є низькоінформативними та дорогими, тому їх проведення, як правило, обмежується науково-дослідними проектами і з метою верифікації діагнозу в рутинній клінічній практиці не застосовується. В Україні клінічні імунологи та дитячі імунологи у регіональних та обласних лікарнях мають змогу проводити лише імунологічні дослідження, за допомогою яких визначаються кількісні та функціональні зміни Т- і В-лімфоцитів, що є достатнім для первинного встановлення діагнозу ЗВІД.

3. КЛІНІЧНО-ІМУНОЛОГІЧНІ ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ЗВІД

Клінічні прояви ЗВІД різноманітні і включають:

- 1) Інфекційні захворювання.
- 2) Аутоімунні захворювання.
- 3) Онкологічні захворювання.
- 4) Гранулематозні захворювання

Common Variable Immunodeficiency (CVID) – diagnosis and management. United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) – Standards of care. ESID diagnostic criteria for PID, 2014

- Більшість пацієнтів зазвичай мають рецидивуючі бактерійні інфекції, зумовлені інкапсульованими мікроорганізмами. У першу чергу, це інфекції бронхолегеневої системи: бронхіти, пневмонії з наступним формуванням бронхоектазів; рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів та ЛОР-органів (отити, синусити з рецидивуючим, схильним до швидкої хронізації перебігом), які резистентні до традиційної терапії. Серед інших інфекцій спостерігається підвищена частота Herpes zoster, лямбліозу, мікобактеріальних та інших опортуністичних інфекцій, в т.ч. пневмоцистозу.

- Приблизно 20% пацієнтів мають аутоімунні порушення, найбільш поширеними з яких є тромбоцитопенічна пурпура, аутоімунна гемолітична анемія, ревматоїдний артрит і аутоімунний тиреоїдит.

- Певна частка хворих (10-20%) мають гранулематозне захворювання з ураженням легень, печінки, селезінки і шкіри.

- До 20% хворих розвивають онкопатологію, переважають лімфоїдні пухлини, найчастіше неходжкінські В-клітинні лімфоми. Інші види раку різноманітних локалізацій зустрічаються у 5-10% хворих.

- Понад 20% хворих мають гастроінтестинальні захворювання, серед яких переважає хронічна діарея з розвитком синдрому мальабсорбції, а також хвороба Крона або виразковий коліт, виразковий проктит, інші ідіопатичні запалення слизових травного тракту.

(Cunningham – Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients // Clin Immunol. – 1999. – V. 92. – P. 34-48.

Oksenhendler E., Gérard L., Fieschi C. et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. Clin. Infect. Dis. 2008; 46: 1547–1554.)

Більш детальний опис різноманітних клінічних проявів ЗВІД можна представити наступним чином.

Інфекційні прояви. Інфекційні захворювання реєструються практично у всіх хворих, в першу чергу бактерійного генезу, частіше з ураженням органів дихання (тяжкі повторні пневмонії, гнійні бронхіти, отити, пансинусити) та шлунково-кишкового тракту (ШКТ) з подальшою їх хронізацією. Тяжкі хронічні **інфекції органів дихання** приводять до формування бронхоектазів, пневмофіброзу, емфіземи та є одними з найчастіших причин смерті хворих на ЗВІД. Типові збудники інфекцій – інкапсульовані бактерії: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catharralis*, однак часто в посівах з органів дихання виділяються штами некапсульованих бактерій, а саме *Haemophilus influenzae*. До верифікації діагнозу ЗВІД у хворих з пневмонією та менінгітом ідентифікують *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, які рідко стають причиною тяжких інфекцій при вчасному лікуванні внутрішньовенними імуноглобулінами (ВВІГ). У хворих з хронічними вогнищами інфекції спектр збудників значно ширший і включає *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*. Майже в 50% хворих розвивається рецидивуюча герпетична інфекція шкіри і слизових оболонок; у 20% хворих – оперізуючий герпес.

Elena S. Resnick, Erin L. Moshier, James H. Godbold and Charlotte Cunningham-Rundles. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades – 2012

Хронічні захворювання легень на тлі рентгенологічних змін з/без функціональних порушень формувались у 28,5% пацієнтів, однаково часто як у чоловіків, так і жінок. Бронхоектази було зафіксовано в 11,2% хворих. Прогресуюче захворювання легень призводило до необхідності тривалої кисневої терапії у 29 пацієнтів (6,1%) і трансплантації легень у трьох з них.

Ураження ШКТ інфекційного й неінфекційного генезу в хворих на ЗВІД зустрічаються в 20-25% випадків. До основних причинних інфекційних збудників відносяться: *Giardia lamblia*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella* spp. У хворих розвивається хронічна діарея з вираженою мальабсорбцією і втратою маси тіла, резистентна до традиційної антибактерійної терапії. Ураження ШКТ неінфекційного генезу включає: вузлову лімфопроліферацію, мальабсорбцію, спруподібний синдром, хворобу Крона, неспецифічний виразковий коліт. Терміном «синдром спру» визначається стан, який виникає внаслідок порушення всмоктування поживних речовин з тонкої кишки і підвищення проникливості її капілярів для білків плазми крові. Особливістю перебігу цих хвороб є те, що незважаючи на ідентичність клінічної та гістологічної картини, хворі не відповідають на традиційне лікування цих захворювань. Окрім цього, в деяких хворих з діареєю гістологічне дослідження слизової кишки вказує на наявність глютенної ентеропатії, однак такі пацієнти можуть бути резистентними до безглютенної дієти.

Найчастіші прояви **аутоімунної патології**: аутоімунна тромбоцитопенія (6%), гемолітична анемія (5%), нейтропенія, перніціозна анемія, нефрит, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, аутоімунні хвороби щитоподібної залози, псоріаз, вітіліго, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, глютенна ентеропатія (Quinu I., Soresina A., Spadaro G; Mishel M., Chanet V.; Seve P., Buordillon L.). Аутоімунна нейтропенія може бути постійною чи спорадичною, часто розвивається на тлі тяжких інфекцій. Причина розвитку аутоімунних хвороб у хворих на ЗВІД не встановлена, однак доведено, що в пацієнтів з гетерозиготною мутацією TAC1 є високий ризик розвитку аутоімунної патології.

Elena S. Resnick, Erin L. Moshier, James H. Godbold and Charlotte Cunningham-Rundles. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades – 2012

Гематологічні або орган-специфічні аутоімунні захворювання були діагностовані в 28,6% пацієнтів, однаково часто у чоловіків і жінок. Аутоімунна тромбоцитопенія й аутоімунна гемолітична анемія були найбільш поширеними з цих захворювань. У 8,2% таких хворих була проведена спленектомія. Дослідженнями доведено, що введення до чи після спленектомії (при необхідності) ритуксимабу приводить до ремісії цитопенії чи попередження ускладнень після оперативного втручання з цього приводу.

У хворих на ЗВІД розвивається **незлоякісна лімфопроліферація**, яка супроводжується збільшенням периферичних лімфатичних вузлів, середостіння, черевної порожнини, кишківника. Зазвичай збільшуються лімфовузли кількох груп, а їх розміри досягають в діаметрі 10 см. Із злоякісних новоутворень найчастіше зустрічаються лімфома та рак шлунка. У хворих на ЗВІД ризик розвитку лімфоми в 300 разів, а раку шлунку – в 50 разів вищий, ніж у загальній популяції. Більшість лімфом відносяться до В-клітинних неходжкінських екстранодулярних. Зустрічаються також ходжкінські лімфоми, рак кишківника, молочних залоз, яєчників, ротової порожнини, простати та ін. (Conningnam-Rundles C.; Daniels J.A., Lederman H.M.; Mellemkjaer L., Hammarstrom L.).

Elena S. Resnick, Erin L. Moshier, James H. Godbold and Charlotte Cunningham-Rundles. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades – 2012

Більшість лімфом відносяться до В-клітинних (8,2%) неходжкінських екстранодулярних. Зустрічаються також ходжкінські лімфоми, рак кишківника, молочних залоз, яєчників, ротової порожнини, простати та ін. Однак, деякі лімфоми класифікуються як лімфоми зі слизової лімфоїдної тканини (MALT), лімфоми граничної зони і EBV-асоційані В-клітинні лімфоми, багаті на Т-клітини. Рак інших видів розвивається в 7,0% хворих, частіше в жінок. Описані два види первинних злоякісних новоутворень: рак товстої кишки і передміхурової залози та рак передміхурової залози і шкіри.

Гранулематозне запалення характеризується формуванням саркоїдозоподібних гранульом, які найчастіше виявляються в легенях, лімфатичних вузлах, шкірі, кістковому мозку, селезінці і печінці або в багатьох органах одночасно.

Elena S. Resnick, Erin L. Moshier, James H. Godbold and Charlotte Cunningham-Rundles. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades – 2012

Ця патологія діагностується за допомогою біопсії тканин і вивіляється в 9,7% пацієнтів.

Часто ці утвори спонтанно збільшуються або повністю регресують без лікування. У випадку їх неконтрольованого збільшення виникають покази до призначення глюкокортикоїдів. Наявність гранулематозного запального процесу вказує на несприятливий перебіг та прогноз ЗВІД (Bates C.A., Ellison M.C.; Morimoto Y., Routes J.M.).

Інші прояви. До основних причинних інфекційних збудників реактивного артрити належать: *Mycoplasma hominis* і *Ureaplasma urealyticum*. Реактивний артрит найчастіше розвивається у вигляді асиметричного олігоартриту з переважним ураженням великих суглобів (колінних, гомілковоступневих), частіше без деструктивних змін, у хворих, які не отримували замісну терапію ВВІГ. У 10% хворих діагностується вірусний гепатит С, причиною якого стають трансфузії препаратів крові, а також гранулематозне ураження печінки, первинний міліарний цироз (Bergbreiter A., Salzer U.)

Chapel H. та ін. (2008) спостерігали за 334 пацієнтами, у яких був діагностований ЗВІД (середня тривалість спостереження склала 25,6 років). Дослідники визначили п'ять різних клінічних фенотипів: відсутність ускладнень, аутоімунні порушення, поліклональна лімфоцитарна інфільтрація, ентеропатія і розвиток лімфопроліферативних пухлин. Автори встановили, що у 83% пацієнтів був тільки один з цих фенотипів, а у 12,6% – ознаки двох фенотипів. Аналіз клінічних фенотипів показав, що найвищі показники летальності були пов'язані з ентеропатією і поліклональною лімфоцитарною інфільтрацією (відносний ризик 4,0 і 3,0 відповідно; $p < 0,001$). Поліклональна лімфоцитарна інфільтрація була пов'язана з п'ятиразовим збільшенням ризику злоякісних лімфопроліферативних пухлин. Сироваткові рівні ізотипів імуноглобулінів, аналогічно як і відносна й абсолютна кількість В-лімфоцитів, коливались у широких межах, що підтверджувало думку про гетерогенність цих порушень. Більш висока сироваткова концентрація IgM і низьке число CD8⁺-Т-лімфоцитів були прогностичними біомаркерами високого ризику розвитку поліклональної лімфоцитарної інфільтрації та аутоімунних порушень відповідно.

В огляді, присвяченому клінічним симптомам ЗВІД, Yong та ін. (2009) відзначили, що більшість пацієнтів схильні до рецидивуючих інфекцій органів дихання і шлунково-кишкового каналу. У таких хворих можуть розвиватися й інші ускладнення, в т.ч. лімфоїдна проліферація, спленомегалія, гранулематозне запалення, аутоімунні порушення і злоякісні пухлини. Окрім цього, на тлі гіпогамаглобулінемії можуть зустрічатися порушення функції моноцитів і/або Т-лімфоцитів. У родичів пацієнтів на ЗВІД відзначається підвищена частота селективного дефіциту IgA.

Для встановлення діагнозу ЗВІД необхідно виключити інші ПІД з порушенням антитілопродукції і вторинні/набуті імунодефіцити, які супроводжуються гіпогамаглобулінемією.

Коментар робочої групи:

Діагностичні критерії ЗВІД були розроблені Пан-Американською групою з імунодефіцитів і Європейським товариством імунодефіцитів (ESID).

ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID, 2014

Критерії діагностики:

Щонайменше одна з наступних ознак:

- підвищена схильність до інфекцій;
- аутоімунні маніфестації;
- гранулематозні захворювання;
- поліклональна лімфопроліферація неясної етіології;
- обтяжений сімейний анамнез за дефектами антитілоутворення.

А також:

значне зниження IgG та значне зниження IgA з або без зниження IgM (визначених щонайменше двічі; $<2SD$ від вікової норми)*.

А також щонайменше одна з наступних змін:

- знижена продукція поствакцинальних антитіл (і/або відсутність ізогемаглютинінів); тобто відсутність їх захисних рівнів, незважаючи на вакцинацію;
- зниження В-клітин пам'яті ($<70\%$ вікової норми).

А також:

виключені вторинні причини гіпогамаглобулінемії (див. окремий список).

А також: встановлення діагнозу у віці більше 4-х років (проте симптоми можуть з'являтися раніше)**.

А також: відсутність ознак глибокого дефіциту Т-лімфоцитів, визначеного за 2 з наступних параметрів:

- CD4- клітин/мікролітр: 2-6 pp. < 300 , 6-12 pp. < 250 , > 12 p. < 200 ;
- % наївних CD4: 2-6 pp. $< 25\%$, 6-16pp. $< 20\%$, > 16 p. $< 10\%$;
- Відсутність Т-клітинної проліферації з мітогенами***.

*SD-стандартне відхилення від середньої вікової норми (вікові норми рівнів сироваткових імуноглобулінів подані в додатку 5).

**Для пацієнтів віком менше 4 років, а також для пацієнтів з неповною відповідністю до вищезгаданих критеріїв необхідно застосовувати діагноз «некласифікована гіпогамаглобулінемія».

***Для пацієнтів з глибоким дефіцитом Т-клітин необхідно застосовувати діагноз «Некласифікований комбінований імунодефіцит»

Дитяча імунологія: підручник/ Л.І.Чернишова, А.П. Волоха, Л.В. Костюченко та ін.; за ред. проф. Л.І.Чернишової, А.П. Волохи. – К.: ВСВ «Медицина», 2013. – 720с

Критерії діагностики***КЛІНІЧНІ:***

- Дебют імунодефіциту у вигляді рецидивуючих інфекцій у дорослому віці (6 разів на рік) чи в дитячому (8 разів на рік);
- Розвиток рецидивуючих бактеріальних інфекцій бронхолегеневої системи: бронхіти, пневмонії (не менше 2 епізодів на рік);
- Рецидивуючий синусит - 2 та більше рази на рік, хронічний синусит - резистентний до антибактеріальної терапії тривалістю більше 1 місяця;
- Рецидивуючий отит 2 та більше рази на рік, резистентний до терапії тривалістю більше 1 місяця;
- Сепсис, остеомієліт, менінгіт;
- Рецидивуючі і персистуючі вірусні (герпевірусні), грибкові (кандидоз) та паразитарні (лямбліоз) інфекції;
- Аутоімунні хвороби в 50% пацієнтів (аутоімунна гемолітична анемія, аутоімунна тромбоцитопенія, ревматоїдний артрит, аутоімунний гепатит тощо);
- Ураження шлунково-кишкового каналу: неспецифічний коліт, хвороба Крона, синдром мальабсорбції, нодулярна лімфоїдна гіперплазія;
- Гранульоматозні ураження легень, печінки, селезінки, шкіри;
- Підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень.

ЛАБОРАТОРНІ:

- Значне зниження (понад 2SD) щодо вікової норми хоча б двох з трьох основних ізотипів загальних сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA);
- Недостатня відповідь на вакцинальні білкові (дифтерійний та правцевий анатоксини) та полісахаридні (*Haemophilus influenzae b*, *Streptococcus pneumoniae*) антигени;
- Нормальна або знижена кількість та функції В-лімфоцитів, дефіцит В-клітин пам'яті;
- Нормальна або знижена кількість Т-лімфоцитів, зокрема CD4⁺ та змінені функції цих клітин.

ПІДТВЕРДЖУЮЧІ:

- Пацієнтам чоловічої статі слід проводити дослідження btk-гену з метою виключення пізнього дебюту хвороби Брутона;
- Виявлення причиннозначимих мутацій в одному з генів: *TNFRSF13B*, *ICOS*, *CD19*, *TNFRSF13C*, *MS41A(CD20)*, *CD81*, *CR2(CD21)*, *LRBA*, *PRKCD*, *NFKB2*, *IL21*.

На основі критеріїв діагностики лікар-імунолог амбулаторно може виставити ЗВІД та скерувати пацієнта для підбору та проведення лікування у стаціонарних умовах у міський центр клінічної імунології та алергології або на імунотерапевтичні ліжка міської широкопрофільної лікарні.

Чоп'як В.В., Костюченко Л.В., Романишин Я.Ю. Алгоритм надання медичної допомоги хворим на первинні імунодефіцити // Методичні рекомендації. – Київ, 2012.- 54 с.;

Диференціальна діагностика

При верифікації ЗВІД необхідно проводити диференційну діагностику з гіпогамаглобулінеміями різного генезу (розділ 6) та іншими варіантами ПІД.

Диференціальна діагностика

Назва	Особливості анамнезу	Клінічні критерії	Діагностика
Загальний варіабельний імунодефіцит	• Природжений ІД • Виявляється у чоловіків та жінок • Маніфестація після 10 років	• Рецидивуючі бактерійні інфекції органів дихання (bronхоектатична хвороба, пневмонія, хронічний синусит) • Рецидивуючі вірусні, грибкові, паразитарні інфекції • Аутоімунні хвороби (аутоімунна анемія та тромбоцитопенія, ревматоїдний артрит) • Ураження ШКТ (неспецифічний коліт, хвороба Крона, синдром мальабсорбції) • Підвищений ризик розвитку новоутворів	• Значне зниження двох із трьох основних класів загальних сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA), сумарна кількість яких більша 2SD • Нормальна або знижена кількість В-лімфоцитів. • Кількісні та функціональні порушення Т-лімфоцитів • Зниження кількості CD4⁺-лімфоцитів
Вибірковий дефіцит А (селективний дефіцит А)	• Природжений імунодефіцит • Хворіють чоловіки та жінки	• Підвищена частота бактерійних інфекцій дихальних шляхів і ШКТ • Алергічні хвороби	• Зниження рівня сироваткового IgA (менше 0,07 г/л) • Нормальний рівень

Назва	Особливості анамнезу	Клінічні критерії	Діагностика
	Маніфестація у будь-якому віці	Аутоімунні хвороби	сироваткових IgG та IgM - Нормальний рівень компонентів комплементу - Нормальна функціональна активність Т- і В-лімфоцитів - Активність фагоцитозу в межах норми
Хвороба Брутона	- Природжений імунодефіцит - Хворіють хлопчики - Маніфестація з 4-6 місяців	- Рецидивуючі бактерійні інфекції органів дихання - Рецидивуючий отит - Сепсис, остеомієліт - Рецидивуючі бактерійні інфекції шкіри - Гіпоплазія лімфатичних вузлів - Артрити аутоімунного або інфекційного генезу	- Знижена кількість В-лімфоцитів (CD19 або CD20) менше 2% - Зниження рівня IgG менше 2 г/л - IgM, IgA, IgE відсутні або наявні в дуже низькій концентрації - Кількість та функція Т-лімфоцитів в нормі - Нормальний рівень компонентів комплементу - Відсутність В-клітинної тирозинкінази
Інші уточнені імунодефіцитні порушення (вторинні набуті імунодефіцити)	- ВІЛ-неасоційовані набуті/вторинні імунодефіцити чи імунодефіцитні порушення - Виражені клінічні симптоми (часто рецидивуючі інфекційні хвороби різного генезу тощо) - Зміни кількісних і функціональних показників імунної системи (клітинної і гуморальної ланки природженого та набутого імунітету) - Причини розвитку: - спленектомія - тривале застосування	- Затяжний, млявий характер перебігу інфекційних та соматичних хвороб з хронізацією процесу - Неефективність застосування традиційних схем лікування, необхідність використання антимікробних препаратів резерву тощо - Регіонарна/системна лімфаденопатія - Гепатоспленомегалія - Міалгічний, артралгічний синдроми - Бактерійні ураження шкіри (піодермія, абсцеси, флегмони) - Повторні пневмонії різного генезу	- загальний аналіз крові: лімфоцитоз/лімфопенія - Зниження кількості та порушення функціональної активності клітин нейтрофільно-моноцитарної ланки - Зниження кількості та порушення функціональної активності Т- і В-лімфоцитів, NK-клітин

Назва	Особливості анамнезу	Клінічні критерії	Діагностика
	цитостатиків, імуносупресорів, цитокинів, моноклональних антитіл, променевої терапії	Ураження нервової системи	

4. КЛАСИФІКАЦІЯ, ФОРМУЛЮВАННЯ ТА КОДУВАННЯ ДІАГНОЗУ

Загальний варіабельний імунodefіцит, за визначенням Комітету експертів ВООЗ у 1987 році – це ПІД, який успадковується за аутосомно-рецесивним або домінантним типом й характеризується дефектом синтезу антитіл та порушенням клітинного імунітету. Характерними імунологічними проявами захворювання є порушення функції Т- і В-лімфоцитів та гіпоамаглобулінемія.

Для статистичного кодування хвороб з 1999 року в Україні застосовується Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду (ВООЗ, Женева, 1995).

Класифікація ЗВІД за МКХ-10:

D83 Загальний варіабельний імунodefіцит

D83.0 Загальний варіабельний імунodefіцит з переважними порушеннями кількості та функції В-клітин

D83.1 Загальний варіабельний імунodefіцит з переважними порушеннями імунорегуляторних Т-клітин

D83.2 Загальний варіабельний імунodefіцит з аутоантитілами до В- та Т-клітин

D83.8 Інші загальні варіабельні імунodefіцити

D83.9 Загальний варіабельний імунodefіцит, не уточнений

Згідно з цією класифікацією, для визначення патологічного стану із залучення імунної системи запропоновані рубрики D80-D89, а для визначення патологічного стану, який пов'язаний з ПІД – рубрика D80-D83. Терміну «загальний варіабельний імунodefіцит з переважними порушеннями кількості та функції В-клітин» відповідає клінічний термін «гіпоамаглобулінемія», для якого характерні обтяженість сімейного анамнезу та ознак рецидивуючих бактерійних інфекцій з переважним ураженням органів дихання (90%), шкіри (21%), органів імунної системи (15%), травної системи (13%), менінгеальних оболонок (6%), суглобів (6%), клітин крові (6%). Найбільш характерним є зниження в крові (як мінімум в 2 рази) рівня імуноглобулінів трьох основних класів (IgG, IgM, IgA) або, принаймні, двох класів IgG, IgA і/або IgM. Рівень IgG складає менше 4 г/л у всіх хворих.

У деяких пацієнтів можуть виявлятися функціональні порушення Т-клітинного імунітету: зниження співвідношення CD4/CD8, підвищення активованих Т-лімфоцитів; зниження проліферативної активності Т-лімфоцитів на мітогени; підвищення активності натуральних кілерних клітин. Захворювання маніфестує в будь-якому віці, однак найчастіше після 2-3-х років, в 15-25 років і в 55-60 років. Особливості клінічного перебігу: бронхоектази, гіпоплазія лімфоїдної тканини кишківника, мальабсорбція з спруподібним синдромом, тяжкий лямбліоз, дефіцитні анемії, гіпопротеїнемія; аутоімунна патологія (аутоімунні тромбоцитопенія і анемія, системний червоний вовчак, реактивний артрит, дерматоміозит), лімфоми і злоякісні пухлини, переважно ШКТ; спленомегалія, дифузна лімфаденопатія. Характерна відсутність формування післявакцинального імунітету.

Для ЗВІД характерним є дефект антитілопродукції, однак за останні роки визначені інші імунологічні порушення. Дефект антитілоутворення відноситься до найбільш типового

й проявляється вираженим зниженням концентрації IgG у сироватці крові (принаймні, на 2 SD нижче середньої для певного віку) та істотним зниженням, принаймні, одного з ізотипів IgM і IgA. У більшості пацієнтів виявляється зниження В-лімфоцитів. Часто спостерігається зниження кількості або порушення функції Т-лімфоцитів та дендритних клітин.

Класифікація відповідно до молекулярно-генетичних дефектів:

1. загальний варіабельний імунodefіцит невідомого походження
2. загальний варіабельний імунodefіцит 1 типу (дефіцит *ICOS*)
3. загальний варіабельний імунodefіцит 2 типу (дефіцит *TNFRSF13B*)
4. загальний варіабельний імунodefіцит 3 типу (мутації в гені *CD19*)
5. загальний варіабельний імунodefіцит 4 типу (мутації в гені *BAFF-R /TNFRSF13C*)
6. загальний варіабельний імунodefіцит 5 типу (мутації в гені *CD20*)
7. загальний варіабельний імунodefіцит 6 типу (мутації в гені *CD81*)

Термін «загальний варіабельний імунodefіцит з переважними порушеннями імунорегуляторних Т-клітин» вживається при дефіциті *ICOS*, який успадковується за аутосомно-рецесивним типом. *ICOS* експресується лише на активованих Т-лімфоцитах. Маніфестація цієї форми ЗВІД спостерігається після 10 років. У 10-20% пацієнтів виявляється сімейна історія хвороби. У хворих з дефіцитом *ICOS* на тлі гіпогамаглобулінемії спостерігається тяжка В-лімфоцитарна лімфопенія, відсутність В-лімфоцитів пам'яті, підвищення кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів ($CD8^+$), активованих лімфоцитів ($CD8^+CD57^+$), Т-лімфоцитів пам'яті ($CD4^+CD29^+$) та зниження Т-хелперів ($CD4^+$) і натуральних кілерних клітин ($CD16^+/CD56^+$), а також проліферативної активності Т-лімфоцитів на мітогени. Однак, у більшості пацієнтів відсутні ознаки Т-лімфоцитарного імунodefіциту та визначається підвищена частота селективного дефіциту IgA.

Особливості клінічного перебігу: злоякісні лімфопроліферативні новоутворення, аутоімунні та гранулематозні хвороби, ентеропатія, спленомегалія.

У пацієнтів із ЗВІД другого типу (дефіцит *TACI*) визначається гіпогамаглобулінемія з низьким рівнем сироваткових IgG, IgM, IgA, рецидивуючі інфекції, в т.ч. середній отит, інфекції дихальних шляхів, ШКТ; спленомегалія, часті аутоімунні хвороби, в першу чергу аутоімунний тиреоїдит; лімфоми та злоякісні новоутворення, переважно ШКТ; відсутність післявакцинального імунітету на імунізацію пневмококовою вакциною і адекватний синтез специфічних антитіл класу IgG після введення правцевого анатоксину.

Дефекти В-лімфоцитів. У більшості хворих число В-лімфоцитів знаходиться на нижній межі норми або дещо знижене; у 10% хворих – ці клітини повністю відсутні. Фенотиповий аналіз В-лімфоцитів показав зниження кількості В-лімфоцитів пам'яті $CD27^+$ у більшості хворих.

Згідно з цією класифікацією, загальний варіабельний імунodefіцит невідомого походження відноситься до гетерогенної групи недиференційованих захворювань з різними типами успадкування (аутосомно-рецесивний, аутосомно-домінантний, Х-зчеплений), однак найбільш часто зустрічаються спорадичні випадки, при яких тип спадкування не простежується. Загальний варіабельний імунodefіцит 1 типу – це форма ЗВІД з гомозиготною мутацією в гені *ICOS* (локус патологічного гену 2q33). Загальний варіабельний імунodefіцит 2 типу (дефіцит *TNFRSF13B*) – це форма ЗВІД з гетерозиготними, гомозиготними або складними гетерозиготними мутаціями в гені *TNFRSF13B* хромосоми 17p11.2, який кодує трансмембранний активатор CAML (*TACI*). Необхідно пам'ятати, що мутації в гені *TNFRSF13B* також можуть сприяти формуванню селективного дефіциту IgA. Дослідженнями останніх років доведено, що причиною розвитку ЗВІД є додаткові мутації наступних молекул, які задіяні в процесі диференціації В-клітин та переключення синтезу ізотипів імунoglobulinів (Ig): *ICOS*, *CD19*, *BAFF-R*, *TACI*, поліморфізм *MSH5*.

При формулюванні діагнозу необхідно вказувати:

- a) форму імунodefіциту (з переважанням недостатності імуноглобулінів того чи іншого класу, порушенням функції/кількості В- або В- та Т-клітин);
- b) генетичний дефект (при можливості)
- c) характер ушкодження тонкого кишківника (морфологічна характеристика, наявність лімфоїдної гіперплазії, гіпогамаглобулінемічного спру), ступінь тяжкості синдрому порушеного всмоктування;
- d) ускладнення: наявність інфекційних захворювань: паразитарних (лямбліоз), бактерійних, вірусних, грибкових з ураженням різних органів і систем; аутоімунні, онкологічні, гранулематозні захворювання.

Приклади формулювання діагнозу:

1. Загальний варіабельний імунodefіцит з недостатністю імуноглобулінів всіх класів (мутація в гені *TNFRSF13B*) з дифузною лімфоїдною гіперплазією тонкої кишки. Синдром мальабсорбції III ступеня з білковою, електролітною і вітамінною недостатністю. Залізодефіцитна анемія, кахексія. Лямбліоз.
2. Загальний варіабельний імунodefіцит з недостатністю IgA та IgG (мутація в гені *ICOS*). Синдром мальабсорбції, білково-енергетична недостатність важкого ступеня, кахексія. Остеопороз. Гіпопротеїнемічні набряки. В12-дефіцитна анемія важкого ступеня.
3. Загальний варіабельний імунodefіцит з недостатністю імуноглобулінів всіх класів (мутацією в гені *ICOS*). Бронхоектатична хвороба, середньої тяжкості, ДН II ступеню. Хронічний гнійний пансинусит, стадія загострення. Аутоімунна нейтропенія. Спленомегалія.

Коментар Робочої групи:

У формулюванні діагнозу слід користуватися класифікацією та кодуванням діагнозу згідно з МКХ-10. У випадку встановлення генетичного дефекту його варто вказати в діагнозі. Також необхідно вказувати всі виявлені у хворого прояви та ускладнення як інфекційної, так і неінфекційної природи, ступінь наявної функціональної недостатності зі сторони уражених органів та систем. При інфекційних ускладненнях вказується не резистентність до антибіотика/ків у разі її наявності.

5. ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТА, ХВОРОГО НА ЗВІД

Діагностика ЗВІД, як і всіх імунodefіцитів, потребує комплексного клінічного й лабораторно-інструментального дослідження з метою виявлення порушення стану імунної системи, а також молекулярно-генетичного обстеження хворого та родичів.

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників. У комплекс обстеження хворих на ЗВІД входить:

- 1) анамнез (в т.ч. вік дебюту, частота та особливості перебігу інфекцій; збір антенатального, постнатального, спадкового, алергологічного, вакцинального, хірургічного тощо анамнезів);
- 2) фізикальне обстеження та загальний огляд з оцінкою стану всіх органів та систем з особливим акцентом на стан дихальної, травної системи, органів імунної системи;
- 3) лабораторні (загальні клінічні, імунологічні, морфологічні, молекулярно-генетичні);
- 4) інструментальні обстеження.

Common Variable Immunodeficiency (CVID) – diagnosis and management. United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) – Standards of care. ESID diagnostic criteria for PID, 2011

Лабораторне обстеження здійснюється у закладах охорони здоров'я, що надають первинну амбулаторну (I етап), вторинну спеціалізовану амбулаторну (II етап) та вторинну спеціалізовану стаціонарну медичну допомогу (III етап), а також складається з **обов'язкових досліджень та обстежень за показами**.

До загальних клінічних лабораторних досліджень, які проводяться на I етапі, відносяться:

- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх клітин лейкоформули)
- Визначення групи крові та резус-фактору – при потребі
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, сечовина, загальний білок, протеїнограма тощо – за показами
- Гострофазні білки – за показами
- Загальний аналіз сечі
- RW
- Антитіла до ВІЛ1/2 – за показами та за згодою хворого
- Бактерійні посіви шкіри, слизівки та біологічних рідин (з вогнищ інфекції) з визначенням чутливості до антибіотиків – за показами
- Рентгенографія органів грудної клітки – за показами

До обов'язкових загальних клінічних лабораторних досліджень, які проводяться на II етапі, відносяться:

- Рівень IgM, IgG, IgA, IgE в сироватці крові
- Лімфограма: CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD19⁺-, CD20⁺, CD16⁺/56⁺-лімфоцити (% , Г/л)
- Титри ізогемаглютининів – при можливості
- Рівень специфічних антитіл після вакцинації (через 4 тижні) – при можливості
- Електрокардіографія
- Ехокардіографія
- УЗД внутрішніх органів
- Спірометрія, пневмотахометрія
- Бактерійні посіви шкіри, слизівки та біологічних рідин (з вогнищ інфекції) з визначенням чутливості до антибіотиків – за показами
- Рентгенографія органів грудної клітки – за показами
- Консультації лікарів: пульмонолога, фтизіатра, ендокринолога, офтальмолога, отоларинголога, гематолога, дерматовенеролога, гастроентеролога, ревматолога, невролога, хірурга, онколога та інших (за показами)

Обов'язкові обстеження повинні проводитися всім хворим з гіпогемаглобулінемією та рецидивуючими інфекційними захворюваннями для визначення форми імунodefіциту, оцінки стану ушкоджених органів (органів-мішеней) та факторів ризику. При відсутності можливостей проведення тих чи інших досліджень на II етапі, їх слід запланувати і провести на III етапі.

До загальних клінічних лабораторних досліджень, які проводяться на III етапі за показаннями відносяться:

- Визначення В-лімфоцитів пам'яті – при можливості
- Рівень підкласів IgG – при можливості
- Визначення анти-IgA антитіл – при можливості
- Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами – при можливості
- Електрофорез сечі (дорослим)
- Цитологічні дослідження (бронхіальних секретів, кон'юнктивальної рідин, зішкрябів слизових, слини тощо)

- Загальна комплементарна активність сироватки (CH50) та компоненти комплементу C4, C2, C3

- Фаготест (фагоцитарний показник, НСТ-тест: спонтанний та стимульований)
- Маркери вірусів гепатитів В, С
- Специфічний IgE (харчова, респіраторна панелі тощо)
- Ідентифікація лямблій у дуоденальному вмісті чи калі
- ПЛР-діагностика інфекцій: простого герпесу, ЦМВ, EBV, мікоплазми, токсоплазми, хламідій тощо

- Визначення аутоімунних маркерів: РФ, ЦИК, кріоглобулінів, антинуклеарних, антинейтрофільно-цитоплазматичних антитіл, кріоглобулінів, пряма і непряма реакція Кумбса тощо

- Онкомаркери – відповідно до наявних показів
- Пункція кісткового мозку
- Біопсія лімфатичного вузла з подальшим цитогістологічним дослідженням
- Бронхоскопія з біопсією слизової бронхів
- Езофагофіброгастродуоденоскопія
- Колоноскопія
- Електроенцефалографія
- МРТ – відповідно до наявних показів
- КТ – відповідно до наявних показів
- Генетичні дослідження (при можливості) та медико-генетичне консультування родини

- Консультації лікарів: пульмонолога, фтизіатра, ендокринолога, офтальмолога, отоларинголога, гематолога, дерматовенеролога, гастроентеролога, ревматолога, невролога, хірурга, онколога та інших – відповідно до наявних показів

Коментар Робочої групи:

При наданні медичної допомоги, починаючи з II етапу вторинної спеціалізованої допомоги, необхідно провести в першу чергу наступні дослідження: 1) рівень сироваткових імуноглобулінів; 2) аналіз сироватки та сечі методом електрофорезу.

Усім пацієнтам з підозрою на ЗВІД необхідно визначити рівень специфічних антитіл до вакцинальних антигенів, зокрема правця, дифтерії та ін., проти яких хворий був щеплений. Якщо рівень вказаних специфічних антитіл низький, а клінічний стан дозволяє, таким пацієнтам рекомендовано зробити щеплення з діагностичною метою ввести анатоксин правця і/або дифтерії, при можливості також вакцини проти пневмококів та гемофільної інфекції типу b (особливо у хворих з рецидивуючими інфекціями верхніх та нижніх дихальних шляхів та особливо у групі, що мають тривалий перебіг та резистентні до антибіотикотерапії). Наступне визначення титру специфічних антитіл необхідно проводити через 4-6 тижнів, адже відсутність або дуже слабка відповідь на вакцинальні антигени – один з важливих критеріїв діагностики ЗВІД, а також показник для визначення необхідності повторних щеплень даною вакциною. При неможливості проведення згаданого втручання (як правило, у важких хворих виникає потреба негайно розпочинати замісну терапію імуноглобулінами, що не дозволяє надалі адекватно оцінити продукцію власних антитіл) цей тест замінюють на визначення титру ізогмаглютинінів, який теж входить в діагностичні критерії ЗВІД.

Пацієнтам також проводяться дослідження показників лімфограми, при можливості – визначення В-клітин пам'яті, функціональні дослідження Т- та В-клітинної ланок. Дослідження системи комплементу та фагоцитозу необхідні тим хворим, у яких при підозрі на ПІД не виявилось відхилень в показниках Т- та В-клітинної ланок, тобто є підстави для подальшого діагностичного пошуку.

При низькому рівні IgA необхідно дослідити анти-IgA антитіла, оскільки їх наявність може приводити до важких анафілактичних реакцій на препарати крові, в тому числі на

внутрішньовенні імуноглобуліни.

За показами проводяться дослідження, спрямовані на виявлення вогнищ інфекції та інших ускладнень, притаманних хворим на ЗВІД. Так, при бронхолегеневій патології показані рентгенографія/томографія органів грудної клітки, дослідження функції легень і мікробіологічні дослідження. Необхідно також виключити вторинні причини гіпогамаглобулінемії.

Пацієнтам з наявною клінічною картиною, притаманною ЗВІД, та нормальними рівнями сироваткових імуноглобулінів необхідно продовжити діагностичний пошук інших форм ПІД, зокрема провести обстеження системи комплементу та фагоцитозу (згадані вище в числі досліджень за показаннями, які проводяться на III етапі обстеження).

6. ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ДІАГНОЗ

Узагальнені дані робочої групи з наступних джерел:

- Conley M. E., Notarangelo L. D., Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin. Immunol. 1999; 93: 190-197.
- Geha R. S., Notarangelo L. D., Casanova J. L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 120: 776-794.
- Bonilla F. A., Bernstein I. L., Khan D. A. et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2005; 94 (Suppl. 1): 1-63.
- Ярцев М. Н., Яковлева К. П. Первичные иммунодефицитные состояния. Качество жизни. Медицина 2005; 4: 66-72.

При верифікації ЗВІД необхідно проводити диференційну діагностику з гіпогамаглобулінеміями різного генезу.

Визначені наступні причини гіпогамаглобулінемії:

1. Медикаменти:

- антималярійні препарати
- каптоприл
- карбамазепін
- глюкокортикоїди
- диклофенак
- солі золота
- пеніциламін
- фенітоїн
- сульфасалазин
- наркотичні речовини

2. Генетичні порушення:

- атаксія-телеангіектазія
- аутосомна форма ЗВІД
- гіпер-IgM імунодефіцит
- дефіцит транскобаламіну II

3. Гіпогамаглобулінемія:

- X- зчеплена агамаглобулінемія
- X-зчеплені лімфопроліферативні хвороби (EBV асоційовані)
- X-зчеплений ЗВІД

4. Деякі порушення обміну речовин

5. Хромосомні аномалії:

- Хромосоми 18Q-синдром

- моносомія 22
- трисомія 8
- трисомія 21

6. Інфекційні захворювання

- ВІЛ-інфекція/СНІД
- природжена краснуха
- природжена цитомегаловірусна інфекція
- природжена токсоплазмозна інфекція

7. Злоякісні новоутворення

- хронічний лімфолейкоз
- імунodefіцити з тимомою
- неходжкінська лімфома
- В-клітинні злоякісні новоутворення

8. Системні хвороби

9. Імунodefіцит, викликаний гіперкатаболізмом імунoglobulinів

10. Імунodefіцит, спричинений надмірною втратою імунoglobulinів

(нефроз, тяжкі опіки, лімфангієктазія, тяжка діарея)

Основний диференціальний діагноз повинен бути проведений між первинною недостатністю антитіл (особливо у молодих пацієнтів) та вторинними причинами гіпоагаглобулінемії (особливо у людей старшого віку). Інші ПІД повинні бути виключені особливо в тих випадках, коли анамнестично встановлений ранній початок симптомів і/або ускладнений сімейний анамнез. У першу чергу необхідно виключити наступні хвороби: Х-зчеплену агаглобулінемію (хворобу Брутона), дефіцит CD40 ліганду, Х-зчеплені лімфопроліферативні захворювання, гемобластози, особливо в дорослих пацієнтів (хронічний лімфолейкоз, мієломна хвороба, тимома, лімфогранульоматоз); ентеропатії з втратою білка (нефротичний синдром), вживання наркотиків, протисудомних і протиревматичних препаратів, глюкокортикоїдів.

Диференціальну діагностику, в першу чергу, необхідно провести з наступними формами ПІД:

1. Х-зчеплена агаглобулінемія (Х-АГГ, хвороба Брутона) – класичний приклад ПІД з дефектом продукції антитіл, при якому Т-клітинна ланка імунної системи залишається інтактною. Відмінною особливістю Х-зчепленої агаглобулінемії (Х-АГГ) є її рання маніфестація – після 4-6 місяців, коли максимально знижується концентрація материнських антитіл, які потрапили в організм дитини через плаценту чи з грудними молоком. Клінічні ознаки та причинні антигени ідентичні зі ЗВІД. Бактерійні інфекції уражають органи дихання, ШКТ, шкіру, слизові оболонки. Типовими збудниками при Х-АГГ є: *Haemophilus influenzae* і *Streptococcus pneumoniae*. Більшість вірусних, грибкових, мікобактерійних інфекцій менш характерні в зв'язку з функціонуванням Т-клітинного імунітету. Однак, можуть розвиватися тяжкі ентеровірусні менінгоенцефаліти. У пацієнтів з Х-АГГ відсутній чи різко знижений рівень всіх п'яти класів імунoglobulinів (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD), а при імунотипуванні В-клітинного паростка не виявляються плазматичні клітини. Натомість, у пацієнтів з ЗВІД спостерігається зниження двох або трьох класів імунoglobulinів (IgG, IgM, IgA) та присутні плазматичні клітини в стерильному пункті. Число В-лімфоцитів при цих ПІД можуть бути в межах норм, так і зниженими чи навіть відсутніми. Для диференціації ЗВІД й хвороби Брутона у хлопців з гіпоагаглобулінемією та дефіцитом В-клітин необхідно проводити генетичні дослідження з метою виявлення мутації брутонової тирозинкінази – маркера Х-зчепленої агаглобулінемії.

2. Синдром Гуда (імунodefіцит з тимомою) – це рідкісна форма ПІД. На відміну від загального варіабельного імунodefіциту дебют цього синдрому більш пізній – на 4-5 десятиліттях життя, клінічна картина схожа з проявом ЗВІД. Головною відмінністю синдрому Гуда є формування тимом, при гістологічному дослідженні якої виявляються доброякісні варіанти. У хворих з синдромом Гуда діагностуються опортуністичні інфекції: цитомегаловірусний коліт, шкірно-слизовий кандидоз, ретиніт, діарея, яка характерна для

50% хворих; аутоімунні захворювання: міастенія, цукровий діабет, тромбоцитопенія, нейтропенія, істинна еритроцитарна аплазія. Причинами вказаних інфекцій стають герпесвіруси, *Pneumocystis carinii*. При імунологічному дослідженні виявляють гіпогамаглобулінемію, відсутність В-лімфоцитів, порушення співвідношення $CD4^+/CD8^+$, зниження кількості Т-лімфоцитів.

3. Гіпер IgM-синдром відноситься до антитілозалежних імунодефіцитів. Захворювання як правило дебютує в дитячому і ранньому дитячому віці – до 3 років. Клінічна картина, так як і при ЗВІД, представлена рецидивуючими інфекціями, в першу чергу, органів дихання і шлунково-кишкового каналу, аутоімунними порушеннями, онкологічними захворюваннями. Причиною рецидивуючих інфекцій органів дихання найчастіше стає *Pneumocystis carinii*, а ШКТ – криптоспоридії. Аутоімунні хвороби представлені гемоцитопеніями, гломерулонефритом, ревматоїдним артритом. При імунологічному дослідженні виявляються різке зниження в сироватці крові рівнів IgG і IgA при нормальному або високому вмісті IgM; кількість В-лімфоцитів у межах норми. Ідентифіковано 5 різних генетичних дефектів, що призводять до розвитку гіпер- IgM-синдрому. Основна диференційна діагностика гіпер-IgM-синдрому і раннього початку ЗВІД здійснюється за допомогою генетичного типування.

4. Синдром Наймегена – відноситься до групи комбінованих ПІД. Клінічні прояви подібні до таких як при ЗВІД і гіпер-IgM-синдромі: переважають інфекційні захворювання органів дихання, висока частота злоякісних новоутворень. Основною відмінною ознакою синдрому Наймегена є наявність у хворих мікроцефалії і характерних змін зовнішності («пташине» обличчя). У хворих з синдромом Наймегена часто діагностуються гемобластози (гострі лейкози, лімфоми, лімфогранульоматоз); характерні зміни на шкірі (невуси, гемангіоми, в т.ч. кавернозні, гіпопігментовані плями). При дослідженні імунного статусу визначається абсолютна лімфопенія; зниження кількості $CD3^+$ -лімфоцитів; у частини пацієнтів підвищення кількості натуральних кілерних клітин; зниження сироваткового рівня IgA та/або IgG; дефіцит одного або кількох субкласів IgG. Маркером синдрому Наймегена є «слов'янська» мутація гена NBN.

5. Селективний дефіцит IgA – ПІД, поширеність якого є досить значною – 1:500, причому в 80% осіб цей дефект має асимптомний перебіг. Клінічні прояви представлені інфекційними, аутоімунними та алергічними захворюваннями. На відміну від ЗВІД при селективному дефіциті IgA інфекції органів дихання мають як правило неважкий перебіг, не схильні до хронізації та формування ускладнень. Аутоімунні й алергічні захворювання мають аналогічний перебіг як і в осіб з нормальним сироватковим рівнем IgA. При імунологічному дослідженні в сироватці крові виявляється ізольоване зниження концентрації IgA $< 0,05$ г/л, а рівні IgG, IgM та інші імунологічні показники знаходяться в межах норми. Особливо складною виявляється диференційна діагностика ЗВІД та дефіциту підкласів IgG. Щодо клінічної характеристики дефіциту підкласів IgG, вона детально не вивчена, хоча більшість дослідників також вказують на асимптомний перебіг цього імунодефіциту. Таким чином, немає необхідності проводити дослідження підкласів IgG на першому етапі медичної допомоги. Слід виключати інші форми ПІД, зокрема Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром, синдроми з наявними клінічними маркерами у вигляді мікроцефалії (синдром Наймегена), атаксії та телеангіектазій (синдром Луї-Бар), тромбоцитопенії та екземи (синдром Віскота-Олдрича) тощо. В даному випадку варто пам'ятати про існування «легких» форм згаданих імунних дефектів з можливістю більш пізнього дебюту, що може потребувати диференціації виявлених у хворих лабораторних імунологічних змін з ЗВІД.

Нейтропенія часто виявляється на тлі гострої інфекції у вигляді вторинної нейтропенії і може проявлятися у вигляді гарячки й бактерійної інфекції слизових оболонок, ясен і шкіри. Важка нейтропенія визначається при абсолютній кількості нейтрофілів менше 500 клітин/мл ($0,5 \times 10^9$ /л). Зниження числа нейтрофілів призводить до пригнічення запалення і підвищення сприйнятливості до бактерійних і грибкових інфекцій. Нейтропенія часто проявляється у вигляді гарячки й бактерійної інфекції слизових оболонок, ясен і шкіри. Нейтропенія, як і інші цитопенії, може бути першою клінічною ознакою ЗВІД. Тому хворі з цитопеніями

потребують визначення імуноглобулінів та показників лімфограми для виключення однієї з можливих їх причин – ПД.

6. Аутоімунний лімфопроліферативний синдром – ПД, для якого характерний дефект апоптозу лімфоцитів. Клінічна картина захворювання характеризується розвитком лімфопроліферативного й аутоімунного синдромів. Захворювання починається рано із збільшення всіх груп лімфовузлів, селезінки і печінки. Надалі в будь-якому віці приєднуються аутоімунні захворювання: гемоцитопенії, гломерулонефрит, артрит, васкуліт, системний червоний вовчак, аутоімунний гепатит, запальні захворювання кишківника. На відміну від ЗВІД при аутоімунному лімфопроліферативному синдромі рідко виникають інфекції органів дихання. При дослідженні стану імунної системи, на відміну від ЗВІД, у більшості хворих з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом у сироватці крові визначається збільшення рівнів імуноглобулінів усіх класів, однак зареєстровані випадки трансформації гіперімуноглобулінемії в гіпо- й агамаглобулінемію. При аутоімунному лімфопроліферативному синдромі відзначається збільшення кількості подвійно негативних клітин TCR α/β^+ CD4-CD8-, підвищення рівня IL-10, IL-4 і IL-5, зниження синтезу ІФН- γ та IL-12. Основним підтвердженням наявності аутоімунного лімфопроліферативного синдрому служить виявлення мутації в гені TNFRSF6.

7. Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром (хвороба Дункана). В основі цього синдрому, лежить спадковий за рецесивним типом імунодефіцит, який проявляється у вигляді зниження імунної відповіді на Епштейн-Барра вірус (EBV). XLP зустрічається з частотою 1-3 випадки на 1 000 000 живонароджених хлопчиків. До даного часу описано близько 400 випадків синдрому Дункана менш, ніж у 100 сім'ях. Вперше дану патологію описав David T. Purtilo у 1969 році в сім'ї, де хлопчики помирали від інфекційного мононуклеозу. Одна з назв хвороби (синдром Дункана) пов'язана із прізвищем цієї сім'ї.

При XLP порушується взаємодія між В-, Т- та NK- клітинами, причому 60% випадків захворювання обумовлені мутаціями гену *SH2D1A*, що кодує SLAM-асоційований протеїн (SAP). Дефіцит SAP призводить до порушення активації та зниження цитотоксичності CD8+ та NK-клітин, зменшення синтезу регуляторних цитокінів, в тому числі і INF- γ , в результаті чого прогресує поліклональна проліферація трансформованих EBV-вірусом В-клітин, що вважається причиною більшості фенотипових проявів XLP.

Інших 40% відсотків випадків XLP припадає на мутації гену, що кодує Х-зчеплений інгібітор апоптозу (X-linked inhibitor-of-apoptosis *XIAP* або *BIRC4*). Даний білок відіграє ключову роль у пригніченні апоптозу клітин, який індукується або вірусною інфекцією, або гіперпродукцією каспаз (ферменти, які відповідають за смерть клітини). *XIAP* є необхідним для виживання і/або диференціювання NK-клітин і вважається потенційним регулятором лімфоцитарного гомеостазу *in vivo*. Дефіцит *XIAP* є причиною розвитку XLP II типу, патогенез якого на даний час є на етапі дослідження.

Клінічна картина XLP характеризується вираженим поліморфізмом, проте найбільш часто зустрічаються такі феномени, як незвичайно важкий, „фатальний” перебіг інфекційного мононуклеозу, дизгамаглобулінемія, і/або лімфопроліферативні захворювання. Маніфестація XLP може бути різною навіть у пацієнтів з однієї родини.

«Фатальний» інфекційний мононуклеоз спостерігається у 58% хворих на XLP і обумовлений надмірною імунною відповіддю з неконтрольованою проліферацією цитотоксичних Т-, В-клітин, макрофагів. У хворого розвивається лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, фульмінантний гепатит з розвитком печінкової недостатності, яка і є найбільш частою причиною смерті даної категорії хворих та складає 90%. При блискавичному перебігу EBV-інфекції також описані глибокі порушення кровотворення, мононуклеарний міокардит, інтерстиціальний нефрит. У пацієнтів, що вижили після перенесеного мононуклеозу, розвиваються такі ускладнення, як дизгамаглобулінемія (31%), лімфома (30%), менш часто – апластична анемія (3%), лімфоїдний грануломатоз (1,5%) або некротизуючий васкуліт (1,5%).

XLP слід запідозрити в особи чоловічої статі з фатальним або дуже важким перебігом EBV-індукованого інфекційного мононуклеозу чи іншої вірусної інфекції (грип, аденовірус),

імунодефіцитом (зниження Т-, В- та NK-клітин, гіпоамаглобулінемія), лімфомою (особливо В-клітинною неходжкінською), гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом, особливо з EBV-асоціацією. Для підтвердження діагнозу проводиться генетичне дослідження (*SH2D1A*- і/або *XIAP*-генів) і/або визначення експресії SAP-протеїну на Т-клітинах.

8. Хвороба Уіпла (інтестинальна ліподистрофія, «середземноморська абдомінальна лімфома») – рідкісне захворювання, що проявляється мігруючим артритом і прогресуючим ураженням тонкої кишки з наступними домінуючими проявами: діарея, стеаторея – «жирний стілець», у важких випадках синдром порушеного всмоктування. Початок хвороби, зазвичай, спостерігається у віці 30-50 років, причому чоловіки хворіють частіше, ніж жінки (9:1). У слизовій оболонці кишківника, синовіальної тканини, а також практично в кожному органі при електронному мікроскопічному дослідженні можна виявити стержнеподібні включення мікроорганізмів, які зникають після лікування антибіотиками. Найважливішою діагностичною ознакою цього захворювання є наявність багатоядерних пінистих клітин в слизовій оболонці і лімфатичних вузлах ураженого кишківника, макрофагів, що містять ШКТ-позитивні (глікопротеїнові) гранули (незавершений фагоцитоз бактерій-бацил Уіпла). Однак, отримати культуру мікроорганізму в лабораторних умовах поки що не вдалося. Таким чином, провідні симптоми хвороби Уіпла наступні: незначна гарячка, втрата маси тіла, не пов'язана з діареєю, гіперпігментація шкірних покривів, лімфаденопатія, гіпотонія, неерозивний артрит, сакроілеїт, схильність до розвитку полісерозитів. У крові виявляються анемія і лейкоцитоз з нейтрофіліозом. Характерною ознакою синовіального випоту вважається високий вміст в ньому моноклеарних клітин.

Описані **інші варіанти хвороби важких ланцюгів** (μ-ланцюгів, дельта-ланцюгів і λ-ланцюгів). Передбачається, що в основі хвороби α-ланцюгів лежить ПІД, пов'язаний із природженим порушенням синтезу імуноглобулінів. Висловлюється також гіпотеза про можливість виникнення хвороби α-ланцюгів внаслідок тривалої інвазії кишковими мікроорганізмами, що викликають підвищену продукцію IgA. Не можна виключати й можливості специфічного вірусного агенту як етіологічного фактору. У кожному випадку захворювання необхідно обов'язково проводити гістологічне дослідження слизової оболонки тонкої кишки, а також імунологічне дослідження сироватки крові. З їх допомогою діагностують лімфому або її підтип, хворобу α-ланцюгів, виключають первинний варіабельний імунодефіцит, хворобу Уіпла й лімфангієктазію.

При проведенні диференційної діагностики необхідно виокремити можливий **вторинний/набутий імунодефіцит**, особливо у дітей старшого віку та дорослих. Необхідно звернути увагу на: 1) на кількість протягом року інфекційних захворювань органів дихання та ЛОР-органів (отит, синусит, в т.ч. алергічний риносинусит, пневмонія тощо); 2) вплив шкідливих факторів довкілля (умови проживання, навчання, роботи, тютюнопаління, харчування тощо); 3) провести дослідження на ВІЛ-інфекцію.

Коментар Робочої групи:

Диференціація ЗВІД проводиться згідно з критеріями діагностики цього захворювання і потребує виключення інших форм первинних і вторинних імунодефіцитів, що супроводжуються гіпоамаглобулінемією.

*Якщо в пацієнтів існує підозра на Х-АГГ, необхідно провести молекулярно-генетичні дослідження з метою виявлення або виключення Х-зчепленої амаглобулінемії, Х-зчепленого лімфопроліферативного синдрому (*SY2D1A/SAP, BIRC4/XIAP*), Х-зчепленого гіпер-IgM-синдрому (*CD40LG*), у зв'язку з тим, що клінічні прояви даних захворювань подібні до таких при фенотипі ЗВІД (Bergbreiner J.M. та ін. (2007).*

У дорослих хворих важливе значення має диференціація з лімфопроліферативними захворюваннями, іншими вторинними імунодефіцитами. У кожному випадку ПІД необхідно виключити СНІД, а також проводити диференційний діагноз з лімфомою тонкої кишки середземноморського типу або з хворобою важких ланцюгів (α-ланцюгів), у зв'язку з тим, що при ній також спостерігаються знижений рівень сироваткових імуноглобулінів і важкий синдром гіперкатаболічної ексудативної ентеропатії. Основними відмінними рисами є дані

гістологічного дослідження біоптату слизової оболонки тонкої кишки. На відміну від ЗВІД при лімфомі і хворобі важких ланцюгів клітинний інфільтрат представлений лімфоцитами різного ступеня зрілості й плазматичними клітинами. Інфільтрат поширюється на м'язовий шар. При імунохімічному дослідженні сироватки крові виявляють дефектні IgA і α -ланцюги, що визначаються за допомогою моноспецифічних антисироваток до IgA.

Гістологічна картина слизової оболонки тонкого кишківника хворих на ЗВІД характеризується відсутністю або різким зменшенням в стромі кількості плазматичних клітин зі зкупченнями лімфоцитів у вигляді фолікулів. Висота ворсин суттєво не знижена. У багатьох хворих виявляють лямблії. У разі виявлення атрофії ворсин мова йде про гіпогамаглобулінемічний спру-синдром у поєднанні ЗВІД із целіакією.

7. ЛІКУВАННЯ ЗВІД

МЕТА ЛІКУВАННЯ – зниження смертності, покращення якості життя (профілактика рецидивуючих інфекцій та ліквідація проявів хронічних інфекцій) і зменшення ризику тяжких ускладнень. Чим менші рівні імуноглобулінів, чим більш виражені функціональні та кількісні зміни Т- і В-лімфоцитарної ланки імунної системи, тим вищий ризик формування тяжких інфекційних захворювань, аутоімунних, гранулематозних, онкологічних хвороб та передчасної смерті. Вчасна рання діагностика ЗВІД, призначення замісної та супутньої терапії, постійний моніторинг хворого лікарями клінічними імунологами та лікарями вузьких спеціальностей значно зменшують ризик розвитку супутньої патології та покращують якість життя хворих на ЗВІД.

Підвищення рівня обізнаності щодо первинних дефіцитів антитілоутворення у поєднанні з адекватною лабораторною діагностикою є основною передумовою ранньої діагностики цієї патології. Вчасне призначення адекватної терапії дозволяє зберегти життя багатьом пацієнтам, покращити його якість.

А) Основний метод: постійна регулярна замісна терапія препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) позитивно при вираженому інфекційному синдромі в пацієнта зі зниженням рівня IgG.

Б) Додатковий метод: підтримуюча антибактерійна терапія при наявності частих рецидивів хронічних вогнищ інфекції (синусит, бронхіт, бронхоектатична хвороба) незалежно від проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів

В) Лікування інфекційних ускладнень проводиться антибіотиками, протигрибковими та противірусними препаратами згідно з відповідними протоколами лікування (синуситу, пневмонії, менінгіту тощо) з урахуванням причинних збудників та їх чутливості, до антибактерійних препаратів переважно у максимальних дозах, тривалість курсів антибактеріальної терапії у 2-3 рази перевищує термін лікування імунокомпетентних пацієнтів. При розвитку рецидивуючих інфекцій схеми лікування гострих інфекцій потребують перегляду.

Г) Лікування супутньої патології (аутоімунних та гранулематозних захворювань, доброякісних та злоякісних новоутворень та ін.) згідно з відповідними протоколами лікування.

Д) Щеплення за календарем, за виключенням живих вакцин, у пацієнтів з рівнем IgG більше 4 г/л. Можна проводити щеплення проти грипу, однак користь від такої вакцинації докладно не вивчена.

Основний метод: постійна позитивна регулярна замісна терапія внутрішньовенним імуноглобуліном (ВВІГ) у дозі середній 400-600 мг/кг кожні 3-4 тижні (мінімальна доза – 200 мг/кг, максимальна доза 800 мг/кг щомісячно). Підбір дози здійснюється індивідуально залежно від вираженості інфекційного синдрому. Оптимальним вважається досягнення передтрансфузійного рівня сироваткового IgG – 5 г/л (Додаток 1, 2).

Контроль рівня імуноглобулінів здійснюється кожного місяця протягом перших 6 місяців замісної терапії, надалі – кожні 3 місяці. Забір крові проводиться безпосередньо

перед введенням ВВІГ. Кожні 3 місяці проводиться контроль загального аналізу крові (виявлення анемії та інших змін), контроль рівня печінкових показників (АЛТ, АСТ, білірубін, сечовина, креатинін) – кожні 6 місяців. Підвищення рівня печінкових ферментів може бути сигналом щодо наявності аутоімунного або вірусного гепатиту. У такому випадку необхідне обстеження пацієнта на вірусні гепатити В і С (ПЛР, за наявності антитіл – серологічне дослідження).

Побічні ефекти введення внутрішньовенних імуноглобулінів

1. Гострі побічні ефекти:

- Озноб
- Кропив'янка
- Лихоманка

Причини цих ускладнень та тактика лікаря імунолога:

- Висока швидкість введення ВВІГ (необхідно: зменшити швидкість їх введення).
- Наявність у пацієнта активної стадії інфекційного процесу (необхідно відтермінувати введення ВВІГ на кілька днів).
- Наявність у пацієнта анти-IgA або наявність в імуноглобуліновому продукті IgA в кількості, яку хворий не переносить (необхідно застосовувати імуноглобуліни з низьким вмістом IgA)

2. Побічні ефекти, які реєструються нечасто:

- Асептичний менінгіт
- Вірусні гепатити В, С і G
- Нейтропенія, інші цитопенії
- Пріонова інфекція у вигляді губчастої енцефалії

Побічні реакції, як правило, незначні, зустрічаються рідко; для їх попередження зазвичай призначають парацетамол та антигістамінні препарати. Якщо ж, незважаючи на адекватну терапію, побічний ефект з'явився, рекомендується введення глюкокортикоїдів. Іноді розвиваються тяжкі алергічні реакції, навіть анафілаксія. Тому хворий під час інфузії повинен перебувати під наглядом медичного працівника.

Незважаючи на те, що протягом останніх років значно покращилися заходи безпеки щодо інфікування вірусами гепатитів В, С і G через введення ВВІГ, необхідний моніторинг крові пацієнтів на наявність специфічних антитіл до вірусів, HBs-антигену, ПЛР-діагностика вказаних збудників та аналіз печінкових проб.

Випадків передачі ВІЛ через ВВІГ не зареєстровано. Відомо, що пріонові інфекції можуть передаватися через препарати крові, хоча ризик інфікування пацієнтів, які отримують ВВІГ, надзвичайно низький. У цьому керунку необхідний контроль клінічних симптомів губчастої енцефалії – поступового прогресуючого руйнування головного мозку через загибель нервових клітин. Лікуючі лікарі повинні також бути уважними щодо інфікування хворих іншими відомими та невідомими мікроорганізмами. Для ідентифікації збудника в обов'язковому порядку необхідно фіксувати номер партії ВВІГ та зберігати в замороженому стані сироватки хворих з метою майбутнього розслідування причин спалахів інфекційних захворювань

Дози та шляхи введення імуноглобулінів

Зазвичай рекомендована доза ВВІГ становить 400 мг/кг/місяць. ВВІГ вводяться не частіше 1 раз на 3 тижні, а підшкірні імуноглобуліни – щотижня. Однак, доза імуноглобулінів та інтервал між їх введеннями повинен бути індивідуальним для кожного хворого з врахуванням концентрації імуноглобулінів у крові, частоти, активності та стадії інфекційного процесу (початок, розпал чи реконвалесценція). У дорослих пацієнтів адекватним вважається концентрація IgG в крові 6 г/л, однак вища концентрація може забезпечити додаткову перевагу в деяких пацієнтів.

Шляхи введення: внутрішньовенно або підшкірно (внутрішньом'язове введення не рекомендовано для замісної терапії імуноглобулінами).

Ініціація замісної терапії імуноглобулінами

Перед початком замісної терапії імуноглобулінами з пацієнтом чи його родичами повинні бути обговорені наступні питання:

- покази для замісної терапії імуноглобулінами;
- переваги замісної терапії імуноглобулінами: хворому необхідно пояснити, що в нього наявні такі симптоми та ускладнення хвороби, які на тлі традиційного лікування не зникнуть і можуть посилюватися;
- ризики розвитку побічних ефектів замісної терапії імуноглобулінами (наприклад, уникати введення ВВІГ під час гострих проявів інфекції, контролювати швидкість введення препарату, проведення процедур моніторингу післятрансфузійних інфекцій, функції печінки тощо);
- планова чи позиттєва замісна терапія імуноглобулінами;
- дози та спосіб введення препаратів імуноглобулінів;
- до початку замісної терапії отримання письмової згоди від хворого чи його родичів на згоду лікування імуноглобулінами;
- всім пацієнтам повинна бути надана письмова інформація про можливу заміну імуноглобулінів та контактні телефони лікуючих лікарів, до яких вони можуть звернутися при необхідності.

Хворим, які отримують інфузійну терапію, необхідно регулярно проводити дослідження: **базові, рутинні, додаткові, за показами.**

Базові дослідження включають:

- 1) визначення вірусу гепатиту В і С методом ПЛР;
- 2) дослідження поверхневого антигену вірусу гепатиту В методом ІФА.

Рутинні моніторингові обстеження (1 раз на 3 місяці і перед інфузією імуноглобулінів):

- 1) печінкові проби;
- 2) рівень IgG;
- 3) С-реактивний протеїн

Додаткові обстеження (1 раз в 12 місяців):

- 1) загальний аналіз крові;
- 2) поверхневий антиген вірусу гепатиту В методом ІФА;
- 3) визначення вірусу гепатиту С методом ПЛР;
- 4) анти-IgA-антитіла (перевірити перед початком замісної терапії імуноглобулінами та при виникненні незадовільної переносимості – анафілаксії)
- 5) функціональні антитіла (за показами в окремих пацієнтів)
- 6) обов'язкове замороження зразка сироватки пацієнта

Обстеження за показами:

- 1) мікробіологічні дослідження
- 2) рентгенологічні дослідження грудної клітки
- 3) дослідження функціональної здатності легень (спірометрія)
- 4) КТ
- 5) МРТ

Клінічний моніторинг (як мінімум кожні 6 місяців)

- Вага, ріст
- Частота і характер перебігу інфекційних захворювань
- Скарги, оцінка клінічного стану різних органів і систем
- Контроль заповнення журналів, в яких вказується дата, тривалість, об'єм, побічні ефекти замісної терапії імуноглобулінами, номер партії імуноглобулінів
- Дослідження функції легень (спірометрія як мінімум 2 рази на рік).

Доза імуноглобуліну підбирається індивідуально для досягнення передтрансфузійного рівня не менше 4 г/л, оптимально – 5 г/л. Доза може бути збільшена, якщо у пацієнта утримуються рецидивуючі інфекції, хронічна бронхолегенева патологія, хронічна діарея, затримка фізичного розвитку.

Препарати внутрішньовенного імуноглобуліну: "Сандоглобулін" виробництва "Новартіс", "Імуноглобулін нормальний людини для внутрішньовенного введення, "Біовен-моно 10%" виробництва "Біофарма" та інші (**Додаток 1**).

Поряд з ВВІГ розроблені препарати імуноглобулінів для підшкірного введення («Біогам» 16%, виробництва «Біофарма»), які добре переносяться та вводяться 1 раз на тиждень за допомогою спеціального апарату для підшкірного введення в ділянку живота або стегна. Ці імуноглобуліни особливо показані пацієнтам з тяжкими реакціями на введення ВВІГ в анамнезі. За ефективністю імуноглобуліни для підшкірного введення не поступаються за своєю ефективністю ВВІГ, а підшкірний метод введення дає можливість проведення замісної терапії в домашніх умовах.

Замісна терапія ВВІГ також ефективна у випадках аутоімунних порушень при ЗВІД. З метою зменшення перебігу і частоти загострення аутоімунних ускладнень ВВІГ застосовують у високих дозах 1-2 г/кг на 1-2 курси. При недостатньому ефекті ВВІГ призначають імуносупресивні препарати (глюкокортикоїди, циклоспорин, азатіоприн).

Перед початком замісної терапії імуноглобулінами необхідно обговорити з пацієнтами ризики, пов'язані з цим лікуванням, а також підписати інформовану згоду на проведення такої терапії у хворого.

Коментар робочої групи:

«Сандоглобулін», «Біовен-моно 10%», «Біогам» є торговими назвами. В Україні зареєстрована МНН Імуноглобулін нормальний людини.

Альтернативні методи

- Введення імуноглобуліну нормального людини для внутрішньом'язового введення у дозі 100 мг/кг щомісячно (1 мл/кг 10% розчину) або 50 мг/кг 1 раз у 2 тижні. Одномоментно можна вводити не більше 20 мл, в одне місце введення не більше 5 мл (верхньо-зовнішній квадрант сідниці, передньо-латеральна поверхня стегна).

- Введення нативної плазми від близьких родичів чи свіжозамороженої плазми у дозі 10-20 мл/кг за показами (при неможливості забезпечення препаратами ВВІГ та відсутності ефекту при замісній терапії препаратами імуноглобуліну для внутрішньом'язового введення). При відсутності ВВІГ добрий ефект отримують від введення по 10-20 мл/кг нативної плазми, хоча на сьогоднішній день нативну чи свіжозаморожену плазму використовують у крайніх випадках через високий ризик інфікування вірусами гепатитів, ВІЛ та іншими трансфузійними інфекціями.

- У випадку розвитку тяжких інвазивних бактерійних інфекцій (сепсис, пневмонія, остеомієліт, септичний артрит) показано введення додаткової дози внутрішньовенного імуноглобуліну (200-400 мг/кг) або нативної плазми (20 мл/кг).

Додатковий метод

Лікування гострих інфекцій у дітей з первинними дефіцитами антитілоутворення повинно інтенсивно проводитися антибіотиками широкого спектра дії з урахуванням найбільш актуальних збудників та їх чутливості. Необхідно пам'ятати, що при рецидивуючих і затяжних інфекціях бронхолегеневої системи можливий розвиток бронхоектатичної хвороби. Проводиться підтримуюча антибактерійна терапія при наявності частих рецидивів хронічних вогнищ інфекції (синусит, бронхіт, бронхоектатична хвороба) незалежно від проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів – безперервні курси антибіотиків широкого спектра дії. Препаратом вибору є сульфаметоксазол/триметоприм («Бісептол») 2-5 мг/кг за триметопримом на добу на 2 прийоми щоденно постійно. Корекція дози проводиться індивідуально залежно від проявів інфекційного синдрому.

Альтернативні препарати: при непереносимості бісептолу, відсутності ефекту рекомендовано: напівсинтетичні пеніциліни, пеніциліни пролонгованої дії, цефалоспорины I або II покоління, макроліди.

Терапія інфекційних ускладнень проводиться згідно з відповідними протоколами лікування (синуситу, пневмонії, менінгіту тощо) з урахуванням особливостей лікування пацієнтів з імунodefіцитом: антибактерійна терапія переважно у максимально рекомендованих дозах, тривалість курсів антибактерійної терапії у 2-3 рази перевищує термін лікування імунокomпетентних пацієнтів. Замісна терапія ВВІГ у більшості випадків недостатня для контролю вогнищ хронічної інфекції при ЗВІД. Тому, за рекомендаціями ESID (Європейського товариства імунodefіцитів) необхідно постійно застосовувати два протимікробних препарати широкого спектру дії (сульфаметоксазол/триметоприм в комбінації з фторхінолонами або кларитроміцином). При прийомі антибіотиків можна робити перерву на 2 тижні або 1 місяць, базуючись на клінічних проявах інфекції в кожного хворого.

У випадку діагностики гранулематозної хвороби в пацієнтів на ЗВІД рекомендовані глюкокортикоїди (0,5-1 мг/кг/доба) залежно від тяжкості перебігу основної хвороби та її ускладнень.

Пацієнтам, хворим на ЗВІД з синдромом порушеного всмоктування без атрофії слизової оболонки тонкої кишки, призначають діету № 4-4в і проводять лікування хронічної діареї з корекцією метаболічних порушень (див. Протокол «Хронічний ентерит»). Крім того, призначають повторні курси антибактерійної терапії, лікування супутніх запальних захворювань інших органів. За показами призначають повторні курси лікування лямбліозу (метронідазол в дозі 10-15 мг/кг/добу 3 рази на день, не більше 4 г/добу, курс лікування 10 днів; при відсутності ефекту рекомендується Тинідазол у разовій дозі 2 г одноразово, повторні курси терапії метронідазолом).

Якщо у пацієнта, хворого на ЗВІД, виявлена атрофія слизової оболонки, тобто встановлюється гіпогамаглобулінемічний спру, то лікування проводять на тлі аглютенної дієти. При тяжкій діареї, яка не піддається лікуванню дієтою і антибактерійними препаратами хворому призначають глюкокортикоїдні препарати. Наприклад, преднізолон в дозі 40 мг з поступовою відміною його протягом 10 міс.

Коментар робочої групи:

Оснoву лікування хворих на ЗВІД складає якісна замісна терапія внутрішньовенними або підшкірними імуноглобулінами. Величезне значення в нашій країні має фінансовий аспект, адже вартість препаратів висока, а державне фінансування програм замісної терапії на теперішній час забезпечує лише для пацієнтів дитячого віку. Необхідно враховувати, що, незважаючи на нижчу вартість альтернативних методів лікування (нативна плазма, внутрішньом'язеві імуноглобуліни), їх застосування можливе тільки тимчасово, у випадку неможливості забезпечити хворого сучасними ефективними внутрішньовенними препаратами і не повинно використовуватись для тривалої замісної терапії в силу їх доведеної досить низької ефективності та набагато більших ризиків побічних ефектів лікування.

Clinical Update in Immunoglobulin Therapy for Primary Immunodeficiency Diseases. Immune Deficiency Foundation, 2011

За даними Фонду імунodefіцитів США при введенні препаратів імуноглобулінів 34% побічних реакцій виникають при зміні препарату. Усі препарати імуноглобулінів – це поліклональні імуноглобуліни, які отримують з пулу людської плазми 15-60 тисяч донорів і містять різноманітні специфічні антитіла, які необхідні для захисту від широкого спектру інфекційних захворювань. Усі донори ретельно перевіряються, а їх кров тестується на інфекції, в першу чергу, гемотрансфузійні. Залежно від способу введення препарати імуноглобулінів поділяються на: 1) імуноглобуліни для внутрішньовенного введення; 2) підшкірного введення; 3) внутрішньом'язового введення.

Доступними є Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення 5% і 10%. У 5% розчині на 1 грам імуноглобуліну припадає більше вільної води, що може бути недопустимим при його введенні пацієнту, який потребує обмеження поступлення рідини в організм. У деяких випадках ці препарати можуть містити більшу концентрацію натрію і мати високу осмолярність, що може стати ризиком при їх введенні немовлятам та хворим з серцево-судинною патологією. Деякі з препаратів імуноглобулінів можуть містити в якості стабілізаторів глюкозу, що може бути ризиком для хворих на цукровий діабет; сахарозу – ризик для хворих з нирковою недостатністю; амінокислоти – ризик розвитку метаболічного синдрому (наприклад, застосування проліну як стабілізатора заборонено у хворих на пролінемію). Нарешті, препарати імуноглобулінів можуть містити високу концентрацію IgA, що недопустимо для IgA-дефіцитних пацієнтів з наявними анти- IgA-антитілами.

Оригінальний імуноглобулін для підшкірного введення 16% активно використовується для лікування пацієнтів на ЗВІД. Імуноглобуліни для внутрішньом'язового застосування на теперішній час найменш ефективні.

У зв'язку з необхідністю регулярного введення препаратів через венозний доступ, гостро стоїть питання про необхідність катетеризації вени. При цьому необхідно враховувати всі можливі покази та протипокази, можливості пацієнта, умови догляду за ним тощо. Більшість лікарів віддають перевагу імплантованим катетерам, що дає можливість економити час, уникнути стресу і травми зі сторони пацієнта тощо. Однак, деякі керівні документи не рекомендують використовувати імплантовані катетери для введення ВВІГ, вказуючи на основні три причини:

- 1) високий ризик інфікування, який у пацієнтів з імунодефіцитом є значно вищим;
- 2) катетери можуть вийти з ладу, що можливо в подальшому буде потребувати хірургічного втручання, яке для таких хворих є небезпечним;
- 3) високий ризик тромбування катетера.

Eight Guiding Principles for Effective Use of IVIG for Patients with Primary Immunodeficiency. Appendix One: Detailed explanation of the eight guiding principals for safe, effective and appropriate use of IVIG. A sanctioned statement of the AAAAI. American Academy of Allergy Asthma & Immunology

Вісім керівних принципів ефективного використання внутрішньовенних імуноглобулінів (ВВІГ) для пацієнтів з первинними імунодефіцитами

Первинні імунодефіцити (ПІ) зумовлені природженими вадами імунної системи призводять до рецидивуючих, важких або незвичайних інфекцій. Відповідне лікування ПІ за допомогою ВВІГ дає можливість зберегти функцію уражених органів, покращує якість життя, запобігає смертності від інфекцій і збільшує тривалість життя. Анонімне опитування членів Американської академії алергії, астми та імунології (AAAAI) встановило, що дотримання нижче вказаних принципів введення ВВІГ буде ефективним щодо збереження життя і здоров'я пацієнтів з ПІ. Цей документ надає важливу інформацію для подолання дефіциту імуноглобулінів у пацієнтів, чиє життя залежить від їх концентрації.

У даному документі виділені вісім керівних принципів для безпечного, ефективного та належного використання ВВІГ при ПІ.

Керівний принцип 1: Призначення. Терапія ВВІГ показана в якості замісної терапії для пацієнтів з ПІ, який характеризується відсутністю або недостатньою продукцією антитіл. Цей постулат схвалений FDA для ВВІГ, які ліцензовані на даний час.

Природжені вади імунної системи роблять пацієнта вразливим до різних інфекційних захворювань. Інфекційні хвороби при ПІ можуть розвиватися неодноразово, мати тяжкий і нетиповий перебіг, пошкоджуючи життєво важливі органи, знижуючи якість і скорочуючи тривалість життя. Підвищена чутливість до інфекційних збудників може бути пов'язана з недостатністю гуморальної ланки імунної системи, що, в свою чергу, призводить до низької кількості або якості антитіл. У більш важких випадках ПІД, пов'язаного з дефектами

антитілоутворення, поповнення недостатнього рівня антитіл з використанням ВВІГ покращує якість здоров'я і може врятувати життя. У зв'язку з цим кожен препарат ВВІГ, схвалений і ліцензований FDA США, можна використовувати для лікування хворих на ПІ. Зрозуміло, що ВВІГ є дороговартісною терапією і цінним ресурсом. Однак цей факт не повинен ставати перешкодою для пацієнтів, життя яких залежить від адекватної терапії ВВІГ. Належне використання ВВІГ є пріоритетом для ААААІ.

Керівний принцип 2: Діагностика. Існує велика кількість діагнозів ПІ, при яких призначаються і рекомендуються ВВІГ. Багато з таких хворих мають низькі рівні загального IgG, але деякі з них мають нормальний рівень імуноглобулінів на тлі дефіциту специфічних антитіл.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я на даний час нараховується більше 250 видів ПІД. Для спрощення призначення і використання ВВІГ документи ААААІ були спрямовані на три основні теми, для яких використання ВВІГ підтримується у медичній літературі. До них відносяться: 1) первинні імунодефіцити з відсутністю В-клітин; 2) первинні імунодефіцити з гіпогамаглобулінемією і порушенням продукції специфічних антитіл; 3) первинні імунодефіцити з нормальним рівнем гама-глобулінів і порушенням продукції специфічних антитіл. Будь-який пацієнт, який відповідає цим критеріям, повинен отримувати регулярну терапію ВВІГ безперервно і без необхідності повторного підтвердження діагнозу.

Керівний принцип 3: Частота введення ВВІГ. ВВІГ призначаються в якості безперервної замісної терапії у хворих на первинні імунодефіцити. Лікування не повинно перериватися, щойно остаточний діагноз був встановлений.

Є кілька міркувань, які можуть бути використані для визначення частоти введення ВВІГ у пацієнтів з ПІ. Проте, не має досліджень, які б давали певні вказівки окрім тих, що ВВІГ необхідно вводити пацієнтам з ПІ кожні 3 або 4 тижні відразу після верифікації діагнозу. Можливо в деяких хворих більш доцільним буде скорочення інтервалу між введеннями для покращення клінічної ефективності та результатів лікування. Окрім клінічного стану пацієнта, на жаль, відсутні тести, за допомогою яких можна керуватися при прийнятті рішення про частоту введення ВВІГ. Наприклад, якщо в пацієнта з ПІ на четвертому тижні після лікування ВВІГ розвивається інфекція, його доцільно вводити кожні 3 тижні. Нещодавнє анонімне опитування членів ААААІ у співпраці з Фондом імунодефіциту встановило, що 87% пацієнтів регулярно отримували ВВІГ кожні 4 тижні. Частота введення ВВІГ частіше, ніж кожні 4 тижні, належним чином не вивчалася. Частота введення ВВІГ рідше, ніж кожні 4 тижні, не рекомендується в будь-яких із затверджених FDA ліцензованих матеріалах і свідчить про медичну недбалість. Важливо, щоб інфузії ВВІГ були постійними і не переривалися для того, щоб визначити чутливість і переносимість пацієнта щодо частоти вливання. На противагу, зменшення частоти введення ВВІГ підвищить у пацієнта ризик загострення інфекційних та неінфекційних хвороб, а також буде свідчити про медичну недбалість.

Керівний принцип 4: Дозування. ВВІГ показаний для пацієнтів з первинними імунодефіцитами в початковій дозі 400-600 мг/кг кожні 3-4 тижні. Менш часте введення або використання більш низьких доз не підтверджується клінічними даними.

У медичній літературі існують кілька доказових досліджень, в яких порівнюють дози ВВІГ. Переважна частина результатів дослідження вказує на необхідність використання більш високих доз ВВІГ для лікування ПІД. Доза в кінцевому рахунку повинна бути скорегована для отримання клінічного ефекту, але початкова доза не повинна бути менше 400 мг/кг. Застосування ВВІГ у дозі більше 800 мг/кг ретельно не вивчалася.

Керівний принцип 5: Мінімальні рівні IgG. Виявлення мінімального рівня IgG може бути корисним при встановленні інших діагнозів з метою корекції лікування, але НЕ в усіх випадках і ці результати не повинні бути визначальним фактором при прийнятті рішення щодо терапії ВВІГ.

Існує низка досліджень, в яких проводилося вивчення дозування ВВІГ при лікуванні пацієнтів з гіпогамаглобулінемією різного генезу, в яких був виявлений з мінімальним рівнем

IgG. Результати цих досліджень продемонстрували більшу ефективність терапії при досягненні рівня $\text{IgG} \geq 800$ мг/дл, а не рівня $\text{IgG} \geq 500$ мг/дл. Це особливо доречно для пацієнтів, які мають нульовий IgG на момент встановлення діагнозу. **Важливо, щоб значення IgG було правильно розтлумачено як орієнтир для терапії.** По-перше, мінімальні рівні імуноглобулінів спостерігаються тільки в частини, а не всіх пацієнтів з первинним імунодефіцитом. По-друге, вказані в публікаціях мінімальні рівні імуноглобулінів є середніми даними і не відображають режиму та об'єму дозування для окремого пацієнта. Необхідно брати до уваги не тільки рівень загального IgG, а й концентрацію специфічних антитіл, тобто здатність до відповідного антитілогенезу. Наприклад, у пацієнта з діагнозом ЗВІД (МКХ-9 279.06) та аномально низьким рівнем IgG на тлі відсутності специфічних антитіл буде не ефективна терапія ВВІГ, якщо йому будуть їх вводити у мінімальних дозах для досягнення $\text{IgG} \geq 500$ мг/дл. Цей пацієнт через знижену якість антитіл буде схильним до пошкоджуючого впливу інфекційних збудників. Аналогічно цьому, деякі пацієнти при встановленні діагнозу можуть мати нормальний рівень IgG, але бути нездатними продукувати будь-які специфічні антитіла для нейтралізації інфекційних збудників. Незважаючи на те, що перед початком терапії рівень IgG був більшим 800 мг/дл, мінімальне дозування ВВІГ виявиться неефективним і буде свідчити про медичну недбалість.

Керівний принцип 6: Місце проведення лікування. Рішення про введення ВВІГ в стаціонарі, амбулаторно чи в домашніх умовах повинно базуватися на особливостях клінічного перебігу ПІ у кожного окремо взятого пацієнта.

Введення ВВІГ є складною справою. У багатьох випадках пацієнти з ПІ мають хронічні хвороби, що ще більше ускладнює терапію. Крім того, більшість пацієнтів будуть мати побічні ефекти (ПЕ) від застосування ВВІГ. Існують численні важкі ПЕ, пов'язані з ВВІГ, багато з яких є гострими, в т.ч. тромбоемболія, гіпотонія, судоми, синдром асептичного менінгіту, анафілактичний шок, гострий респіраторний дистрес-синдром, набряк легень, апное та ушкодження легень, пов'язано з переливанням (TRALI). Всі препарати ВВІГ можуть також викликати гостру ниркову недостатність. Фонд імунодефіциту (IDF) підтвердив реальні дані щодо ПЕ в 1170 пацієнтів з ПІ. Встановлено, що 61% хворих мали ПЕ, пов'язані з інфузіями ВВІГ, причому в 44% з них були серйозні ПЕ. З цієї причини дуже важливо відібрати пацієнтів, які підходять для конкретного місця надання медичної допомоги. Загалом, історія ПЕ пацієнтів прямо пропорційна необхідному медичному спостереженню. Таким чином, вибір місця проведення лікування повинно враховуватися згідно до медичної історії пацієнта та анамнезу розвитку ПЕ при введенні ВВІГ.

Керівний принцип 7: Спосіб введення. Спосіб введення ВВІГ повинен базуватися на характеристиках пацієнтів. Для більшості пацієнтів підходять препарати імуноглобулінів для внутрішньовенного введення, а в частини – для підшкірного.

Препарат для підшкірного введення імуноглобулінів був нещодавно схвалений FDA. Хоча цей спосіб терапії використовувався імунологами в США за незареєстрованими показами протягом більш ніж 20 років. У даний час таке введення є законним і схваленим. Дослідження з ліцензування у США, а також європейські перехресні дослідження показали, що імуноглобуліни, які вводяться підшкірно пацієнтам з ПІ, є такими ж ефективними як і внутрішньовенні імуноглобуліни. Однак, існує багато факторів, які необхідно враховувати для здійснення ефективної терапії підшкірними імуноглобулінами, у зв'язку з тим, що вони підходять не для всіх пацієнтів з ПІ. Рішення щодо способу застосування препаратів імуноглобулінів відноситься до суто клінічного стану хворого. Важливо зазначити, що перехідна доза із внутрішньовенної терапії на підшкірну повинна бути збільшена на 37%. Підшкірна терапія має численні переваги, особливо для пацієнтів, які зазнають серйозних і важко контрольованих побічних ефектів, а також для тих, хто має поганий внутрішньовенний доступ.

Керівний принцип 8: Препарат – ВВІГ не є універсальним препаратом і не відноситься до взаємозамінного. Кожен конкретний препарат ВВІГ повинен бути узгоджений з клініко-лабораторними характеристиками пацієнта для забезпечення

його безпеки. Зміна препарату ВВІГ має відбуватися лише при активній участі лікаря.

На даний час існує 11 препаратів ВВІГ і один препарат для підшкірного введення, які ліцензовані FDA для використання. Всі вони показані для лікування ПІД. Ці препарати не є універсальними та відрізняються за своїми характеристиками. З цих причин застосування цих препаратів повинно бути індивідуальним. Наприклад, існують препарати, які протипоказані при певних захворюваннях. Деякі з них містять в якості стабілізатора глюкозу і не рекомендуються для хворих лікування хворих на цукровий діабет. Інші мають високий вміст натрію і не рекомендуються для людей із серцевими захворюваннями. Крім цього, оскільки виробники таких препаратів різні, в пацієнтів можуть спостерігатися побічні ефекти у відповідь на препарати різних виробників. Проведене опитування пацієнтів Фонду імунodefіциту виявило, що 34% всіх побічних ефектів, пов'язаних з інфузією при зміні препарату введення. З цих причин, пацієнтам не рекомендується змінювати препарати ВВІГ без ретельного і належного обґрунтування. Крім того, рекомендується, що в будь-який момент препарат може бути заміненим з метою дотримання заходів безпеки при введенні препарату у зв'язку з підвищеним занепокоєнням з приводу побічних ефектів.

8. ТАКТИКА ЛІКАРЯ НА АМБУЛАТОРНОМУ, СПЕЦІАЛІЗОВАНОМУ ТА СТАЦІОНАРНОМУ ЕТАПАХ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Пацієнтам на ЗВІД надається медична допомога в три етапи залежно від тяжкості хвороби, діагностики, лікування, ускладнення, ураження різних органів та систем (схема 1).

Амбулаторні умови:

І ланка (загальна) – на амбулаторному етапі, коли в лікаря будь-якої спеціальності виникає підозра на імунodefіцит, такий хворий повинен бути скерований до лікаря-імунолога (**Додаток 3**).

На цьому етапі можна використовувати антибактерійну, противірусну, протигрибкову, антипаразитарну (при загостренні інфекційної патології), дезінтоксикаційну, антиоксидантну, симптоматичну терапію.

Коментар робочої групи:

На етапі амбулаторної медичної допомоги сімейні лікарі, терапевти, педіатри та інші лікарі особливу увагу повинні звернути на:

- 1) ретельність збору анамнезу (генетичного, інфекційного, вакцинального, алергологічного, аутоімунного, хірургічного тощо);
- 2) на дебют імунodefіциту у вигляді рецидивуючих інфекцій більшою мірою бактерійного, а також вірусного, грибкового, паразитарного генезу в дитячому, підлітковому, дорослому віці;
- 3) ураження ШКТ (неспецифічні коліти, синдром мальабсорбції, нодулярна лімфоїдна гіперплазія, хвороба Крона)
- 4) наявність інфекційної, аутоімунної та онкопатології в хворого та близьких родичів.

Лікаря, який надає первинну медичну допомогу, потрібно брати до уваги не тільки дані анамнезу, особливості клінічної картини, а також зміни загальних клінічних лабораторних показників, в т.ч. загального аналізу крові, протеїнограми, СРП, сечі, біохімічних аналізів. При фізикальному огляді з використанням пальпації, перкусії, аускультації необхідно провести оцінку фізичного розвитку (часткове відставання у фізичному розвитку, зниження маси тіла, зміна форми грудної клітки, збільшення об'єму живота тощо).

Крім того, при проведенні клінічного обстеження необхідно розпитати пацієнта про історію приймання ним фармакологічних препаратів, які можуть призвести до гіпоагмаглобулінемії (глюкокортикоїди, диклофенак, сульфасалазин, каптоприл, пеніциламін, карбамазепін, солі золота, антималярійні, фенітоїн тощо), перенесені інфекційні

захворювання (ВІЛ-інфекція/СНІД, природжена краснуха, цитомегаловірусна й токсоплазмозна інфекції, EBV).

Хворі з вказаними патологічними змінами можуть бути виявлені на консультативному прийомі лікарями пульмонологами, ревматологами, гастроентерологами, фтизіатрами, ендокринологами, гематологами, офтальмологами, онкологами та іншими спеціалістами. У таких випадках такі пацієнти також повинні бути скеровані на консультацію до лікаря-імунолога чи дитячого імунолога.

II ланка (вторинна спеціалізована медична допомога) – лікар-імунолог консультативно-поліклінічного медичного центру клінічної імунології та алергології, поліклініки обласної/міської лікарні здійснює діагностику, диференційну діагностику, амбулаторне лікування, реабілітацію, диспансерне спостереження, профілактичні заходи в т.ч. проведення вакцинації в амбулаторних умовах, а при необхідності скеровує хворого на стаціонарне лікування в імунотерапевтичне, педіатричне відділення чи на спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології. При відсутності центру – в діагностичні, терапевтичні, пульмонологічні, ревматологічні, гастроентерологічні, гематологічні, реанімаційні відділення міських/обласних медичних закладів, центри онкології (залежно від домінуючої клінічної симптоматики).

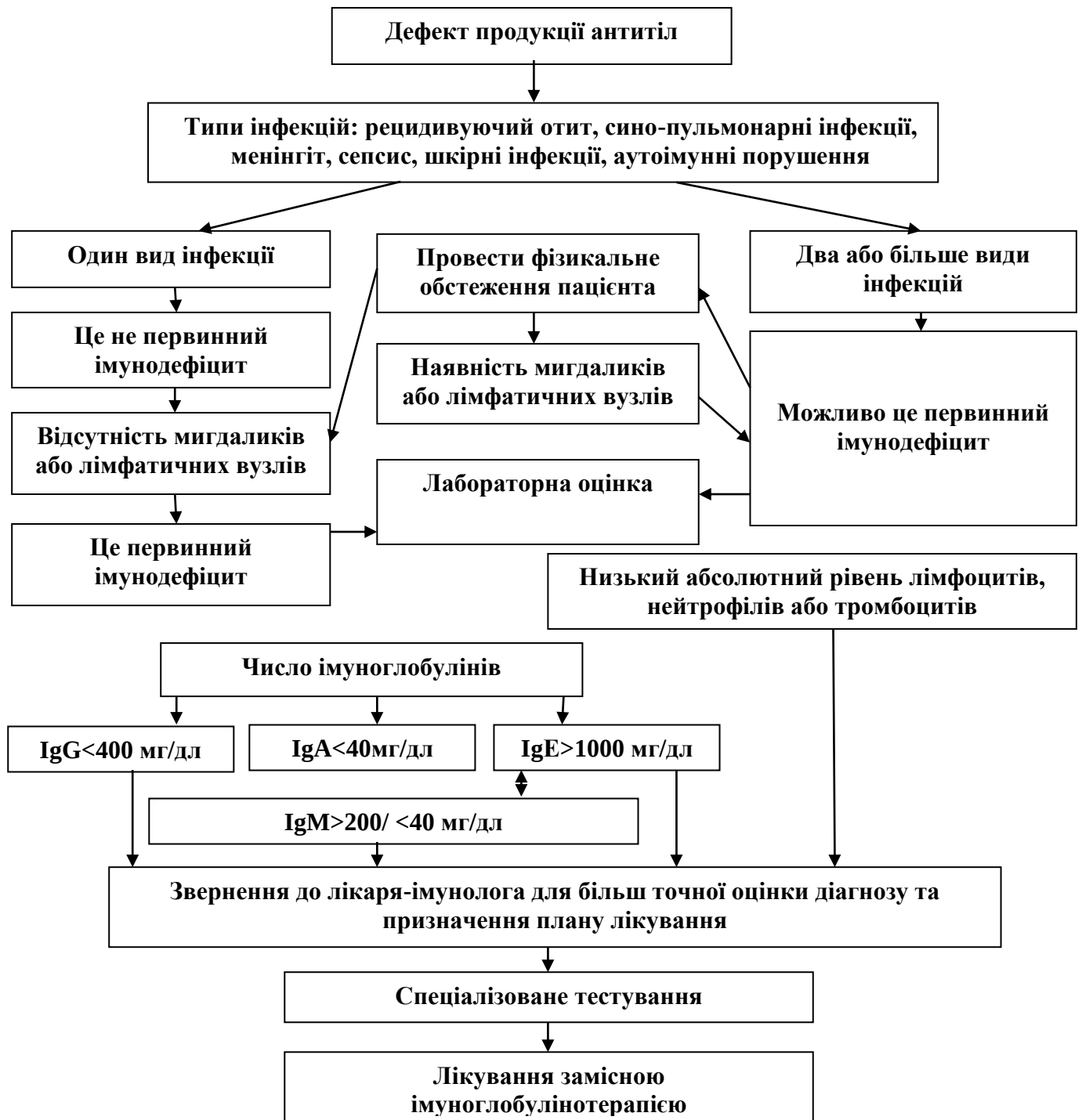
Лікар-клінічний імунолог проводить аналіз результатів анамнестичних, лабораторних та інструментальних досліджень; призначає додаткові чи повторні дослідження; рекомендує консультації вузьких спеціалістів за показами. Необхідно звернути увагу на відсутність чи зменшення розмірів мигдаликів і лімфатичних вузлів (для диференційної діагностики з хворобою Брутона та гіпер-IgM-синдромом); розміри печінки і селезінки; стан шкіри (кандидоз, вітіліго, екзема, бородавки, відсутність брів, волосся на голові тощо), ураження барабанної перетинки; потовщення кінцевих флангів пальців. На основі анамнестичних та клінічних даних, загальних, імунологічних, генетичних лабораторних досліджень (значне зниження щодо вікової норми двох або трьох основних ізотопів загальних сироваткових імуноглобулінів; недостатня відповідь на вакцинальні антигени; нормальна або знижена кількість В-лімфоцитів; зниження числа $CD4^+$ -лімфоцитів, зниження проліферативної відповіді на один або більше мітогенів) тощо. До обов'язкових обстежень відносяться ті, які проводяться у ЗОЗ, що надають первинну та вторинну медичну допомогу.

Лікарі проводять диференційну діагностику та верифікацію діагнозу ЗВІД (Схема 1, 2). На етапі вторинної спеціалізованої допомоги лікар-імунолог проводить підбір дози ВВІГ, визначає частоту й швидкість їх введення, ризик розвитку побічних ефектів (Додаток 1, 2, 4).

Окрім цього, при наявності інфекційних ускладнень здійснюється підбір антибактерійної терапії на основі мікробіологічних досліджень з визначенням чутливості до антибіотиків та інших протимікробних препаратів.

При наявності супутньої патології (аутоімунних, гранулематозних захворювань, онкопатології тощо) лікар-імунолог повинен забезпечити консультативну допомогу зі сторони лікарів інших спеціальностей (гематолог, ревматолог, пульмонолог, ендокринолог, офтальмолог тощо), які призначають додаткові обстеження та лікування пацієнта з ЗВІД.

Схема 1. ЕТАПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АНТИТІЛОЗАЛЕЖНИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ



Коментар Робочої групи:

Пацієнти із ЗВІД потребують додаткових обстежень та специфічного лікування, які найчастіше проводяться у закладах, що надають вторинну медичну допомогу. На цьому етапі при необхідності та можливості проводяться молекулярно-генетичні дослідження. Необхідно підкреслити, що у більшості хворих на ЗВІД прогноз життя хворого визначається розвитком інфекційних ускладнень, однак застосування внутрішньовенних імуноглобулінів значною мірою дозволяє стабілізувати стан пацієнта та запобігти розвитку ускладнень. Завданням лікаря, який надає медичну допомогу, є своєчасне скерування пацієнта до відповідного медичного закладу. Вчасне адекватне лікування дозволяє більшості хворих досягти у нормалізації рівня імуноглобулінів і навіть припинити постійне приймання антибактерійних засобів.

Основний метод діагностики ЗВІД – визначення концентрації імуноглобулінів. У пацієнтів із ЗВІД визначається постійно знижений вміст IgG, у більшості – знижений також рівень IgA і/або IgM. Може визначатися дефіцит Т-хелперів. Кількісне визначення рівнів імуноглобулінів можна проводити в будь-якій сертифікованій лабораторії. Однак, результати дослідження необхідно оцінювати в контексті вікових норм, клінічних даних та лабораторної норми. Важливою видається проблема визначення рівня IgA через відсутність високочутливих тест-систем. Результати дослідження цього імуноглобуліну можуть дорівнювати нулю. Дослідження рівнів імуноглобулінів підкласів IgG відноситься до малоінформативних при істотному зниженні IgG.

При ендоскопічному і рентгенологічному дослідженні тонкої кишки часто виявляють ділянки вузликової лімфоїдної гіперплазії. Вузлики можуть мати розміри від просяного зерна до 3-5 мм (при ендоскопічному дослідженні). Іноді при значному збільшенні вузликів можуть з'являтися приступоподібний біль в животі внаслідок часткової кишкової непрохідності.

Diagnostic and Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases, 2nd Edition. Immune Deficiency Foundation, 2009

Дослідження напруженості післявакцинального імунітету має вирішальне значення для діагностики істинного дефіциту антитіл, особливо в хворих, в яких виявляється незначне зниження рівня імуноглобулінів. Це дослідження включає виявлення специфічних антитіл до білкових компонентів збудника (наприклад, правця чи дифтерії) і до полісахаридних компонентів (наприклад, пневмококових). Ізогемаглютиніни відносяться до природних анти-полісахаридних антитіл. Тому, їх відсутність у пацієнта також може вказувати на дефіцит антитілоутворення. Досліджують також специфічні антитіла класу IgG до збудників тих інфекцій, якими перехворів пацієнт і/або визначають рівень післявакцинальних антитіл до вірусу гепатиту В, кору, краснухи. У випадку низького рівня специфічних антитіл рекомендовано виконати (при відсутності протипоказів) імунізацію проти правця чи пневмококової інфекції. Контроль напруженості післявакцинального імунітету проводиться з використанням методу «парних сироваток» (перший забір крові здійснюють до щеплення, другий – через 4 тижні після вакцинації). Для діагностичної вакцинації не слід використовувати живі вакцини.

Вказані скринінг-тести є необхідними для встановлення діагнозу імунодефіциту. Тому, лікар-імунолог повинен їх використовувати як додатковий метод перед початком призначення імунотерапії. Це особливо важливо для тих пацієнтів, в яких був діагностований дефіцит підкласів IgG або «дефіцит антитіл до полісахаридів», діагностика якого часто базується на результатах вимірювання сироваткових імуноглобулінів підкласів IgG або визначення рівня антитіл до пневмококів.

Серед ПІД порушення функції кишечника найчастіше зустрічаються у хворих на ЗВІД з переважанням недостатності імуноглобулінів або переважанням дефіциту Т-лімфоцитів-хелперів. У клінічній картині хвороби домінують симптоми тяжкого порушення всмоктування, іноді з синдромом гіперкатаболічної ексудативної ентеропатії, а також хронічні інфекційні процеси (повторні пневмонії, отити, синусити тощо).

Частою ознакою ЗВІД є лямбліоз. Доведено, що в хворих на ЗВІД лямблії в калі виявляються у великій кількості, а їх елімінація з використанням традиційних методів виявляється досить тяжкою. Однак, необхідно пам'ятати, що цисти лямблій в калі можна виявити не завжди. Окрім цього, бажано провести дослідження дуоденального вмісту. Найновішим методом лабораторної діагностики лямбліозу вважається виявлення антигену паразита в калі. Лямблії при розмноженні в кишечнику виділяють специфічний антиген GSA 65, який можна виділити в мазку калу методом моноклональних антитіл. Також значно збільшує можливість виявлення паразиту метод ПЛР для біологічних субстратів.

Найбільш частою причиною розвитку ускладнень при ЗВІД є інкапсульовані мікроорганізми, що потребує регулярних бактерійних посівів зішкрябів шкіри, слизових оболонок та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків.

При неускладненому перебігу ЗВІД його діагностика та лікування проводиться в амбулаторних умовах. Госпіталізація проводиться для проведення стаціонарного лікування ЗВІД при наявності онкогематологічних новоутворень (у дітей і дорослих), загострення хронічних інфекційних хвороб, аутоімунних та гранулематозних хвороб та їх ускладнень зі сторони органів дихання, опорно-рухового апарату, ШКТ, системи кровотворення тощо. Хворі госпіталізуються в імунотерапевтичні відділення чи на імунологічні спеціалізовані ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології; при їх відсутності – в діагностичні, терапевтичні, пульмонологічні, ревматологічні, гематологічні (за показами) реанімаційні відділення інших медичних установ, центри онкології. Обстеження проводиться при поступленні та виписці хворого зі стаціонару та при необхідності контролю змінених показників.

Після проведення стаціонарного лікування – необхідно скерувати хворого на амбулаторне лікування до лікаря-імунолога поліклініки або для проведення реабілітаційних заходів (за показами) або на амбулаторне лікування в консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології.

Вторинна стаціонарна медична допомога

У хворих на ЗВІД лікар-імунолог здійснює верифікацію діагнозу, диференційну діагностику, призначає лікування, вакцинацію, виявлення та лікування ускладнень в імунотерапевтичних відділеннях чи на імунотерапевтичних ліжках; в палатах інтенсивної терапії або реанімаційних відділеннях міських/обласних медичних закладів (септичні стани, аутоімунні кризи), медичних центрів клінічної імунології та алергології; за показами – скеровує пацієнта в хірургічне, торакальне, пульмонологічне, гастроентерологічне, гематологічне відділення міських/обласних лікувальних закладів, центри онкології. При відсутності центру необхідно скеровувати хворих на ЗВІД з консультативним висновком та рекомендаціями лікаря-імунолога в діагностичні, терапевтичні, педіатричні, реанімаційні відділення інших медичних установ.

Метою стаціонарного лікування ЗВІД є лікування ускладнень та супутньої патології. Хворі госпіталізуються в імунотерапевтичні відділення чи на імунологічні спеціалізовані ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології; при їх відсутності в діагностичні, терапевтичні, педіатричні, пульмонологічні, ревматологічні, гематологічні (за показами) реанімаційні відділення інших медичних установ, центри онкології.

У стаціонарних умовах проводиться при необхідності повторна чи додаткова діагностика, спеціальна імунологічна, вірусологічна тощо.

Після проведення замісної терапії ВВІГ лікар імунолог визначає доцільність застосування вказаного лікування в домашніх умовах (**Додаток 4**).

Проводяться консультації лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін.

Обстеження проводиться при поступленні та виписці хворого зі стаціонару та при необхідності контролю змінених показників.

Схема 2. Етапи діагностики та лікування загального варіабельного імунodefіциту



Схема 3. Схема медикаментозного лікування загального варіабельного імунodefіциту



Лікар-імунолог (дорослий чи дитячий) застосовує наступні обов'язкові методи лікування (схема 3):

- замісна терапія імуноглобулінами (в/в, п/ш); в стадії загострення хронічних захворювань на тлі ЗВІД – в умовах стаціонару, в стадії ремісії – в умовах денного стаціонару
- при загостренні бактерійних інфекцій – антибактерійна терапія (антибіотики, сульфаніламідів тощо) з врахуванням результатів антибіотикограми
- антибактерійна терапія інфекційних ускладнень у хворих з імунodefіцитом, проводиться з використанням максимальних рекомендованих доз, тривалість якої в 2-3 рази перевищує термін лікування імунокомпетентних осіб
- за показами призначається протівірусна, протигрибкова, антипаразитарна терапія

Основні принципи лікування на цьому етапі

Основний метод:

- імуноглобулін внутрішньовенно 0,4-0,8 г/кг
- оптимальним вважається досягнення рівня сироваткового IgG 5 г/л перед повторною трансфузією
- у випадку розвитку тяжких бактерійних інфекцій (сепсис, остеомієліт, септичний артрит) показано введення додаткової дози ВВІГ.

Альтернативні методи (значно поступаються за ефективністю, використовуються тимчасово за відсутності доступу до ВВІГ):

- імуноглобулін нормальний людини для внутрішньом'язового 1 раз в 2 тижні 0,1 г/кг (1 мл/кг 10 % розчину або 50 мг/кг 1 раз на 2 тижні; одноразово можна вводити не більше 20 мл, в одне місце – не більше 5 мл – верхньо-зовнішній квадрант сідниці, передньо-латеральна поверхня стегна);

- нативна плазма від близьких родичів у дозі 10-20 мл/кг (можливе тільки тимчасове застосування за ургентними показами в силу їх доведеної низької ефективності та ризику інфікування вірусами гепатитів, ВІЛ та ін.).

Додаткові методи:

- антибактерійна терапія (при наявності хронічних рецидивуючих інфекцій) на основі результатів антибіотикограми з визначенням чутливості збудників до антибіотиків.
- за показами: противірусна, протигрибкова, антипротозойна
- специфічні імуноглобуліни – відповідно до виявленого збудника
- терапія аутоімунних хвороб (імуносупресори)
- при наявності пухлин (поліхіміотерапія за відповідними протоколами)
- симптоматична терапія.

Середня тривалість стаціонарного лікування 18 діб, протягом яких проводиться встановлення діагнозу, підбір дози ВВІГ та схеми лікування, стабілізація загального стану хворого, який виписується з наступними рекомендаціями: постійна, позитивна замісна терапія кожні 3-4 тижні; за показами: антибактерійна терапія хронічних інфекційних захворювань, ускладнень з урахуванням дози та тривалості антимікробних препаратів щодо особливостей лікування хворих на імунодефіцит; лікування супутньої патології (аутоімунної, доброякісних та злоякісних новоутворень тощо).

Виписка проводиться: після проведення адекватної замісної терапії, досягнення ремісії хронічних інфекцій та відсутність загострення аутоімунних хвороб, стабілізації пухлинних процесів. Хворому рекомендовано реабілітаційні заходи та диспансерне спостереження.

Критерії виписки:

- досягнення ремісії хронічних інфекційних захворювань
- рівень сироваткового IgG не нижче 5 г/л перед наступною трансфузією ВВІГ
- відсутність загострень аутоімунних хвороб, стабілізація пухлинних процесів
- збереження працездатності, покращення якості життя

Після стаціонарного лікування лікар клінічний імунолог повинен рекомендувати амбулаторне лікування:

- підтримуюча антибактерійна терапія при наявності частих рецидивів хронічних інфекційних захворювань з використанням антибактерійних та сульфаніламідних препаратів на основі результатів антибіотикограми

- корекція дози проводиться індивідуально залежно від гостроти та перебігу інфекційного процесу

- терапія інфекційних ускладнень проводиться згідно з відповідними протоколами лікування з урахуванням особливостей ведення хворих на імунодефіцит (з використанням максимальних рекомендованих доз, тривалість якої в 2-3 рази перевищує термін лікування імунокомпетентних осіб)

- лікування супутньої патології аутоімунних хвороб (ревматоїдного артриту, аутоімунної тромбоцитопенії та анемії), злоякісних новоутворень (лімфоретикулярних та гастроінтестинальних пухлин) проводиться згідно з відповідними протоколами лікування.

Коментар робочої групи:

У багатьох хворих суттєвого зниження частоти рецидивуючих інфекцій вдається досягти завдяки підтримуючій антибактерійній терапії. «Бісептол» (сульфаметоксазол/триметоприм) є препаратом вибору, що характеризується задовільним проникненням у тканини організму навіть за відсутності запалення. Призначення препарату регулярно щоденно у дозі 2-5 мг/кг за триметопримом в 1-2 прийоми на добу дозволяє контролювати інфекційний синдром у більшості випадків гіпогамаглобулінемій. Останнім часом препарат рідко призначається у дитячій практиці як першочерговий засіб при

респіраторних та інших інфекціях, тому розвиток резистентності мікроорганізмів малоймовірний. У деяких центрах для підтримуючої довготривалої терапії з успіхом використовуються амоксицилін, азитроміцин. Антибіотикотерапія не замінює замісної терапії ВВІГ, але доповнює її у хворих з важкими хронічними вогнищами інфекції (бронхоектази тощо), частими рецидивами інфекцій, на етапі підбору оптимальних доз замісної терапії у ново виявлених хворих.

9. ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ЛІКАРІВ ВУЗЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ ЩОДО МОНІТОРИНГУ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЗВІД

Підходи до лікування і прогноз є диференційованими при різних формах гіпогаммаглобулінемій. Надзвичайно важливим є питання вчасної та правильної діагностики. Зазвичай медична допомога хворим на ЗВІД є багатопрофільною з залученням різних спеціалістів залежно від ураженого органу чи системи пацієнта.

9.1. ТАКТИКА ЛІКАРЯ ПУЛЬМОНОЛОГА ПРИ ОБСТЕЖЕННІ ТА ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЗВІД З ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Ураження органів дихання та бронхоектатична хвороба належать до загальних рис різних ПІД. Особливо часто спостерігається патологія органів дихання в хворих на ЗВІД, що вимагає тісної кооперації між лікарем клінічним імунологом та пульмонологом

Респіраторні ускладнення імунodefіциту:

- рецидивуючі бактерійні інфекції легень, викликані *Haemophilus*, пневмококом, *Moraxella*, *Mycoplasma* spp.
- бронхоектази
- гранульоми
- легеневий фіброз
- лімфоїдний інтерстиціальний пневмоніт
- емпієма/абсцес
- емфізема

Для хворих із недостатністю Т-клітинної ланки імунної системи на тлі гіпогаммаглобулінемії характерні: інфекції дихальних шляхів, викликані атипovими мікроорганізмами, пневмоцистами, цитомегаловірусом, туберкульозною паличкою та атипovими мікобактеріями, а також грибкові інфекції, викликані *Aspergillus*, кандидози.

Окрім цього, можливий розвиток гранульом легень, пневмотоцеле, екстранодулярних В-клітинних лімфом з локалізацією в легенях.

Критерії консультації пульмонолога:

- 1) прогресування респіраторних симптомів, які стають рефрактерними до лікування;
- 2) наявність симптомів, що вказують на злоякісний процес;
- 3) бронхоектази.

Першочергові дослідження:

- 1) мікробіологічні дослідження харкотиння на виявлення бактерій і мікобактерій;
- 2) спеціальні тестування на наявність вірусів та атипovих мікроорганізмів;
- 3) рентгенографія органів грудної клітки;
- 4) функціональні дослідження легень (за показами).

Хворі з бронхоектазами в обов'язковому порядку повинні спостерігатися лікарем пульмонологом, а моніторинг їх захворювання повинен включати:

- моніторингове обстеження в клініці;
- щорічне дослідження функції легень;
- базова КТ легень (повторюється за клінічними показаннями);
- мікробіологічні дослідження.

Ведення пацієнтів повинно включати:

- своєчасне лікування інтеркурентних інфекцій за допомогою антибіотиків після проведення мікробіологічних досліджень протягом мінімум 10 днів;
- визначити доцільність профілактичного застосування антибіотиків;
- сумісно з торакальними хірургами визначити можливість та необхідність резекції бронхоектазів легень у пацієнтів із локалізованою формою захворювання;
- фізіотерапевтичні процедури органів грудної клітки – дренажний масаж, інгаляції антибактеріальних препаратів, бронхолітиків тощо.

Тактика лікаря пульмонолога при наявності в пацієнта лімфоїдного інтерстиційного пневмоніту

У пацієнтів нечасто, однак може розвинути дифузна лімфоцитарна інфільтрація або в легенях, або в інтерстиції, або трансбронхіально.

Дослідження, які необхідно провести таким пацієнтам:

- 1) рентгенографія органів грудної клітки;
- 2) цитологічне дослідження харкотиння (можлива еозинофілія);
- 3) бронхоскопія з біопсією слизової бронхів (як правило, домінують Т- і В-лімфоцитарні інфільтрати; при домінуванні в інфільтраті одного типу клітин необхідно виключити злоякісний процес);
- 4) мікробіологічні та цитологічні дослідження бронхолегеневого лаважу з метою виключення інфекційних збудників.

Ведення хворих

Пацієнти з дифузною лімфоцитарною інфільтрацією без адекватної терапії становлять групу ризику щодо формування злоякісної трансформації (реактивні лімфоми). Деякі пацієнти, як правило, позитивно реагують на стероїдну та антибактерійну терапію. У деяких пацієнтів виявляються ефективними циклоспорин та інші імуносупресивні препарати.

Тактика лікаря пульмонолога при наявності в пацієнта інтраторакальних гранульом

На рентгенограмі або на КТ приховані інтраторакальні легеневі тіні візуалізуються в пацієнтів не завжди. У деяких з них через 5-15 років розвивається лімфома.

Обстеження, які необхідно провести таким пацієнтам:

- 1) загальний аналіз крові;
- 2) рентгенографія органів грудної клітки;
- 3) при можливості для підтвердження діагнозу провести біопсію легені;
- 4) виключити інфекційні причини розвитку гранульоми (провести ідентифікацію мікобактерій, EBV та інших інфекційних мікроорганізмів, використовуючи визначення специфічних антитіл та визначення ДНК збудників методом ПЛР);
- 5) провести диференційну діагностику з хворобою Уіпла.

Ведення пацієнтів:

- 1) застосування відносно низьких доз глюкокортикоїдів дає позивний ефект у хворих з гранульомами легень;
- 2) обов'язковий моніторинг на наявність злоякісного новоутворення.

9.2. ТАКТИКА ЛІКАРЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГА ПРИ ОБСТЕЖЕННІ ТА ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЗВІД З ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО КАНАЛУ

До основної патології ШКТ належать:

- Шлунково-кишкові інфекції (*C. difficile*, *Salmonella*, *Campylobacter*, лямблії);
- Неспецифічний коліт;
- Вузлової лімфоїдна гіперплазія кишківника;
- Атрофічний гастрит;
- Злоякісні малігнізації (лімфома, карцинома шлунка);
- Надлишковий бактерійний ріст мікрофлори кишки;
- Виразкування в ротовій порожнині;
- Целіакоподібний синдром;
- Порушення всмоктування, результатом чого стають остеомаліяції, гіповітаміноз, білково-енергетична недостатність.

Пацієнти з ЗВІД із недостатністю Т-лімфоцитарної ланки імунної системи є групою ризику щодо розвитку наступних уражень ШКТ:

- Шлунково-кишкові інфекції, викликані опортуністичними мікроорганізмами, в першу чергу цитомегаловірусом (CMV) і криптоспоридіями;
- Нейроендокринні пухлини.

Пацієнти з гранулематозними ураженнями ШКТ є групою ризику щодо розвитку наступних станів:

- Запальні захворювання кишківника різного генезу;
- Обструкція шлунка. Розвиток кишкової непрохідності.

Перелік досліджень, які повинен рекомендувати гастроентеролог пацієнтам з діареєю на тлі загального варіабельного імунodefіциту:

- 1) обстеження на наявність інфекцій (мікроскопія і культуральні дослідження зразків калу)
- 2) біопсія слизової кишки проводиться в разі необхідності отримання гістопатологічних зразків.
- 3) криптоспоридіоз необхідно виключити в пацієнтів з первинними імунodefіцитами за гуморальним типом;
- 4) дослідження причинного антигену з використанням ПЛР (проводиться при необхідності);
- 5) обстеження на мальабсорбцію проводиться в пацієнтів із стійкою персистуючою діареєю;

9.3. ТАКТИКА ЛІКАРЯ РЕВМАТОЛОГА ПРИ ОБСТЕЖЕННІ ТА ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЗВІД З ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

У пацієнтів із ЗВІД може спостерігатися наступні аутоімунні захворювання:

- 1) Ревматоїдний артрит
- 2) Системний червоний вовчак
- 3) Синдром Шегрена

- 4) Системний васкуліт (кріоглобулінемічний, геморагічний)
- 5) Дерматоміозит

Найчастіше в пацієнтів із ЗВІД спостерігається **ревматоїдоподібний артрит**. Як правило, у хворих на первинні імунodefіцити використовують термін ревматоїдоподібний артрит, а не ревматоїдний артрит, оскільки механізми їх розвитку істотно різняться. Поширеність аутоімунних захворювань становить 3-5% серед хворих на ЗВІД. Пацієнти скаржаться на біль і припухлість суглобів, особливо вранці (великих і дрібних суглобів кистей рук, стопи), ранкову скутість. Характерна симетричність ураження суглобів, рентгенологічно – остеопороз і/або ерозії.

До діагностичних критеріїв **системного червоного вовчака (М32)** належать: вовчаковий метелик, фотосенсибілізація, виразки слизової носа і/або носоглотки, артрит без деформації, плеврит і/або перикардит, протеїнурія або циліндрурія, психоз або судоми, гемолітична анемія і/або лейкопенія, абсолютна лімфопенія.

До діагностичних критеріїв **синдрому Шегрена** відносяться: ксерофтальмія («сухе око»); ксеростомія («сухий рот») з розвитком хронічного паротиту, стоматиту, карієсу; виражена сухість шкіри; отит при ураженні євстахієвої труби, синусити; ураження піхви – свербіж, біль; органів дихання – трахеобронхіти; шлунково-кишкового каналу – атрофічний гастрит з секреторною недостатністю, гіпокінетична дискінезія жовчовивідних шляхів, панкреатит; нирок – гломерулонефрит; кровоносних судин – синдром Рейно; периферичної нервової системи – полінейропатії, неврит лицевого, трійничного нерву.

У пацієнтів, хворих на ЗВІД, найчастіше розвиваються **васкуліти**:

а) есенціальний кріоглобулінемічний васкуліт – васкуліт з відкладенням імунного кріоглобуліну; ураження капілярів, венул або артеріол; пов'язаний з кріоглобулінами сироватки крові; часто уражається шкіра та клубочки нирок; характерні: рецидивуюча пурпура, яка пальпується, поліартралгія, гломерулонефрит.

б) пурпура Шенляйна-Геноха – відкладення імунних комплексів, серед яких домінує IgA, ураження капілярів, венул або артеріол; характерне ураження шкіри, кишки та клубочків нирок; характерні артралгії або артрит; пурпура, біль у животі, кровотеча з шлунково-кишкового каналу, гломерулонефрит.

У пацієнтів, хворих на ЗВІД, можливий розвиток **дерматоміозиту**, до діагностичних критеріїв якого належать:

Основні:

- 1) ураження проксимальних м'язів кінцівок, шиї;
- 2) характерне ураження шкіри: періорбітальний набряк і лілова еритема – синдром «окулярів», телеангіоектазії, еритема на відкритих ділянках тіла;
- 3) гіперферментемія (підвищення креатинфосфокінази, альдолази, трансаміназ більше ніж 50% від норми);
- 4) електроміографічні дані;
- 5) характерна патоморфологія при біопсії м'язів (дегенерація, некроз, базофілія, запальні інфільтрати, фіброз).

Додаткові: кальциноз; дисфагія.

Діагноз достовірний: при наявності 3 основних критеріїв або при наявності 2 основних і 2 додаткових критеріїв.

Перелік досліджень, які повинен забезпечити ревматолог при підозрі на аутоімунні захворювання:

- 1) загальний аналіз крові, ШОЕ
- 2) СРП
- 3) ревмофактор (РФ)
- 4) антинуклеарні антитіла (АНА)
- 5) антитіла до односпіральної ДНК (ADNA-1)

- 6) антитіла до двоспіральної ДНК (ADNA-2)
- 7) антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (A-CCP)
- 8) антитіла до цитрулінового віментину (Sa-антиген)
- 9) антитіла до ядерного антигену Sm
- 10) антитіла до гістонів
- 11) антистрептолізин-О
- 12) анти-SS-A/Ro (антитіла до поліпептидів з Ro-ядерною РНК)
- 13) анти-SS-B/La (антитіла до антигену фосфопронного комплексу з Ro-ядерною РНК)
- 14) анти-RNP
- 15) міозитспецифічних антитіл – анти-Jo-1, анти-Mi-2, анти-SRP
- 16) антифосфоліпідні антитіла
- 17) креатинфосфокіназа, альдолаза (при підозрі на дерматоміозит)
- 18) коагулограма
- 19) кріоглобуліни
- 20) С3 компонент комплементу
- 21) циркулюючі імунні комплекси (ЦІК)
- 22) сіалометрія, сіалографія
- 23) біопсія шкірно-м'язового лоскуту
- 24) рентгенологічні дослідження ураженого суглобу
- 25) електроміограма

Тактика ведення таких хворих:

1. Консультація лікаря ревматолога.
2. Застосування глюкокортикоїдів дає позитивний ефект у хворих з аутоімунними захворюваннями.
3. При необхідності використовують препарати базової терапії
4. Застосовують симптоматичну терапію, нестероїдні протизапальні препарати
5. Обов'язковий моніторинг на маркери аутоімунних захворювань (контроль змінених показників на початку лікування) кожні 6 місяців.

Одночасно пацієнти потребують високодозової замісної терапії імуноглобулінами, оскільки призначення імуносупресивних препаратів у цих пацієнтів пов'язане з ризиком декомпенсації інфекційного синдрому

9.4. ТАКТИКА ЛІКАРЯ ГЕПАТОЛОГА ПРИ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЗВІД З ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО КАНАЛУ

Пацієнти з первинними імунодефіцитами, в т.ч. із ЗВІД, є групою ризику розвитку ятрогенних захворювань (інфікування, спричинене трансфузійними інфекціями) та інших захворювань гепато-біліарної системи.

Відомі наступні хвороби гепато-біліарної системи асоційовані з препаратами крові:

1. вірусний гепатит С, В, інші вірусні гепатити
2. цитомегаловірусна інфекція
3. ВІЛ-інфекція/СНІД
4. малярія
5. сифіліс

Плановий моніторинг всіх пацієнтів, що отримують продукти крові повинен проводитись відповідно до протоколів щодо замісної імуноглобулінотерапії (запис номерів партії продуктів крові, моніторингове визначення функції печінки, поверхневого антигену гепатиту В і проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), з метою ідентифікації

ДНК/РНК інфекційних збудників. Сироватку хворого, забрану для дослідження, необхідно тривало зберігати в замороженому стані в пробірках типу «Епендорф» (для ретроспективного тестування).

У випадку підвищення АЛТ/ГГТ (в два рази і більше за верхню межу норми) при проведенні двох обстежень за умови правильного забору, зберігання, транспортування (відсутність гемолізу, ліпідемії, бактерійного росту тощо) можна думати про можливе вірусне інфікування. В такому випадку необхідно якомога швидше обстежити кров пацієнта на наявність поверхневого антигену (HBsAg) гепатиту В, а також виявлення РНК ВГС методом ПЛР або провести будь-які інші відповідні дослідження.

У випадку співпадіння номера партії трансфузійних продуктів крові, після переливання яких хоча б в одного чи в кількох пацієнтів виявились значущі клінічно-лабораторні відхилення, необхідно обстежити усіх пацієнтів, які отримували препарати крові цієї серії/номера партії. Окрім цього, необхідно вжити термінових заходів щодо виявлення інших пацієнтів з групи ризику та вилучити препарат вказаної серії з лікувальних закладів і сповістити про це у відповідні інстанції.

Можливий розвиток інших захворювань гепато-біліарної системи, асоційованих з імунodefіцитами:

- інфекції, в т.ч. гепатити В, С, іншої відомої (наприклад, EBV, CMV) та невстановленої етіології
- гранульоми печінки
- криптоспоридіоз
- склерозуючий холангіт
- відторгнення трансплантату в хворих, яким була проведена трансплантація кісткового мозку
- лімфома/інші злоякісні пухлини печінки, жовчного міхура чи протоків

Перелік досліджень, які повинна забезпечити гепатологічна служба:

- дослідження функції печінки (білірубін, АЛТ, АСТ, ГГТ тощо)
- коагулограма
- СРП
- мікробіологічні дослідження
- маркери вірусних гепатитів (ВГС-ПЛР, HBsAg та інші дослідження за показами)
- дослідження калу на наявність криптоспоридій (за показами: ідентифікація антигену та ПЛР-тести)
- консультації вірусологів / мікробіологів у наступних випадках:
- при підозрі на пухлини печінки – альфа-фетопротейн;
- інструментальні методи дослідження (за показами)

9.5. ТАКТИКА ЛІКАРЯ ОНКОЛОГА/ГЕМАТОЛОГА ПРИ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЗВІД

У пацієнтів на ЗВІД існує підвищений ризик розвитку злоякісних пухлин:

- лімфоми, переважно В-клітинні
- рак шлунка
- нейроендокринні пухлини
- лейкоз (особливо Т-клітинний)
- рак молочної залози
- меланоми
- інших локалізацій

Однак, при ЗВІД лімфопроліферативні процеси можуть бути не злоякісними:

- лімфоїдний інтерстиційний пневмоніт

- неказеозні гранульоми
- шлунково-кишкова лімфоїдна гіперплазія

Можлива клінічна симптоматика:

- стійка персистуюча лімфаденопатія
- екстравузлові лімфопроліферації (шкіра, кишківник, легені, які утримуються більше 3-х тижнів без очевидних причин)
- підвищена пітливість вночі
- втрата маси тіла

Діапазон досліджень повинен визначатися індивідуально для конкретного пацієнта. При підозрі на злоякісний процес моніторинг пацієнта проводять відповідно до вимог національних протоколів.

Гематологічні дослідження:

- загальний аналіз крові
- біохімічні дослідження крові
- функції нирок і печінки
- С-реактивний протеїн
- дослідження функції та активності лімфоцитів
- імунологічні дослідження (за показами)
- серологічні та молекулярно-генетичні дослідження EBV
- лактатдегідрогеназа
- протеїнограма
- $\beta 2$ мікроглобуліни
- електрофорез сечі
- дослідження кісткового мозку
- проведення додаткових тестів, необхідних для верифікації лімфом
- гістологічні дослідження біоптату лімфатичного вузла чи лімфоїдної тканини екстрамедулярної ділянки
- імуногістохімічні дослідження (за показами)

Інструментальні дослідження:

- УЗД
- КТ
- МРТ
- інші дослідження (за показами)

Вірусологічні дослідження:

- виявлення специфічних антитіл класів IgM і IgG до антигенів CMV, EBV, вірусу герпесу людини 6 і 7 типів
- полімеразна ланцюгова реакція для ідентифікації ДНК EBV, CMV, ВГЛ-6/7

9.6. ТАКТИКА ЛІКАРЯ ОФТАЛЬМОЛОГА ПРИ ОБСТЕЖЕННІ ТА ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЗВІД З ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ УРАЖЕННЯ ОРГАНУ ЗОРУ

У пацієнтів із ЗВІД може спостерігатися наступна офтальмологічна патологія:

- 1) інфекційний кон'юнктивіт
- 2) сухість кон'юнктиви та синдром Шегрена

Найчастіше в пацієнтів із ЗВІД спостерігається інфекційний кон'юнктивіт, причиною якого зазвичай є гемофільна паличка, іноді – золотистий стафілокок чи інша флора.

Поширеність інфекційного кон'юнктивіту становить 10-25% серед хворих з будь-якою формою ПІД, в т.ч. із ЗВІД. Пацієнти скаржаться на злипання очей (особливо вранці). Як

правило, перебіг хвороби легкий, однак у деяких пацієнтів розвивається хронічне пошкодження рогівки.

У пацієнтів з порушенням кишкового всмоктування/діареєю може бути дефіцит вітаміну А, що є підґрунтям для важких аденовірусних інфекцій рогівки. Такі пацієнти добре відповідають на ін'єкційну терапію вітаміном А.

Пацієнти з дефектами Т-клітинної ланки імунної системи є групою ризику розвитку опортуністичних інфекцій, наприклад ЦМВ-ретиніт, герпесвірусна інфекція, викликана вірусами простого герпесу 1/2 та 3-го типів.

Перелік досліджень, які повинна забезпечити офтальмогічна служба:

- Бактерійні дослідження офтальмологічних зішкрябів та визначення чутливості до антибіотиків

Тактика ведення таких хворих:

Якщо симптоми кон'юнктивіту присутні менше, ніж 5 днів необхідно призначити на 7 днів терапію топічним хлорамфеніколом. Якщо симптоми кон'юнктивіту утримуються довше, незважаючи на проведене лікування, потрібно звернутись до мікробіолога для проведення бактерійного аналізу.

Звертатися за допомогою до лікаря офтальмолога необхідно в наступних випадках:

- наявність стійких симптомів, незважаючи на проведене лікування
- наявність частих епізодів кон'юнктивіту
- нерелакційні порушення зору (новий епізод або погіршення)
- сухість очей та сухий синдром.

9.7. ТАКТИКА ЛІКАРЯ ЕНДОКРИНОЛОГА ПРИ ОБСТЕЖЕННІ ТА ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЗВІД З ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ

У пацієнтів на ЗВІД може спостерігатися наступна патологія ендокринної системи: 1) аутоімунний тиреоїдит; 2) хвороба Грейвса.

Поширеність ураження ендокринної системи у хворих на ЗВІД становить близько 5%.

Діагностичними критеріями ***аутоімунного тиреоїдиту*** (АІТ) у дітей, підлітків і дорослих слід вважати сукупність наступних ознак:

- збільшення об'єму щитоподібної залози більше, ніж на 97% від нормативних значень для даного віку і статі (за нормативом ВООЗ 2001 р. – з розрахунку на площу поверхні тіла);
- наявність антитіл до тиреоїдної пероксидази або макросомальної фракції;
- характерні ультразвукові зміни структури щитоподібної залози.

Зниження функції щитоподібної залози у дітей і підлітків з АІТ не є основним симптомом захворювання і не може слугувати його основним діагностичним критерієм. Проте, наявність набутого первинного гіпотиреозу у дітей слід розцінювати як результат АІТ (атрофічної або гіпертрофічної форм. Перебіг хвороби тривалий, у фазі еутиреозу – безсимптомний. У дітей в більшості випадків спостерігається збільшення щитоподібної залози за відсутності клінічних проявів порушень її функції. При гіпертрофічній формі визначається зоб. При пальпації залоза м'яка або еластичної консистенції із зернистою поверхнею. На пізніх стадіях тканина залози стає компактною (щільною), поверхня – бугристою. Іноді можна пальпувати кілька вузлових утворень. У деяких хворих на АІТ в дебюті захворювання можлива наявність тиреотоксикозу. Як правило, проявляється субклінічним тиреотоксикозом (ізольоване зниження рівня ТТГ при нормальному Т₄ і Т₃). Хворі скаржаться на слабкість, нездужання, дратівливість. Дуже рідко захворювання в початковій стадії проявляється дисфагією, болем у горлі, захриплістю, відчуттям тиску в

ділянці шиї. При атрофічній формі АІТ щитоподібна залоза при пальпації не збільшена або пальпується у вигляді щільного, невеликого за об'ємом утворення.

Хвороба Грейвса (тиреотоксикоз) – органоспецифічне аутоімунне захворювання, що характеризується стійким патологічним підвищенням продукції тиреоїдних гормонів, як правило, дифузно збільшеною щитоподібною залозою, що в 50-75% випадків поєднується з ендокринною офтальмопатією. До основних діагностичних критеріїв хвороби Грейвса відносяться:

1) **скарги:** дратівливість, психічна лабільність, пітливість, погана реакція на високу температуру, тремор, підвищена втомлюваність, діарея, поліурія, олігоменорея, аменорея, зниження лібідо.

2) **об'єктивне обстеження:** синусова тахікардія, мерехтіння передсердь, (частіше в старших осіб), дрібний тремор, гаряча, волога шкіра, еритема, оніхоліз, сверблячка, кропив'янка, дифузна алопеція, м'язова слабкість, проксимальна міопатія, очні симптоми тиреотоксикозу, гінекомастія (рідко – хорея, психоз).

3) **специфічні ознаки:** дифузний зоб, ендокринна офтальмопатія, дерматопатія, підвищена захворюваність іншими аутоімунними захворюваннями, лімфаденопатія, спленомегалія, збільшення тимусу.

Перелік досліджень, які повинна забезпечити ендокринологічна служба:

1. ТТГ(тиреоглобулін)
2. Т3 (трийодтиронін загальний і вільний)
3. Т4 (тироксин загальний і вільний)
4. Антитіла до пероксидази щитоподібної залози
5. Антитіла до тиреоглобуліну
6. Антитіла до рецепторів тиреоглобуліну
7. Антитіла до мікросомального антигену
8. Ультрасонографічні дослідження

Тактика ведення таких хворих:

Якщо симптоми ураження щитоподібної залози присутні необхідно звернутись до лікаря ендокринолога. Регулярно кожні 6 місяців необхідно проводити моніторинг гормонів щитоподібної залози та аутоантитіл до них, при необхідності – ультрасонографію.

9.8. ТАКТИКА ЛІКАРЯ ГЕНЕТИКА ПРИ ОБСТЕЖЕНІ ТА ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЗВІД

Тактика генетиків:

- Генетичну природу захворювання варто намагатись встановити у всіх хворих на ПІД. Проте при ЗВІД дослідження мутацій усіх відомих генів, відповідальних за розвиток ЗВІД виявляється інформативним лише у 10-15% хворих. Враховуючи клінічні особливості перебігу, хворі з дефіцитом антитілоутворення можуть потребувати диференціації між ЗВІД, хворобою Брутона, хворобою Дункана, гіпер-IgM-синдромом. ЗВІД в таких випадках виставляється за умови виключення (шляхом генетичних досліджень) інших, клінічно та лабораторно схожих ПІД.

- Для генетичного тестування у всіх пацієнтів (або їх батьків/опікунів) необхідно взяти згоду на проведення дослідження. При необхідності, у випадку пренатальної діагностики, в діагностичний процес повинні бути включені генетики та акушер-гінекологи.

Лист/карта обстеження у генетика пацієнта з імунodefіцитом повинен містити наступну інформацію:

- Детальна інформація щодо родоводу, визначення ризику для інших членів родини, визначення показів для пренатальної діагностики при наступній вагітності, визначені мутації

- Адреса лікувального закладу, де проводився генетичний аналіз, прізвище, ім'я, по-батькові генетика-дослідника

Diagnostic and Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases, 2nd Edition. Immune Deficiency Foundation, 2009

Для більшості варіантів ПІД генетичні дефекти залишаються невідомими. Особливо це виявилось актуальним для пацієнтів на ЗВІД та селективний IgA-дефіцит, в яких основний молекулярний дефект був ідентифікований менше, ніж у 10% осіб. Тому генетична консультація може бути складною й малоінформативною, однак генеалогічний анамнез може бути корисним для встановлення діагнозу. Необхідно пам'ятати, що молекулярні дефекти можуть виникати спорадично і в таких випадках сімейний анамнез буде неінформативним.

10. ДИСПАНСЕРНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЗВІД

Хворі на ЗВІД, непрацездатні або обмежено працездатні, мають потребу в забезпеченні ощадливого режиму, що попереджує розвиток інфекційних захворювань.

За умови ремісії інфекційних, аутоімунних, алергічних хвороб, стабілізації пухлинного процесу необхідний контроль лікаря-імунолога 1 раз на 6 місяців.

Хворим рекомендовано: повноцінне збалансоване вітамінізоване харчування, достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження, оптимізація умов праці та навчання.

Обов'язкові методи лікування:

- замісна терапія внутрішньовенними або підшкірними імуноглобулінами
- вторинна профілактика бактерійних ускладнень із застосуванням антибактерійних препаратів
- неспецифічна імунопрофілактика бактерійних, вірусних, грибкових інфекцій (відповідно до затверджених протоколів).

Обов'язкові методи профілактики:

- вторинна профілактика бактерійних ускладнень із застосуванням антибактерійних препаратів (курсами)
- неспецифічна імунопрофілактика бактерійних, вірусних, грибкових інфекцій
- повноцінне збалансоване вітамінізоване харчування, вживання до 2 л води протягом доби
- достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження, оптимізація умов праці та навчання.

Бажані методи профілактики:

- обмежена інсоляція
- профілактика травматизму;
- дихальна гімнастика та щоденний дренаж трахеобронхіального дерева при ураженні органів дихання.

Diagnostic and Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases, 2nd Edition. Immune Deficiency Foundation, 2009

Вакцинація

- Вбиті вакцини безпечні для хворих на ЗВІД, проте, як правило, не є ефективними (не забезпечують адекватної імунної відповіді). Окрім того, пацієнти, які регулярно отримують ВВІГ, володіють пасивним протиінфекційним імунітетом, у зв'язку з чим відсутня необхідність їх імунізації.

- Деякі імунологи рекомендують вакцинацію проти грипу та пневмококів, однак немає впевненості, що імунна система пацієнта прореагує належним чином на введення цього вакцинального препарату. Натомість сезонну вакцинацію проти грипу слід

рекомендувати усім членам сім'ї хворого та іншим особам, що перебувають в тісному контакті з пацієнтом

- Щеплення деякими живими ослабленими вакцинами (оральна полівакцина, вакцини проти туберкульозу, тифу, жива вакцина проти грипу) протипоказані. Інші живі вакцини безпечні, проте доцільність їх використання сумнівна.

Диспансеризація: постійний клініко-лабораторний контроль лікаря-імунолога – частота оглядів 1 раз на місяць, а за умов ремісії інфекційних, аутоімунних хвороб, а також при стабілізації пухлинного процесу – 1 раз на 3 місяці.

Додаток 1

ДЕФІЦИТИ АНТИТІЛОУТВОРЕННЯ: інформація для сімейних лікарів, терапевтів, педіатрів

Типи дефіцитів антитілоутворення

Найбільш поширеними первинними імунodefіцитами є дефіцити антитілоутворення, що характеризуються наявністю гіпогамаглобулінемії. Спектр дефіцитів антитіл різноманітний – від тяжких дефіцитів продукції всіх антитіл до відносно легких форм, що характеризуються порушенням продукції специфічних антитіл при нормальній концентрації імуноглобулінів. Вказані імунodefіцити можуть проявлятися у будь-якому віці. Частіше первинні імунodefіцити маніфестують на першому році життя. Загальний варіабельний імунodefіцит маніфестує після 2-х років, хоча найчастіше – в другому-третьому десятилітті життя.

Первинні дефіцити антитілоутворення, загалом, є результатом генетичних дефектів, а вторинні/набуті імунodefіцити антитілоутворення найчастіше можуть виникнути як наслідок наявної мієломної хвороби, лімфоми, а також після застосування протисудомних препаратів, після надмірної втрати білка (наприклад, при нефротичному синдромі) тощо. Існує широкий спектр дефіцитів антитілоутворення і часто легка форма імунodefіциту трансформується в тяжку форму дефіциту антитілоутворення з розвитком ускладнень.

Клінічні прояви дефіцитів антитілоутворення

Рецидивуючі інфекції – відносяться до перших клінічних проявів дефіциту антитілоутворення. Зазвичай, спостерігаються повторні інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів бактерійного генезу. Неліковані дефіцити антитілоутворення можуть спричинити розвиток бронхоектазів. Інфекційний синдром характеризується високою частотою та тяжкістю ускладнень (абсцес мозку, менінгіт чи септичний артрит).

Підходи до лікування

Основні підходи до лікування залежать від виявленого імунodefіциту та частоти і тяжкості інфекції. Пацієнти з легким перебігом імунodefіциту, такими як ізольований дефіцит підкласів IgG, можуть адекватно відповідати на лікування профілактичними курсами антибіотиків. Однак, ефективність такої профілактики повинна ретельно моніторуватися.

Необхідний регулярний контроль функції легень (спірометрія), частоти розвитку інфекційних ускладнень. У випадку відсутності ефективності від застосування антибіотиків, необхідно перевести пацієнта на замісну імуноглобулінотерапію.

Моніторингове спостереження за пацієнтом включає тісну співпрацю з первинною медичною ланкою, в першу чергу це стосується частоти призначення антибіотиків та адекватної відповіді пацієнта на них; визначення необхідності заміни антибіотика. У всіх можливих випадках перед застосуванням антибіотикотерапії необхідно визначити чутливість мікрофлори пацієнта до обраних антибактерійних препаратів. Невчасні мікробіологічні дослідження з визначенням чутливості до антибактерійних препаратів, а також неконтрольоване застосування антибіотиків, може стати причиною розвитку резистентності мікроорганізмів до різних груп антибіотиків. Це в майбутньому може ускладнити ведення таких пацієнтів. При рецидиві інфекційних захворювань у пацієнтів з дефіцитом антитілоутворення необхідно призначити антибіотик у подвійній від запланованої дози.

Замісна терапія препаратами імуноглобулінів застосовується у пацієнтів з тяжким дефіцитом антитілоутворення. Імуноглобуліни можна вводити підшкірно (щотижня) або внутрішньовенно (зазвичай 1 раз в три тижні). Вводити імуноглобуліни можна в стаціонарних умовах у спеціалізованих відділеннях або в домашніх умовах.

Можливість проведення замісної імуноглобулінотерапії в домашніх умовах може визначатись лише після проведення такої замісної терапії в стаціонарі, після визначення адекватної реакції пацієнта на цю біологічну терапію, а також після проходження пацієнтом спеціального навчання щодо застосування імуноглобулінотерапії в домашніх умовах.

Незважаючи на застосування замісної імуноглобулінотерапії, у пацієнтів може спостерігатися рецидив різних інфекційних захворювань.

Отже, такі пацієнти повинні бути ознайомлені з правилами застосування антибіотикотерапії в домашніх умовах.

Загальні положення

Емпірично пацієнтам з рецидивом інфекційних захворювань на тлі дефіциту антитілоутворення можна призначати амоксицилін або еритроміцин у високих дозах на 14 днів. Вказану схему антибіотикотерапії можна змінити після отримання результатів мікробіологічного дослідження певного біосередовища пацієнта з визначенням чутливості до антибіотиків.

Таким пацієнтам заборонено використовувати живі вакцини (кір, краснуха, інфекційний паротит, туберкульоз, поліомієліт) та визначати доцільність застосування таких вакцин у членів сім'ї пацієнтів. Питання вакцинації родини пацієнта необхідно обговорити з медичним персоналом імунологічного центру. Пацієнти, які знаходяться на замісній імуноглобулінотерапії, можуть бути вакциновані іншими вакцинами, проте ефект від їх застосування не завжди є позитивним/оптимальним. Пацієнти і члени їх родин повинні щорічні імунізуватися від грипу.

Служби, які обслуговують пацієнтів із первинними імунодефіцитами

Спектр медичних послуг, які надаються хворим на первинні імунодефіцити в імунологічних центрах, повинен включати:

1. Діагностична служба:

- телефонний зв'язок з лікарем загальної практики
- клінічні обстеження в лікарні; у неургентних випадках необхідно звертатися в консультаційні центри.

2. Клінічна служба:

- надання лікарем-імунологом та медичною сестрою в денному стаціонарі необхідної допомоги хворим на первинні імунодефіцити
- тренування/навчання пацієнтів щодо їх тактики в домашніх умовах
- ургентна допомога пацієнтам на первинні імунодефіцити у разі виникнення медичних проблем у робочий час та переведення на клінічне спостереження.

Додаток 2

РЕКОМЕНДАЦІЇ ПРО ПРАВИЛА ВВЕДЕННЯ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ У СТАЦІОНАРНИХ ТА ДОМАШНІХ УМОВАХ

Критерії включення та виключення пацієнта у Програму щодо лікування імуноглобулінами оцінюється і узгоджується лікуючим персоналом (лікарем імунологом та медичною сестрою імунологічного відділення).

Критерії включення в Програму лікування в домашніх умовах

Пацієнт, якого лікують імуноглобулінами повинен:

- Продемонструвати мотивацію і готовність лікуватися імуноглобулінами в домашніх умовах та підписати відповідну інформовану згоду.
- Мати партнера (родичів, знайомих), який дасть згоду на участь в програмі щодо застосування імуноглобулінів в домашніх умовах і буде присутнім під час всієї інфузії
- Отримати підтвердження про можливість цих процедур в домашніх умовах від медичного персоналу лікувального закладу, а саме від сімейного лікаря
- Пацієнт повинен мати доступ до телефону в місці проведення інфузії
- Пацієнт повинен мати добрий венозний доступ
- Пацієнт повинен мати в анамнезі дані щодо отримання імуноглобулінотерапії без будь-яких реакцій/побічних явищ протягом (як мінімум 6 інфузій при внутрішньовенному чи підшкірному їх введенні)
- Пацієнт повинен підписати згоду про повернення на стаціонарне лікування при необхідності.

Програма навчання пацієнтів при проведенні домашньої імуноглобулінотерапії

Кожен пацієнт повинен пройти навчання, яке включає наступні напрямки:

- Особиста гігієна (миття рук)
- Дотримання правил асептики
- Підготовка системи для інфузій
- Катетеризація вени (при внутрішньовенному введенні) або вставлення метелика (при підшкірному введенні)
- Відбір проб крові для аналізів (при внутрішньовенному введенні імуноглобуліну)
- Управління інфузією
- Утилізація обладнання/системи для інфузії
- Ведення документація
- Фіксація побічних реакцій
- Комплаєнтність пацієнта у випадку необхідності введення адреналіну
- Зафіксований факт задовільного завершення першої інфузії у присутності медсестри в домашніх умовах.

Післятренінгові вимоги

Медичний персонал (лікар-імунолог, медсестра) дають дозвіл пацієнту здійснювати введення імуноглобуліну в домашніх умовах при виконанні наступних вимог:

- Регулярного заповнення щоденника інфузії, іншої необхідної документації (наприклад, при виникненні ускладнень під час інфузії)
- Фіксація будь-яких побічних реакцій/подій та прийняття відповідних заходів з лікуючим лікарем імунологом
- доведення до відома лікаря імунолога про будь-які події, розв'язання з ним питань стосовно догляду та лікування
- Дотримання графіка відвідування клініки;

➤ Виконання регулярного контролю знань та вмінь тих осіб, які приймають участь в проведенні терапії.

Застосування довенних імуноглоблін в стаціонарних умовах

Перед початком замісної терапії ВВІГ, лікар імунолог і медсестра імунологічного відділення повинні гарантувати, що перед підписанням інформованої згоди з пацієнтом ніякі маніпуляції проводяться не будуть.

Перед першою інфузією необхідно:

- Підрахувати частоту пульс
- Визначити артеріальний тиск
- Визначити температуру

Всі вказані параметри повинні бути задокументованими. Немає необхідності повторювати ці дослідження перед наступними інфузіями, якщо на це відсутні покази.

Кожну інфузію готують відповідно до інструкції виробника.

Керівні принципи:

- лікуючий лікар повинен здійснювати при п/ш введенні ВВІГ в стаціонарних умовах оцінку стану здоров'я пацієнта до початку інфузії;
- строго дотримуватися правил асептики протягом всієї терапії;
- медсестра повинна забезпечити введення внутрішньовенних імуноглобулінів відповідно до розрахункової дози, при відповідній швидкості, керуючись інструкцією виробника
- ВВІГ вводяться у відповідному приміщенні, в якому є доступ до телефону та можливостями щодо введення адреналіну/норадреналіну (наявність відділення реанімації з цілодобовим графіком роботи)
- медсестра повинна фіксувати побічні явища і реакції та рапортувати про їх наявність, оцінивши їх як легкі/середньої тяжкості/тяжкі згідно з локальними вимогами.

Коментар робочої групи:

«Адреналін/норадреналін» та «Адреналін» є торговими назвами. В Україні зареєстрована МНН Норепінефрин та Епінефрин відповідно.

Протиінфекційний контроль щодо застосування доведених імуноглобулінів.

Пацієнти з імунодефіцитами є особливо сприйнятливими до інфекцій, схильні як до екзогенних так і до ендогенних інфекцій. Внутрішньовенне введення імуноглобулінів може сприяти розвитку в пацієнта інфекції в разі недотримання гігієнічних заходів до, під час і після інфузії.

Миття рук є найважливішою маніпуляцією серед профілактичних заходів для запобігання перехресних інфекцій. Миття рук включає в себе ретельне очищення, промивання і сушка обох рук.

Показання для миття рук:

- перед початком інфузії;
- перед катетеризацією;
- перед контактом з канюлею і будь-якою іншою частиною набору для його введення;
- перед заміною флакону з імуноглобуліном, перед видаленням периферичної внутрішньовенної канюлі;
- після зняття рукавичок;
- після відвідин туалету

Техніка миття рук:

- слід використовувати відповідні середники для очищення (найкраще рідке мило з склопакету);
- може бути використаний спиртовий асептик, у разі відсутності видимого бруду або у випадку необхідності частого миття рук;
- Необхідно нанести очищаючий засіб, а потім протерти руки наступним чином:
 - долоня до долоні;
 - вимити праву долоню лівим ребром, а ліву долоню правим ребром;
 - мити руки долоня до долоні, між пальцями протилежної долоні;
- Обробка/миття пальців:
 - ретельно сполоснути руки під проточною водою
 - сухі руки необхідно ретельно висушити, використовуючи мінімум два одноразові паперові рушники

Генеральний догляд за руками:

- переконайтеся, що шкіра рук не пошкоджена;
- завжди закривайте/заклеюйте порізи водонепроникними засобами;
- рекомендується використовувати крем для рук з метою попередження сухості шкіри і утворення тріщин на шкірі;
- креми для рук повинні бути переважно на водній основі і зберігатися в склопакеті;
- при використанні рукавичок руки необхідно мити після їх знімання;
- нігті на руках повинні бути чистими і короткими;
- нігті не повинні бути пофарбованими, забороняється носити накладні нігті

Утилізація використаних медичних засобів та інших відходів.

Імунодефіцитні пацієнти можуть мати змішану інфекцію або можуть бути носіями інфекцій, які передаються через кров, таких, наприклад, як гепатит В або С. Недбала або неправильна утилізація відходів може призвести до перехресної інфекції, інфікування медичного персоналу, які згодом обробляють ємкості. Кожен пацієнт чи медичний працівник повинен нести відповідальність за безпечне знезараження, транспортування та утилізацію всіх клінічних та доклінічних відходів на місці, відповідно до чинного законодавства.

Загальні рекомендації щодо утилізації гострих предметів та медичних засобів, які контактували з біологічними рідинами пацієнта

Необхідно забезпечити безпечну утилізацію гострих предметів та/або предметів, що контактували з кров'ю з метою мінімізації щодо можливого ризику травмування медичних працівників і пацієнтів.

Усі медичні працівники несуть відповідальність за вміння і дотримання правил поводження з гострими предметами.

Усі гострі предмети повинні:

- правильно збиратися перед використанням;
- розміщатися на рівній поверхні;
- бути закритими, коли вони не використовуються;
- не залишитися без уваги в громадських місцях;

У випадку пошкодження шкіри і м'яких тканин:

- зупиняйте кровотечу, стискаючи довкола області поранення;
- ретельно промийте пошкоджену шкіру з милом і водою;
- закрийте рану непроникним матеріалом
- відзвітайте про екстрений випадок
- у разі небезпеки інфікування небезпечними збудниками необхідно звернутись за спеціальною допомогою.

Додаток 3

ІНФОРМОВАНА ЗГОДА ПАЦІЄНТА НА ПРОВЕДЕННЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ВНУТРІШНЬОВЕННИМИ ІМУНОГЛОБУЛІНАМИ

ПІД – це захворювання, що спричиняється генетичним дефектом. Організм не може виробляти достатньої кількості антитіл, які ще називають імуноглобулінами, і тому не здатний боротися з інфекціями, так як це відбувається в більшості здорових людей. Тому при первинних імунодефіцитах виникають часті рецидиви інфекцій, що в основному уражають дихальні шляхи, ЛОР-органи, травний тракт, суглоби.

Раннє виявлення та своєчасне лікування цих захворювань є важливим для попередження незворотних наслідків, спричинених інфекціями, в уражених органах. Стандартне лікування хворих з порушенням вироблення власних імуноглобулінів полягає у тому, щоб забезпечити їх антитілами, які будуть захищати від інфекцій. Імуноглобуліни вводять внутрішньовенно краплинно кожні 3-4 тижні для створення в крові необхідної концентрації препарату, достатньої для захисту від інфекцій. Як правило, вже після першого вливання імуноглобулінів настає істотне покращення в перебігу захворювання, але достатні для захисту кількості імуноглобулінів досягаються через 3-4 місяці від початку терапії. Дозу препарату лікар розраховує згідно з існуючими рекомендаціями з врахуванням ступеня важкості імунодефіциту, вираженості інфекційних процесів та в подальшому підбирає з врахуванням досягнутого ефекту. Зокрема, важливе значення має визначення рівня імуноглобуліну перед кожним наступним введенням препарату, що проводиться протягом перших місяців лікування для корекції дози та досягнення оптимальної концентрації імуноглобуліну в крові. Переважна більшість хворих з первинними імунодефіцитами потребують продовження замісної терапії протягом всього життя.

Побічні явища при введенні імуноглобулінів трапляються нечасто, проте, як правило, їх введення проводять в стаціонарних умовах під наглядом медичного персоналу. При введенні препаратів імуноглобулінів можуть спостерігатися біль голови, підйом температури, нудота, болі в м'язах тощо, які в більшості випадків трапляються при перших кількох введеннях препарату і після 2-3 введень слабшають та зникають. Окрім того, ці побічні явища можуть бути усунуті і/або попереджені введенням відповідних медикаментів. Дуже рідко трапляються більш серйозні побічні явища, наприклад, алергія на препарат, що потребує зміни препарату або шляху його введення на підшкірний чи припинення введення препарату.

У всіх випадках дефіциту антитіл лікування імуноглобулінами є життєво необхідною терапією, яка здовжує тривалість життя, покращує його якість та запобігає розвитку небезпечних ускладнень хвороби.

Я, (П.І.П.) _____, одержав інформацію про характер мого (моєї дитини) захворювання, особливості його перебігу, діагностики та лікування. Я ознайомлений з планом обстеження та лікування, отримав повне роз'яснення про характер, мету, орієнтовну тривалість лікування, про необхідність дотримання визначеного лікарем режиму лікування. Мені надали в доступній формі інформацію про ймовірний перебіг хвороби і наслідки в разі відмови від лікування. Я мав(ла) можливість задавати будь-які питання, які мене цікавлять, стосовно стану здоров'я, перебігу хвороби та лікування та отримав(ла) на них відповіді. Даю згоду на проведення замісної терапії імуноглобулінами мені (моїй дитині). Погоджуюсь на використання та обробку моїх персональних даних за умови дотримання їх захисту відповідно до вимог Закону України «Про захист персональних даних».

Інформацію надав лікар (П.І.П.) _____ (дата) 20__ року
_____(підпис)

Я, _____, згодний(а) із запропонованим планом лікування.

_____(підпис) (дата) _____ 20__ року

Додаток 4

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБІОТИКІВ В ДОМАШНІХ УМОВАХ У ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЗВІД

Курс антибіотиків наявності перших ознак захворювання можна розпочинати в домашніх умовах у пацієнтів з рецидивуючими інфекціями синусо-легеневої системи. У пацієнтів з бронхоектазами або рецидивуючим синуситом можливий високий ризик розвитку вторинних бактерійних інфекцій, особливо після вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів (ГРВІ, грип). У цьому випадку необхідно негайно розпочинати антибіотикотерапію.

Антибіотики в домашніх умовах, можуть бути недоречними в двох випадках:

1. При наявності тяжких симптомів інфекційної хвороби, таких, як задишка в спокої, плевральний біль.
2. У пацієнтів, інфікованих/колонізованих *Pseudomonas* (які вже попередньо отримували антибіотики).

Як використовувати цю настанову?

Відбір пацієнтів

Не всі пацієнти потребують застосування антибіотиків в домашніх умовах. Потребують їх застосування тільки ті хворі, у яких є задокументована історія рецидивуючих інфекцій, коли очевидна наявність інфекції, незважаючи на лікування ЗВІД (наприклад, на тлі застосування замісної імуноглобулінтерапії або антибіотикотерапії з профілактичною метою). Пацієнтів з діагнованими анатомічними дефектами ЛОР-органів, рецидивуючими синуситами, поліпами або бронхоектазами треба інформувати про необхідність застосування антибіотиків у домашніх умовах.

Правильний вибір антибіотика.

При необхідності використання антибіотиків необхідно керуватися результатами антимікробної чутливості. Пацієнти повинні зробити відповідні дослідження перед початком курсу антибактерійної терапії. При відсутності таких досліджень (наприклад, необхідність початку антибактерійної терапії у вихідні дні, коли баклабораторії не працюють або мікробіологічні дослідження не доступні), першочергова терапія повинна бути розпочата на основі даних лікування попередньої інфекції, в т.ч. даних щодо можливого розвитку алергії до певних антибіотиків.

У більшості випадків необхідно використовувати амоксицилін 500 мг 2 рази на день протягом 14 днів при відсутності клінічних протипоказань (наприклад, алергії чи резистентності до цього антибіотика і т.д.).

Консультація пацієнтів щодо використання антибіотиків у домашніх умовах.

Усі пацієнти, яким можна призначити антибіотики в домашніх умовах, повинні отримати листівку – пораду з інформацією: як, коли, як довго необхідно використовувати антибіотики.

Важливо, щоб пацієнти розуміли, що надмірна чи недостатня доза препарату, та не регулярне його застосування може привести до небажаних явищ, формування резистентності.

У разі початку застосування антибіотиків, пацієнт мусить зв'язатися із лікуючим лікарем чи медсестрою протягом робочих годин для їх інформації. Медичний персонал повинен також бути проінформований про відсутність ефективної відповіді на терапію для подальшої корекції лікування.

Можливі ризики.

При використанні антибіотиків у домашніх умовах необхідно строго дотримуватись правил їх зберігання та використання.

Додаток 5

Опитувальник з оцінки якості життя EQ-5D-3L (переклад з сайту www.euroqol.org/eq-5d-products/eq-5d-3l.html)

Поставте позначку у відповідній комірці напроти твердження, яке найкраще описує Ваш стан здоров'я сьогодні.

Рухливість

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Я не маю проблем з рухливістю | ☐ |
| Я маю певні проблеми з рухливістю | ☐ |
| Я прикутий до ліжка | ☐ |

Самостійний догляд

- | | |
|---|--------------------------|
| Я не маю проблем з самостійним доглядом | ☐ |
| Я маю певні проблеми з одяганням та вмиванням | ☐ |
| Я не можу вдягатися або вмиватися самостійно | ☐ |

Щоденна активність (нпр., робота, навчання, робота по дому, відпочинок)

- | | |
|---|--------------------------|
| Я не маю проблем зі щоденною активністю | ☐ |
| Я маю певні проблеми зі щоденною активністю | ☐ |
| Я не маю змоги вести щоденну активність | ☐ |

Біль / дискомфорт

- | | |
|--|--------------------------|
| Я не відчуваю болю або дискомфорту | ☐ |
| Я відчуваю незначний біль або дискомфорт | ☐ |
| Я відчуваю сильний біль або дискомфорт | ☐ |

Тривога / депресія

- | | |
|---|--------------------------|
| Я не відчуваю тривогу та не маю депресії | ☐ |
| Я відчуваю незначну тривогу або маю незначну депресію | ☐ |
| Я відчуваю сильну тривогу або маю тяжку депресію | ☐ |

Додаток 6**Вікові норми імуноглобулінів сироватки крові
у дітей порівняно з дорослими**

Вік	IgG, г/л	IgM, г/л	IgA, г/л
Новонароджені	10,31±2*	0,11±0,05	0,02±0,03
1-3 міс.	4,3±1,19	0,3±0,11	0,21±0,13
4-6 міс.	4,27±1,86	0,43±0,17	0,28±0,18
7-12 міс.	6,61±2,19	0,54±0,23	0,37±0,18
1-2 роки	7,62±2,09	0,58±0,23	0,50±0,24
2-3 роки	8,92±1,83	0,61±0,19	0,71±0,37
3-5 років	9,29±2,28	0,56±0,18	0,93±0,27
6-8 років	9,23±2,56	0,65±0,25	1,24±0,45
9-11 років	11,24±2,35	0,79±0,33	1,31±0,6
12-16 років	9,46±1,24	0,59±0,2	1,48±0,63
Дорослі	11,58±3,05	0,99±0,27	2±0,61

* Одне стандартне відхилення.

Додаток 7

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ОСОБЛИВОСТЕЙ ДІЄТИ ТА ХАРЧУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ ЗВІД

Пацієнти з реєстрованими імунodefіцитами мають дотримуватись спеціальної дієти і вимог при харчуванні. Це зумовлено небажаними ефектами порушеного обміну речовин у пацієнтів зі ЗВІД, що проявляється нестійким і змінним апетитом, можливою підвищеною чутливістю організму до харчових антигенів (алергенів), частими діареями, анорексією, нудотою, блювотою, цитопеніями. Такі пацієнти мають підвищену потребу в їжі, багатій на білкові, жирові компоненти, а також вітаміни та мікроелементи, які б підтримували імунну систему в задовільному стані, не провокуючи при цьому додаткових ускладнень.

Особливої перестороги з точки зору дотримання харчової безпеки набуває їжа, яка може спричинити постачання патогенних і умовно-патогенних бактеріальних агентів, як от свіжі фрукти та сирі овочі. Тому донедавна вони, як правило, взагалі були виключеними із раціону таких пацієнтів.

Іншим джерелом різних мікроорганізмів можна вважати ферментативні страви (квашені овочі), салати і напої – свіжі соки тощо.

За цих умов, найбільш імовірним є надходження таких мікроорганізмів: *Escherichia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*

Неоднозначним є вживання також їжі з великою кількістю лактобактерій, оскільки при порушеній імунній системі вони теж можуть зумовлювати ускладнення. Тому їжа пацієнтів зі ЗВІД має включати надходження білків, жирів, вуглеводів, мікроелементів, жиророзчинних вітамінів з термічно обробленими продуктами. Їм рекомендовано вживання синтетичних біологічно-активних вітамінних та мікроелементозних препаратів.

Всі правила слід розділити на гігієнічні та харчові вимоги.

Гігієнічні вимоги

1. Всі продукти рослинного походження – овочі і фрукти – перед приготуванням їжі, свіжої чи термічно обробленої слід обов'язково ретельно промивати в проточній воді. Свіжі сирі фрукти і овочі повинні бути вимиті від 30 до 60 секунд під струменем води та оброблені окропом перед їжею. Це включає в себе такі фрукти, як банани і апельсини.

2. Всі заклади громадського харчування, які мають відношення до виготовлення їжі для імунокомпроментованих пацієнтів, мають підписати листи-повідомлення, згідно з якими вони готують всю їжу в стерильних рукавичках.

3. Вся їжа підлягає маркуванню із зазначенням часу і дати виготовлення. Салати мають термін придатності до 1 дня, всі інші страви можуть використовуватись протягом не більше 3-х днів після їх приготування.

4. Кожна порція має бути запакована індивідуально у стерильні пакети.

5. Всі м'ясні, рибні продукти і яйця необхідно піддавати обов'язковій ретельній тепловій обробці.

6. Не дозволяється вживати салати з роздрібною мережі, оскільки немає впевненості, що вони приготовані належним чином.

7. Не пити воду, якщо вона не випробувана на наявність мікроорганізмів і не визнана безпечною.

8. Мити руки до і під час приготування їжі та обробки.

9. Зберігати продукти належним чином. Приготовану їжу не слід залишати при кімнатній температурі більш, ніж на 1 годину, щоб запобігти вирощуванню в ній бактерій. Протягом 1 години після приготування їжі вона повинна бути охолоджена або заморожена невеликими порціями.

10. Залишки їжі викидаються з холодильника через 2 дні.

Харчові рекомендації

11. Для імунопроментованих пацієнтів вживання білкової їжі у два рази більше добової норми.
12. Імунопроментованим пацієнтам забороняється вживати паростки будь-якого виду.
13. Імунопроментованим пацієнтам забороняється вживати зелені приправи, салати та гарніри (петрушка, салат тощо) у великій кількості.
14. Імунопроментованим пацієнтам не дозволяється їсти свіжі овочі і фрукти з відомою прозапальною активністю.
15. Імунопроментованим пацієнтам рекомендовано уникати вживання сирів тривалого приготування – так званих довго витриманих сирів: сир блю, Брі, фета, рокфор, камамбер, чеддер, сири з перцем чілі або фермерські сири.
16. Імунопроментованим пацієнтам рекомендовано уникати вживання також міцних чаїв, зокрема мате.
17. Імунопроментованим пацієнтам рекомендовано уникати вживання соєвих приправ і ферментованих страв із сої.
18. Вживання тофу допускається в якості приправи, попередньо прокип'яченої протягом 5 хв. у воді або бульйоні.
19. Імунопроментованим пацієнтам рекомендовано використовувати тільки пастеризоване молоко і молочні продукти, включаючи сир і йогурт.
20. Імунопроментованим пацієнтам не рекомендовано використовувати трав'яні або інші добавки без схвалення лікаря або дієтолога.
21. Імунопроментованим пацієнтам рекомендовано уникати вживання їжі в ресторанах швидкого харчування, салатних барах, гастрономах, відвідування буфетів, кафетеріїв і вуличних кіосків з продажу їжі.

Список літератури, яка була використана під час адаптації клінічної настанови

1. Diagnostic and Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases, 2nd Edition. Immune Deficiency Foundation, 2009
2. Clinical Update in Immunoglobulin Therapy for Primary Immunodeficiency Diseases. Immune Deficiency Foundation, 2011
3. Primary Immunodeficiency Diseases: a practical guide for clinicians. Postgrad Med J, Canada, USA, 2009
4. Common Variable Immunodeficiency (CVID) – diagnosis and management. United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) – Standards of care. ESID diagnostic criteria for PID, 2011
5. Practice parameter for the diagnosis and management of Primary Immunodeficiency Diseases. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, 2005
6. Elena S. Resnick, Erin L. Moshier, James H. Godbold and Charlotte Cunningham-Rundles. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades//Blood/-2012.-N119 (7).-P.1650-1657.
7. Eight Guiding Principles for Effective Use of IVIG for Patients with Primary Immunodeficiency. Appendix One: Detailed explanation of the eight guiding principals for safe, effective and appropriate use of IVIG. A sanctioned statement of the AAAAI. American Academy of Allergy Asthma & Immunology
8. Primary Immunodeficiency Diseases: An Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency, 2011
9. Common Variable Immunodeficiency diagnostic criteria. ESID, 1999, last update Sept. 2005
10. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID), 2006
11. Дитяча імунологія: підручник/Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, Л.В.Костюченко та ін.; за ред. проф. Л.І.Чернишової, А.П. Волохи.- К.: ВСВ «Медицина» 2013.-720с.
12. Казмірчук В. Є., Мірошникова М. І. Етіологічний чинник саркоїдозу – Епштейна-Барр вірусна інфекція //Ліки України. – 2003. – №3. – С. 55-61.
13. Караулов А. В., Сидоренко И. В., Кондратенко И. В., Евсегнеева И. В. Диагностика, особенности клинических проявлений и лечения первичных иммунодефицитов. В кн.: Караулов А. В. (ред.) Успехи клинической иммунологии и аллергологии. М.; 2002; т. 3: 381–392.
14. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. – М.: Медпрактика, 2005. – 231с.
15. Кондратенко И.В., Бологов А.А., Усачева А.Ю. и др. Общая вариабельная иммунная недостаточность: особенности клинических проявлений в виде развития аплазии кроветворения // Педиатрия. – 1997. – № 4. – С. 45-49.
16. Сидоренко И. В., Гомес Л. А. Диагностика и лечение первичных иммунодефицитных состояний. Рос. ринол. 1999; 1: 38–41.
17. Якобисяк М. Імунологія. Пер. з польської / За ред. Чоп'як В.В. – Нова книга, 2004. – 672 с.
18. Ярцев М. Н., Яковлева К. П. Первичные иммунодефицитные состояния. Качество жизни. Медицина 2005; 4: 66– 72.
19. Agematsu K., Futatani T., Hokibara S. et al. Absence of memory B cells in patients with common variable immunodeficiency. Clin. Immunol. 2002; 103: 34–42.
20. Abel, L, Casanova, J. L. Genetic predisposition to clinical tuberculosis: bridging the gap between simple and complex inheritance. Am. J. Hum. Genet. 2000; 67:274-277.
21. Abel, L, Demenais, F. Detection of major genes for susceptibility to leprosy and its subtypes. Am. J. Hum. Genet. 1988; 42:256-266.
22. Abel, L, et at. Complex segregation analysis of leprosy in southern Vietnam. Genet. Epidemiol. 1995; 12:63-82.
23. Aghamohammadi A., Farhoudi A., Moin M. et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. Clin Diagn Lab Immunol 2005; 12 (7): 825-832.
24. Aghamohammadi, A., Sedighipour, L, Saeed, S. E., et ol. Alterations in humoral immunity in relatives of patients with common variable immunodeficiency. J Investig Allergol Clin Immunol. 2008; 18(4):266-71.

25. Alcais, A., Abel, L. 2004. Application of genetic epidemiology to dissecting host susceptibility/resistance to infection illustrated with the study of common mycobacterial infections. Insusceptibility to infectious diseases: the importance of host genetics. R. Bellamy, editor. Cambridge University Press. Cambridge, United Kingdom/New York, New York, USA. 7-44.
26. Alcais, A., Mira, M., Casanova, J. L., Schurr, E., Abel, L. Genetic dissection of immunity in leprosy. *Curr. Opin. Immunol.* 2005; 17:44-48.
27. Alcais, A., et al. Stepwise replication identifies a low-producing lymphotoxin-alpha allele as a major risk factor for early-onset leprosy. *Nat. Genet.* 2007; 39:517-52.
28. Alegretti, A. P., Mucenic, T., Merzoni, J., et al. Expression of CD55 and CD59 on peripheral blood cells from systemic lupus erythematosus (SLE) patients. *Cell Immunol.* 2010; 265(2):127-32. Epub 2010 Aug 2. Allen, P. Kaplan. Drug allergy: new concepts regarding interactions among drugs, T-lymphocytes and antigen presenting cell. *Int. J. Immunorehab.* 2011; 13(1); 8-9.
29. Allison, A. C. Protection afforded by sickle cell trait against subtertian malarian infection. *Br. Med. J.* 1954; 1:290-294.
30. Allison, A. Observational, hypothesis-driven and genomics research strategies for analyzing inherited differences in responses to infectious diseases. *Public Health Genomics.* 2009; 12:41-52.
31. Andrada, J. A., Murray F. T., Andrada, E. C., et al. Cushing's syndrome and autoimmunity. *Arch Pathol Lab Med.* 1979 May; 103{5}:244-6.
32. Ang, C. C., Wang, Y. S., Yoosuff, E. L., et al. Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: a study of 27 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Aug; 63(2):219-27.
33. Anolik, J. H. B-cell biology and dysfunction in SLE. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007; 65(3):182-6.
34. Antonarakis, S. E., Beckmann, J. S. Mendelian disorders deserve more attention. *Nat. Rev. Genet.* 2006; 7:277-282.
35. Arenzana-Seisdedos, F., Parmentier, M. Genetics of resistance to HIV infection: role of co-receptors and co-receptor ligands. *Semin. Immunol.* 2006; 18:387-403. doi: 10.1016/j.smim.2006.07.007.
36. Aspalter R. M., Eibl M. M., Wolf H. M. Defective T-cell activation caused by impairment of the TNF receptor 2 costimulatory pathway in common variable immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 1193–1200.
37. Auero, M. P., Brooks, S., Li, N., Venna, S. Severe serum sickness-like type III reaction to insulin detemir. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jun; 64(6):e127-8.
38. Aydin, Z., Gursu, M., Karadag, S., et al. Role of plasmapheresis performed in hemodialysis units for the treatment of anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitides. *Ther Apher Dial.* 2011 Oct; 15(5):493-8.
39. Aytekin, C., Dogu, F., Tuygun, N., et al. Bacille Calmette-Guerin lymphadenitis and recurrent oral candidiasis in an infant with a new mutation leading to interleukin-12 receptor beta-1 deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21(5):401-4.
40. Azukizawa, H. Animal models of toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol.* 2011 Mar; 38(3):255-60. Bayry, J., Fournier, E. M., Maddur, M. S. et al. Intravenous immunoglobulin induces proliferation and immunoglobulin synthesis from B cells of patients with common variable immunodeficiency: a mechanism underlying the beneficial effect of IVIg in primary immunodeficiencies. *J Autoimmun.* 2011 Feb; 36(1):9-15.
41. Baghdadi, J. E., et al. An autosomal dominant major gene confers predisposition to pulmonary tuberculosis in adults. *J. Exp. Med.* 2006; 203:1679-1684. doi: 10.1084/jem.20060269.
42. Barnwell, J. W., Nichols, M. E., Rubinstein, P. in vitro evaluation of the role of the Duffy blood group in erythrocyte invasion by *Plasmodium vivax*. *J. Exp. Med.* 1989; 169:1795-1802.
43. Bates C. A., Ellison M. C., Lynch D. A. et al. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 415–421.
44. Bayry J., Hermine O., Webster D. et al. Common variable immunodeficiency: the immune system in chaos. *Trends in Molecular Medicine* 2005; 11 (8): 370-376.
45. Bellamy, R., et al. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338:640-644.
46. Bergbreiter A., Salzer U. Common variable immunodeficiency: a multifaceted and puzzling disorder. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2009; 5(2): 167–180.
47. Berger, M. Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Dec; 11(6):532-8.
48. Berglund L. J., Wong S. W., Fulcher D. A. B-cell maturation defects in common variable immunodeficiency and association with clinical features. *Pathology* 2008; 40: 288–294.

49. Bonilla F. A., Bernstein I. L., Khan D. A. et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94 (Suppl. 1): 1–63.
50. Bonilla, M.A., et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320:1574-1580.
51. Borges, W. G., Augustine, N. H., Hill, H. R. Defective interleukin-12/interferon-gamma pathway in patients with hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J. Pediatr.* 2000 Feb; 136(2):176-80.
52. Borte S, von Döbeln U, Hammarström L. Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol.* 2013 Jan;20(1):48-54
53. Bougie, D. W., Birenbaum, J., Rasmussen, M., et al. Quinine-dependent, platelet-reactive monoclonals mimic antibodies found in patients with quinine-induced immune thrombocytopenia. *Blood.* 2009 Jan 29; 113(5):1105-11.
54. Boyle J. M., Buckley R. H. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J. Clin. Immunol.* 2007; 27: 497–502.
55. Boztug, K., Welte, K., Zeidter, C., Klein, C. 2008. Congenital neutropenia syndromes. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 28:259-275, VII-VIII.275, VII-VIII.
56. Brown, K. E., et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N. Engl. J. Med.* 1994; 330:1192-1196.
57. Bruton, O. C. A decade with agammaglobulinemia. *J. Pediatr.* 1962; 60:672-676.
58. Bruton, O. C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952; 9:722-728.
59. Buckley R. Immune Deficiency Foundation. Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases// R.Buckley, M.Ballow, W.Gelfand, S.Miles et al/ The Immune Deficiency Foundation , USA, Maryland,-Second Edition.-2008.-P.35
60. Cabral, A. R., Cabiedes, J., Alarcyn-Segovia, D., et al. Phospholipid specificity and requirement of beta 2-glycoprotein-I for reactivity of antibodies from patients with primary antiphospholipid syndrome. *J. Autoimmun.* 1992 Dec; 5(6):787-801.
61. Caccamo, N., Sired, G., Meraviglia, S., et al. Gamma/delta T cells condition dendritic cells in vivo for priming pulmonary CD8 T cell responses against *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Immunol.* 2006 Oct; 36(10):2681-90.
62. Carlisle, M. S. Intestinal mucus entrapment of *Trichinella spiralis* larvae induced by specific antibodies. *Immunology.* 1991 Nov; 74(3):546-51.
63. Casanova, J. L, Abel, L Human genetics of infectious diseases: a unified theory. *EMBO J.*2007; 26:915- 922.
64. Casanova, J. L, Abel, L Inborn errors of immunity to infection: the rule rather than the exception. *J. Exp. Med.* 2005; 202:197-201.
65. Casanova, J. L, et at. From idiopathic infectious diseases to novel primary immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116:426-430.
66. Casanova, J. L.,Abel, I. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science.* 2007; 317:617-619. Casanova, J. L, Abel, L. The human model: a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4:55-66.
67. Casanova, J. L.,Abel, L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu. Rev. Immunol.* 2002; 20:581-620.
68. Casrouge, A., et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science.* 2006; 314:308-312.
69. Castigli E., Geha R. Molecular basis of common variable immunodeficiency. *J Allerg Clin Immunol* 2006; 117 (4): 740-746.
70. Catelain, A., Cousin, F., Freymond, N., et al. Vaccine-induced urticaria: how to differentiate allergy (IgE) from pseudoallergy? *Ann Dermatol Venereol.* 2004 Mar; 131(3):239-43.
71. Caturegli, P., Kimura, H., Rocchi, ft., et al. Autoimmune thyroid diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2007 Jan; 19(1):44-8.
72. Cavasini, C. E., et al. Duffy blood group gene polymorphisms among malaria vivax patients in four areas of the Brazilian Amazon region. *Malar. J.* 2007; 6:167.
73. Cavazzana-Calvo, M., et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science.* 2000; 288:669-672.
74. Chang, G. C., Young, L. H. Sympathetic ophthalmia. *Semin Ophthalmol.* 2011 Jul-Sep; 26(4-5):316-20. Cheng, C. Y., Mruk, D. D. The Blood-testis barrier and its implications for male contraception. *Pharmacol Rev.* 2012 Jan; 64(1):16-64.
75. Chapel H., Lucas M., Lee M. et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008; 112: 277–286.

76. Coffey, A. J., et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat. Genet.* 1998; 20:129-135.
77. Conley M. E., Notarangelo L. D., Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin. Immunol.* 1999; 93: 190–197.
78. Conley, M. E., et al. Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development. *Immunol. Rev.* 2005; 203:216-234.
79. Cruz, A. A., Lima, F., Sarinho, E., et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy.* 2007 Feb; 37(2):197-207.
80. Cunningham – Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients // *Clin Immunol.* – 1999. – V. 92. – P. 34-48.
81. Cunningham-Rundles C. immunodeficiency-Common variable ciency: clinical and immunological features of 248 patients// *Clin. Immunol.* – 1999. – V.92. – P.34–48.
82. Cunningham-Rundles C., Cooper D. L., Duffy T. P., Strauchen J. Lymphomas of mucosal-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. *Am. J. Hematol.* 2002; 6: 171–178.
83. Cunningham-Rundles C., Radigan L. Deficient IL-12 and dendritic cell function in common variable immune deficiency. *Clin. Immunol.* 2005; 115: 147–153.
84. Daniels J. A., Lederman H. M., Maitra A., Montgomery E. A. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31: 1800–1812.
85. Dean, M., et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CCR5* structural gene. *Science.* 1996; 273:1856-1862.
86. Detková D., Español T. An update on treatment strategies for common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009; 5(4): 381–390.
87. Di Alberti, L, Piattelli, A., Artese, L et al. Human herpesvirus 8 variants in sarcoid tissues. *Lancet.* 1997 Dec 6; 350(9092):1655-61.
88. Di Alberti, L, Porter, S. R., Piatelli, A., et al. Human herpesvirus 8 and sarcoidosis. *Lancet.* 1998 May 23; 351(9115):1589-90.
89. Dr. Alla Nakonechna. Overview of Immunoglobulin Therapy.
90. Dubos, R. J. 1950. Louis Pasteur, free lance of science. Little, Brown. Boston, Massachusetts, USA. 418 p. Edwards, J. H. Familial predisposition in man. *Br. Med. Bull.* 1969; 25:58-64.
91. Dvorozhakova E., Hurnikova Z, Kohdziej-Sobociriska M. Development of cellular immune response of mice to infection with low doses of *Trichinella spiralis*, *Trichinella britovi* and *Trichinella pseudospiralis* larvae. *Parasitol Res.* 2011 Jan; 108(1):169-76.
92. Dykes, P. W. Delayed hypersensitivity in Crohn's disease. *Proc R Soc Med.* 1970 Sep; 63(9):906-8.
93. Fam, A. G., Dunne, S. M., Iazzetta, J., Paton, T. W. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum.* 2001 Jan; 44(1):231-8.
94. Farkas, H., Csuka, D., G6cs, J., et al. Lack of increased prevalence of immunoregulatory disorders in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Clin Immunol.* 2011 Oct; 141(1):58-66.
95. Fasano, M. B., Sullivan, K. E., Sarpong, S. B., et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1996 Sep; 75(5):251-61.
96. Faulkner, G. C., Burrows, S. R., Khanna, R., et al. X-Linked agammaglobulinemia patients are not infected with Epstein-Barr virus: implications for the biology of the virus. *J Virol.* 1999 Feb; 73(2):1555-64.
97. Fellay, J., et al. A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. *Science.* 2007; 317:944-947.
98. Fieschi, C., et al. Low penetrance, broad resistance, and favorable outcome of interleukin 12 receptor beta1 deficiency: medical and immunological implications. *J. Exp. Med.* 2003; 197:527-535. Filipe-Santos, O., et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin. Immunol.* 2006; 18:347-361.
99. Finck A., van der Meer J. W., Schaffer A. A. et al. Linkage of autosomal-dominant common variable immunodeficiency to chromosome 4q. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14: 867–875.
100. Finkelman, F. D. Cytokine regulation of host defense against parasitic gastrointestinal nematodes: lessons from studies with rodent models. *Annu Rev Immunol.* 1997; 15:505-33.
101. Fischer, A., et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol. Rev.* 2005; 203:98-109.

102. Fisher, R.A. The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance. *Trans. R. Soc. Edinb.* 1918; 52:399-433.
103. Fitzhugh, D. J., Lockey, R. F. Allergen immunotherapy: a history of the first 100 years. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Dec; 11(6):554-9.
104. Fortin, A., Stevenson, M. M., Gros, P. Complex genetic control of susceptibility to malaria in mice. *Genes Immun.* 2002; 3:177-186.
105. Francisco A. Bonilla, MD, PhD; I. Leonard Bernstein, MD; David A. Khan, MD; Zuhair K. Ballas, MD; Javier Chinen, MD; PhD; Michael M. Frank, MD; Lisa J. Kobrynski, MD; Arnold I. Levinson, MD; Bruce Mazer, MD; Robert P. Nelson, Jr, MD; Jordan S. Orange, MD, PhD; Joun M. Routes, MD; William T. Shearer, MD, PhD; and Ricardo U. Sorensen, MD. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency/ *Annals of allergy, asthma and immunology.*- May 2005 – Volume 94.
106. Gaspar, H. B., et al. Gene therapy of X-linked severe combined immunodeficiency by use of a pseudotyped gammaretroviral vector. *Lancet.* 2004; 364:2181-2187.
107. Gatti, R. A., Meuwissen, H. J., Allen, H. D., Hong, ft., Good, R. A. Immunological reconstitution of sex- linked lymphopénie immunological deficiency. *Lancet.* 1968; 2:1366-1369.
108. Geha R. S., Notarangelo L. D., Casanova J. L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 776–794.
109. Gelfand E.W., Goldsmith J., Lederman H.M. Primary humeral immunodeficiency: optimizing IgG replacement therapy// *IDF: Clinical focus on primary immune deficiencies.* – 2003. – V.11. – P.1–15.
110. Gell, P. G. H., Coombs, R. R. A. The classification of allergic reactions underlying disease. In *Clinical Aspects of Immunology* (Coombs, R.R.A. and Gell, P.G.H., eds). Blackwell Science. 1963.
111. Gell, P. G., Hinde, I. T. Observations on the histology of the Arthus reaction and its relation to other known types of skin hypersensitivity. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1954; 5(1):23-46.
112. Genton, B., et al. Plasmodium vivax and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS Med.* 2008; 5:e127.
113. Gilles, J .H. Role of anti-idiotypic antibodies in immune tolerance induction // *Haemophilia.* 2010 May; 16(102):80-3.
114. Giordano, C., Modica, R., Allotta, M. L, etal. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal- Dystrophy (APECED) in Sicily: confirmation that R203X is the peculiar AIRE gene mutation. *J Endocrinol Invest.* 2011 Sep 27. [Epub ahead of print]
115. Giovannetti, A., Pierdominici, M., Mazzetta, F., et al. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol.* 2007 Mar 15; 178(6):3932-3943.
116. Glass, W. G., et al. CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection. *J. Exp. Med.* 2006; 203:35–40.
117. Good, R. A. Bone marrow transplantation for immunodeficiency diseases. *Am. J. Med. Sci.* 1987; 294:68-74.
118. Grando, S. A. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. *Autoimmunity.* 2012 Feb; 45(1):7-35.
119. Greenwood, C. M., et al. Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including NRAMP1, in a large aboriginal Canadian family. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67:405-416.
120. Grimbacher B., Hutloff A., Schlesier M. et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat. Immunol.* 2003; 4: 261–268.
121. Guennoc, X., Narbonne, V., Jousse-Joulin, S., et al. Is screening for hepatitis B and hepatitis C useful in patients with recent-onset polyarthritis? The ESPOIR cohort study. *J Rheumatol.* 2009 Jul; 36(7):1407-13.
122. Hacein-Bey-Abina, S., et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J. Clin. Invest.* 2008; 118:3132-3142.
123. Hacein-Bey-Abina, S., et al. LM02-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science.* 2003; 302:415-419.
124. Harr, T., French, L .E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* Dec 16; 5:39.
125. Hellerud, B. C., Aase, A., Herstad, T. K., etal. Critical roles of complement and antibodies in host defense mechanisms against *Neisseria meningitidis* as revealed by human complement genetic deficiencies. *Infect Immun.* 2010 Feb; 78(2):802-9.
126. Hermaszewski RA, Webster AD. Primery hypogammaglobulinaemia: A survey of clinical manifestations and complications // *Q J Med.* – 1993. – V. 86. – P. 31-42.

127. Hermes, B., Hein, U. R., Henz, B. M. Assessment of psychological aspects during systemic provocation tests in patients with pseudoallergic drug reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006 Aug; 20(7):800-3.
128. Howe, S. J., et al. Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemo- genesis following gene therapy of SCID-X1 patients. *J. Clin. Invest.* 2008; 118:3143-3150.
129. Iarygin, N. E., Shilkina, N. P., Romanov, V. A., Panchenko, S. V. Clinical and morphological manifestations of the pathomorphosis of periarteritis nodosa. *Arkh Patol.* 1984; 46(10):26-31.
130. Iida, K., Mornaghi, ft., Nussenzweig, V. Complement receptor (CR-1) deficiency in erythrocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Exp Med.* 1982 May 1; 155(5):1427-38.
131. Immune Deficiency Foundation. Diagnostic Clinical Care (Guidelines for Primary Immune Deficiency Diseases)
132. Inaoka, M. Innate immunity and hypersensitivity syndrome. *Toxicology.* 2005 Apr 15; 209(2):161-3. Ito T., Taniuchi S., Tsuji S., et al. Diagnosis of autoimmune neutropenia by neutrophil-bound IgG and IgM antibodies. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Oct; 33(7):552-5.
133. Jamnitski, A., Barteids, G. M., Nurmohamed M. T. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2011 Feb; 70(2):284-8.
134. Jordan Orange, MD, Ph.D. Clinical update in immunoglobulin therapy for primary immunodeficiency diseases // Immune Defficiency Foundation: Clinical Focus.- March 2011/ Issue 14.
135. Jouanguy, E., et al. Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:1956-1961.
136. Kaneko, F., Oyama, N., Yanagihori, H., et al. The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Beh3et's Disease. *EurJ Dermatol.* 2008 Sep-Oct; 18(5):489-98.
137. Kano, Y., Ishida, T., Hirahara, K., et al. Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am.* 2010 Jul; 94(4):743-59, XI.
138. Kano, Y., Shiohara, T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009 Aug; 29(3):481-501.
139. Khoury, M. J., Beaty, T. H., Cohen, B. H. 1993. Fundamentals of genetic epidemiology. Oxford University Press. New York, New York, USA. 383 pp.
140. Kobayashi, /., Kubota, M., Yamada, M., et al. Autoantibodies to villin occur frequently in IPEX, a severe immune dysregulation, syndrome caused by mutation of FOXP3. *Clin Immunol.* 2011 Oct; 141(1):83-9.
141. Kokron C., Errante P., Barros M. et al Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences* 2004; 76 (4): 707-726.
142. Ku, C. L, et al. Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4- dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. *J. Exp. Med.* 2007; 204:2407-2422. Kwiatkowski, D. Science, medicine, and the future: susceptibility to infection. *BMJ.* 2000; 321:1061-1065.
143. Kwiatkowski, D. P. How malaria has affected the human genome and what human genetics can teach us about malaria. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 77:171-192.
144. L. Schejbel, H. Marquart, H. Permin, A. Svejgard. Low frequency of TNFRSF6 – mutations among 43 unrelated Danish Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID) // 12-th Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). – Budapest, 2006. – P. 139.
145. Lafeuille, M. H., Duh, M. S., Zhang, J., et al. Concomitant asthma medication use in patients receiving omalizumab: results from three large insurance claims databases. *J Asthma.* 2011 Nov; 48(9):923-30.
146. Lalouel, J. M., Rao, D. C., Morton, N. E., Elston, R. C. A unified model for complex segregation analysis. *Am. J. Hum. Genet.* 1983; 35:816-826.
147. Latorre I., Altet N., de Souza-Galvão M., et al. Specific Mycobacterium tuberculosis T-cell responses to RDI-selected peptides for the monitoring of anti-tuberculosis therapy. *Scand J Infect Dis.* 2012 Mar; 44(3):161-7.
148. Lazarczyk, M., et al. Regulation of cellular zinc balance as a potential mechanism of EVER-mediated protection against pathogenesis by cutaneous oncogenic human papillomaviruses. *J. Exp. Med.* 2008; 205:35-42.
149. Le Pendu, J., Ruvoen-Clouet, N., Kindberg, E., Svensson, L. Mendelian resistance to human norovirus infections. *Semin. Immunol.* 2006; 18:375-386.

150. Li, Q., Kobayashi, M., Kawada, T. Effect of ziram on natural killer, lymphokine-activated killer, and cytotoxic T-lymphocyte activity. *Arch Toxicol.* 2012 Mar; 86(3):475-81.
151. Lin, F., Spencer, D., Hatala, D. A., et al. Decay-accelerating factor deficiency increases susceptibility to dextran sulfate sodium-induced colitis: role for complement in inflammatory bowel disease. *J Immunol.* 2004 Mar 15; 172(6):3836-41.
152. Lindesmith, L, et al. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat. Med.* 2003; 9:548-553.
153. Lipsker, D., Hauptmann, G. Cutaneous manifestations of complement deficiencies. *Lupus.* 2010 Aug; 19(9):1096-106.
154. Liu, R., et al. Homozygous defects in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell.* 1996; 86:367-377.
155. Liu, Y., et al. Extensive polymorphism of the FUT2 gene in an African (Xhosa) population of South Africa. *Hum. Genet.* 1998; 103:204-210.
156. Loffredo, L. Chronic granulomatous disease. *Intern Emerg Med.* 2011 Oct; 6 Suppl 1:125-8.
- Mantovani, A. P., Monclaro, M. P., Skare, T. L. Prevalence of IgA deficiency in adult systemic lupus erythematosus and the study of the association with its clinical and autoantibody profiles. *Rev Bras Reumatol.* 2010 Jun; 50(3):273-82.
157. Mackinnon, M. J., Mwangi, T. W., Snow, R. W., Marsh, K., Williams, T. N. Heritability of malaria in Africa. *PLoS Med.* 2005; 2:e340.
158. Malik, S., et al. Alleles of the NRAM1 gene are risk factors for pediatric tuberculosis disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005; 102:12183-12188.
159. Marionneau, S., et al. Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals. *Gastroenterology.* 2002; 122:1967-1977.
160. Marquet, S., et al. Genetic localization of a locus controlling the intensity of infection by *Schistosoma mansoni* on chromosome 5q31-q33. *Nat. Genet.* 1996; 14:181-184.
161. Martin, P., Lerner, A., Johnson, L., et al. Inherited mannose-binding lectin deficiency as evidenced by genetic and immunologic analyses: association with severe recurrent infections. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003 Oct; 91(4):386-92.
162. Matthews, D. C., Syed, A.A. The role of TSH receptor antibodies in the management of Graves' disease. *Eur J Intern Med.* 2011 Jun; 22(3):213-6.
163. Mechanie LJ, Dicman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency // *Ann Intern Med.* – 1997. – V. 127. – P. 613-617.
164. Mehta, P., Norsworthy, P. J., Hall, A. E., et al. SLE with C1q deficiency treated with fresh frozen plasma: a 10-year experience. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Apr; 49(4):823-4.
165. Mellekjaer L., Hammarstrom L., Andersen V. et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin. Exp. Immunol.* 2002; 130: 495–500.
166. Michel M., Chanut V., Galicier L. et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 81: 254–263.
167. Miller, G. W., Nussenzweig, V. A new complement function: solubilization of antigen-antibody aggregates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975 Feb; 72(2):418-22.
168. Miller, L H., Mason, S. J., Clyde, D. F., McGinniss, M. H. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. *N. Engl. J. Med.* 1976; 295:302-304.
169. Mira, M. T., et al. Chromosome 6q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population. *Nat. Genet.* 2003; 33:412-415.
170. Mira, M. T., et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature.* 2004; 427:636- 640.
171. Miyazaki, Y., Hamano, S., Wang, S., et al. IL-17 is necessary for host protection against acute-phase *Trypanosoma cruzi* infection. *J Immunol.* 2010 Jul 15; 185(2):1150-7.
172. Modiano, D., et al. Haemoglobin C protects against clinical *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature.* 2001; 414:305-308.
173. Morimoto Y., Routes J. M. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2005; 5: 370–375.
174. Müller-Quernheim, J. Activation of immune cells in sarcoidosis: immunopathogenic and clinical implications. *Immun Infekt.* 1995 Jun; 23(3):80-5.

175. Nakashima, H., Yamane, K., Ihn, H., et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and increase in serum IgE level. *Dermatology*. 2005; 210(4):349-52.
176. Newport, M. J., et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:1941-1949. doi: 10.1056/NEJM199612263352602.
177. Nicolle, C. 1937. *Destin des maladies infectieuses*. Alcan. Paris, France. 301 pp.
178. Nigam, R., Bhatia, E., Miao, D., et al. Prevalence of adrenal antibodies in Addison's disease among north Indian Caucasians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Nov; 59(5):593-8.
179. Notarangelo, L., et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117:883-896.
180. Novembre, J., Galvani, A.P., Slatkin, M. The geographic spread of the CCR5 Delta32 HIV-resistance allele. *PLoS Biol.* 2005; 3:e339.
181. Ochs H.D., Winkelstein J. Disorders of B-cells system. In: *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 4th Ed. W. B. Saunders Company. – 1996. – P. 296-338.
182. Ochs H.D., Winkelstein J. Disorders of B-cells system. In: *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 4th ed. – W.B.Saunders Company, 1996. – P.296–338.
183. Ochs, H., Smith, C. I. E., Puck, J. 2006. *Primary immunodeficiencies: a molecular and genetic approach*. Oxford University Press. New York, New York, USA. 776 p.
184. Oksenhendler E., Gérard L., Fieschi C. et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 1547–1554.
185. Orange J. S., Hossny E. M., Weiler C. R. et al. Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: S525–S553.
186. Orth, G. Host defenses against human papillomaviruses: lessons from epidermodysplasia verruciformis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2008; 321:59-83.
187. Ozean, E., Notarangelo, L. D., Geha, R. S. Primary immune deficiencies with aberrant IgE production. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Dec; 122(6):1054-62; quiz 1063-4.
188. Pan-Hammarström Q., Salzer U., Du L. et al. Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nat. Genet.* 2007; 39: 429–430.
189. Park, J. H., Levinson, S. I. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (Gt LILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol.* 2010 Feb; 134(2):97-103.
190. Parker, C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet*. 2009 Feb 28; 373(9665):759-67. Picard, D., Janela, B., Descamps, V., et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T-cell response. *Sci Transl Med.* 2010 Aug 25; 2(46):46ra62.
191. Pasteur, L. 1870. *Étude sur la maladie des vers à soie. La pébrine et la flacherie* (tome I). Gauthier- Villars. Paris, France. 282 pp.
192. Pasteur, L. 1939. *Oeuvres de Pasteur, réunie et annotée par Louis Pasteur Vallery-Radot*. Masson et Cie. Paris, France.
193. Picard, C., Casanova, J. L., Abel, L. Mendelian traits that confer predisposition or resistance to specific infections in humans. *Curr. Opin. Immunol.* 2006; 18:383-390.
194. Picard, C., et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science*. 2003; 299:2076-2079.
195. Pichler, W. J. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002 Aug; 2(4):301-5.
196. Piirilo, H., Samarghitean, C., Valiaho, J., Vihinen, M. Immunodeficiency information services. *Centr Eur J Immunol* 2005; 30(3-4):89-98.
197. Pivniouk, V. I., Snapper, S. B., Kettner, A., et al. Impaired signaling via the high-affinity IgE receptor in Wiskott-Aldrich syndrome protein-deficient mast cells. *Int Immunol.* 2003 Dec; 15(12):1431-40.
198. Poddar, B., Singhal, S., Azim, A., et al. Goodpasture's syndrome in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl. Sep*; 21(5):935-9.
199. Posner, J. B. Immunology of paraneoplastic syndromes: overview. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Sep; 998:178-86. Purwar, S., Baumer, W., Niebuhr, M., et al. A protective role of complement component 3 in T cell- mediated skin inflammation. *Exp Dermatol.* 2011 Sep; 20(9):709-14.
200. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 118 (Suppl. 1): 1–28.

201. Pritchard, J. K. Are rare variants responsible for susceptibility to complex diseases? *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69:124-137.
202. Purtilo, D. T., Cassel, C. K., Yang, J. P., Harper, R. X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease), *lancet.* 1975; 1:935-940.
203. Quintana-Murci, L., Alcais, A., Abel, L., Casanova J.L. Immunology in natura: clinical, epidemiological and evolutionary genetics of infectious diseases. *Nat. Immunol.* 2007; 8:1165-1171.
204. Quinti I., Soresina A., Spadaro G. et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.* 2007; 27: 308–316
205. R.M. Aspalter, M.M. Eibl, H.M. Wolf. Defective. T-cell activation due to impairment of the TNF-R2 co stimulatory pathway in common variable immunodeficiency // 12-th Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). – Budapest, 2006. – P. 100.
206. Rabesandratana, H., Toutant, J. P., Reggio, H., et al. Decay-accelerating factor (CD55) and membrane inhibitor of reactive lysis (CD59) are released within exosomes during In vitro maturation of reticulocytes. *Blood.* 1998 Apr 1; 91(7):2573-80.
207. Raitsina, S. S., Nilovsky, M. N. Posttraumatic aspermatogenesis: resemblance of pathogenesis of auto- allergic and posttraumatic orchitis. *Folia Biol (Praha).* 1967; 13(6):450-6.
208. Rajan, T. V. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol.* 2003 Jul; 24(7):376-9.
209. Ramoz, N., et al. Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat. Genet.* 2002; 32:579-581.
210. Ramyar, A., Aghamohammadi, A., Moazzami, K., et al. Presence of idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in the patients with common variable immunodeficiency. *Iran i Allergy Asthma Immunol.* 2008 Sep; 7(3):169-75.
211. Rigaud, S., et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature.* 2006; 444:110-114.
212. Risch, N. Linkage strategies for genetically complex traits. III. The effect of marker polymorphism on analysis of affected relative pairs. *Am. J. Hum. Genet.* 1990; 46:242-253.
213. Risch, N., Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science.* 1996; 273:1516-1517.
214. Roa, S., Isidoro-Garcia, M., Davila, I., et al. Molecular analysis of activation-induced cytidine deaminase gene in immunoglobulin-E deficient patients. *Clin Dev Immunol.* 2008; 2008:146715.
215. Roep, B.O., Peakman, M. Diabetogenic T-lymphocytes in human type 1 diabetes. *Curr Opin Immunol.* Dec; 23(6):746-53.
216. Rosen F.S. Primary immunodeficiency diseases: report of WHO Scientific Group// *Clin. Exp. Immunol.* – 1997. – V.109. – P.1–28.
217. Rosen F.S. Primary immunodeficiency diseases: report of WHO Scientific Group. *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 1-28.
218. Rosen F.S., Cooper M.D., Wedgwood R.J.P. The primary immunodeficiencies. *New Engl J Med* 1995; 333: 431-440.
219. Ruiz Garcia, V., Jobanputra, P., Burl, S. A., et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16; (2):CD007649.
220. Ryan, J. R., et al. Evidence for transmission of *Plasmodium vivax* among a duffy antigen negative population in Western Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 75:575-581.
221. Sabeti, P. C., et al. The case for selection at CCR5-Delta32. *PLoS Biol.* 2005; 3:e378.
222. Saito, H., Tsurikisawa, N., Tsuburai, T., et al. The proportion of regulatory T cells in the peripheral blood reflects the relapse or remission status of patients with Churg-Strauss syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 155 Suppl 1:46-52.
223. Sakurai D., Kanno Y., Hase H. et al. TACI attenuates antibody production costimulated by BAFF-R and CD40. *Eur. J. Immunol.* 2007; 37: 110–118.
224. Salzer U., Chapel H. M., Webster A. D. et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat. Genet.* 2005; 37: 820–828.
225. Salzer U., Maul-Pavicic A., Cunningham-Rundles C. et al. ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin. Immunol.* 2004; 113: 234–240.
226. Samarghitean C., Valiaho J., Vihinen M. IDR knowledge base for primary immunodeficiencies *Immunome Res.* 2007 Mar 29; 3:6.
227. Samson, M., et al. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR5 chemokine receptor gene. *Nature.* 1996; 382:722-725.

228. Sancho-Shimizu, V., et al. Genetic susceptibility to herpes simplex virus 1 encephalitis in mice and humans. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 7:495-505.
229. Sarmiento, F., Mora, R., Rodmiguez-Mahou, M., et al. Autoimmune disease in primary antibody deficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005 Mar-Apr; 33(2):69-73.
230. Schaffer A. A., Pfannstiel J., Webster A. D. et al. Analysis of families with common variable immunodeficiency (CVID) and IgA deficiency suggests linkage of CVID to chromosome 16q. *Hum. Genet.* 2006; 118: 725–729.
231. Schmid, S., Kuechler, P. C., Britschgi, M. et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: role of cytotoxic T cells in pustule formation. *Am J Pathol.* 2002 Dec; 161(6):2079-86.
232. Schnitzler, F., Seiderer, J., Stallhofer, J., et al. Dominant disease-causing effect of NOD2 mutations in a family with all family members affected by Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Feb; 18(2):395-6.
233. Schnoor, M., Lai, F. P., Zarbock, A., et al. Cortactin deficiency is associated with reduced neutrophil recruitment but increased vascular permeability in vivo. *J Exp Med.* 2011 Aug 1; 208(8):1721-35.
234. Schnyder, B., Pichler, W.J. Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc.* 2009 Mar; 84(3):268-72.
235. Schoenen, H., Bodendorfer, B., Hitchens, K., et al. Cutting edge: Mincle is essential for recognition and adjuvant activity of the mycobacterial cord factor and its synthetic analog trehalose-dibehenate. *J Immunol.* 2010 Mar 15; 184(6):2756-60.
236. Schurr, E., Alcais, A., de Leseleuc, L., Abel, L. Genetic predisposition to leprosy: a major gene reveals novel pathways of immunity to *Mycobacterium leprae*. *Semin. Immunol.* 2006; 18:404-410.
237. Sekine H., Ferreira R. C., Pan-Hammarström Q. et al. Role for Msh5 in the regulation of Ig class switch recombination. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2007; 101: 7193–7198.
238. Séve P., Bourdillon L., Sarrot-Reynauld F. et al. Autoimmune hemolytic anemia and common variable immunodeficiency: a case-control study of 18 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 177–184.
239. Sewell W. A., Buckland M., Jolles S. R. Therapeutic strategies in common variable immunodeficiency. *Drugs* 2003; 63: 1359–1371.
240. Shah, P., Griffith, S. M., Shadforth, M. F, et al. Can gold therapy be used more safely in rheumatoid arthritis? Adverse drug reactions are more likely in patients with nodular disease, independent of HLA-DR3 status. *J Rheumatol.* 2004 Oct; 31(10):1903-5.
241. Shiohara, T., Inaoka, M., Kano, Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int.* 2006 Mar; 55(1):1-8.
242. Shirai, S., Hashino, S., Morita, R., et al. Hypogammaglobulinemia with a clinical course similar to that of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Rinsho Ketsueki.* 2009 Jan; 50(1):23-8.
243. Siddiqui, M. R., et al. A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. *Nat. Genet.* 2001; 27:439-441.
244. Smet J., van Zelm M., van der Burg M. et al. Hypogammaglobulinemia associated with a novel CD 19 mutation. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 154: 108.
245. Sneller M., Strober W., Eisenstein E. et al. New insights into common variable immunodeficiency. *Annals of Internal Medicine* 1993; 118 (9): 720-730.
246. Sneller M.C. Common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci* 2001; 321 (1): 42-48.
247. Sologuren, I., Boisson-Dupuis, S., Pestano, J., et al. Partial recessive IFN- γ RI deficiency: genetic, immunological and clinical features of 14 patients from 11 kindreds. *Hum Mol Genet.* 2011 Apr 15; 20(8):1509-23.
248. Sorensen R.U., Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 1224-1250.
249. Sorensen R.U., Moore C. Antibody deficiency syndromes// *Pediatr. Clin. North. Am.* – 2000. – V.47. – P.1224–1250.
250. Sorensen, T. I., Nielsen, G. G., Andersen, P. K., Teasdale, T. W. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318:727-732.
251. Stephens, J. C., et al. Dating the origin of the CCR5-Delta32 AIDS-resistance allele by the coalescence of haplotypes. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62:1507-1515.
252. Stiem E.R. Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997. – V.16. – P.696–707.
253. Stites, D. P., Ishizaka, K., Fudenberg, H. H. The relationship of IgA and IgE deficiency. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975; 11(1):151-3.

254. Suzuki, S., Utsugisawa, K., Nagane, Y., et al. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune Dis.* 2011; 2011:740583.
255. Takahashi, R., Kano, Y., Yamazaki, Y., et al. Defective regulatory T-cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol.* 2009 Jun 15; 182(12):8071-9.
256. Teraki, Y., Shibuya, M., Izaki, S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis due to anticonvulsants share certain clinical and laboratory features with drug-induced hypersensitivity syndrome, despite differences in cutaneous presentations. *Clin Exp Dermatol.* 2010 Oct; 35(7):723-8.
257. Theate, I., Michaux, L., Dardenne, S., et al. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease occurring in a patient with sarcoidosis treated by methotrexate and methylprednisolone. *Eur J Haematol.* 2002 Oct; 69(4):248-53.
258. Thorven, M., et al. A homozygous nonsense mutation (428G->A) in the human secretor (FUT2) gene provides resistance to symptomatic norovirus (GGII) infections. *J. Virol.* 2005; 79:15351-15355.
259. Tjitra, E., et al. Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia. *PLoS Med.* 2008; 5:e128.
260. Tohyama, M., Hashimoto, K. Drug-induced hypersensitivity syndrome and HHV-6 reactivation. *Uirusu.* 2009 Jun; 59(1):23-30.
261. Tohyama, M., Hashimoto, K. New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol.* Mar; 38(3):222-8.
262. Tournamille, C., Colin, Y., Cartron, J. P., Le Van Kim, C. Disruption of a GATA motif in the Duffy gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. *Nat. Genet.* 1995; 10:224-228. Vanhollebeke, B., et al. Human *Trypanosoma evansi* infection linked to a lack of apolipoprotein L-1. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355:2752-2756.
263. Unsworth, D. J., Virgo, P. F., Lock, R. J. Immunoglobulin E deficiency: a forgotten clue pointing to possible immunodeficiency? *Ann Clin Biochem.* 2011 Sep; 48(Pt 5):459-61.
264. Valiaho, J., Pusa, M., Ylinen, T., Vihinen M. IDR: The immunodeficiency resource *Nucleic Acids Res.* 2002 Jan 1; 30(1):232-4.
265. Valiaho, J., Riikonen, P., Vihinen, M. Biomedical data description with XML. Distribution of immunodeficiency fact files – from Web to WAP. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2005 Jun 26; 5:21.
266. Valiaho, J., Riikonen, P., Vihinen, M. Novel immunodeficiency data servers. *Immunol Rev.* 2000 Dec; 178:177-85.
267. Valiaho, J., Samarghitean, C., Piirilo, H., Pusa, M., Vihinen, M. Immunodeficiency information services. *Primary Immunodeficiency Diseases* (Ochs, H. D., Smith C. I. E. and Puck J. M., eds) Oxford. Univ. Press pp. 644-654 (2006).
268. Velez de Mendizabal N., Carneiro J., Sole R.V., et al. Modeling the effector – regulatory T cell crossregulation reveals the intrinsic character of relapses in Multiple Sclerosis. *BMC Syst Biol.* 2011 Jul 15; 5:114
269. Verbsky, J. W., Chatila, T. A. T-regulatory cells in primary immune deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Dec; 11(6):539-44.
270. Viallard J. F., Camou F., André M. et al. Altered dendritic cell distribution in patients with common variable immunodeficiency. *Arthr. Res. Ther.* 2005; 7: R1052–R1055.
271. Vogel, F., and Motulsky, A. G. 1997. Human genetics: problems and approaches. Springer. Berlin, Germany/New York, New York, USA. 851 p.
272. Vogelzang A., McGuire H. M., Yu D. et al. A fundamental role for interleukin-21 in the generation of T follicular helper cells. *Immunity* 2008; 29: 127–137.
273. Von Bernuth, H., et al. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science.* 2008; 321:691-696.
274. Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists // *Clinical and Experimental Immunology*, 2006.-№ 145.-P. 204-214
275. Waleed Al-Herz, Aziz Bousfiha, Jean-Laurent Casanova, Helen Chapel, Mary Ellen Conley, Charlotte Cunningham-Rundles, Amos Etzioni, Alain Fisher, Jose Luis Franco, Raif S.Geha, Lennart Hammarstrom, Shigeaki Nonoyama, Luigi Daniele Notarangelo, Hans Dieter Ochs, Jennifer M. Puck, Chaim M. Roifman, Reinhard Seger and Mimi L.K. Tang . Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency // *Frontiers in immunology.* – November 2011 – Volume 2 / Article 54.
276. Wan, T., Beavil, R. L., Fabiane, S. M., et al. The crystal structure of IgE Fc reveals an asymmetrically bent conformation. *Nat Immunol.* 2002 Jul; 3(7):681-6.

277. Warnatz K., Denz A., Drager R. et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27+IgM-IgD-) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood* 2002; 99 (5): 1544-1551.
278. Warnatz K., Salzer U., Gutenberger S. et al. Finally found: human BAFF-R deficiency causes hypogammaglobulinemia. *Clin. Immunol.* 2005; 115 (Suppl. 1): 820.
279. Wasserman R.L., Sorensen R.U. Evaluating children with respiratory tract infections: the role of immunization with bacterial polysaccharide vaccine//*Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – V.8. – P.157-163
280. Weiler C., Bankers-Fulbright J. Common variable immunodeficiency: test indications and interpretations. *Mayo Clin Proc* 2005; 80 (9): 1187-1200.
281. WHO.. Global leprosy situation, beginning of 2008. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2006; 83:293-300.
282. Yonemura, Y., Kawakita, M., Koito, A., et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria with coexisting deficiency of the ninth component of complement: lack of massive haemolytic attack. *Br J Haematol.* 1990 Jan; 74(1):108-13.
283. Yong P. F., Workman S., Wahid F. et al. Selective deficits in blood dendritic cell subsets in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia but not specific polysaccharide antibody deficiency. *Clin. Immunol.* 2008; 127: 34–42.
284. Yong, P. F. K., Salzer, U., Grimbacher, B. The role of costimulation in antibody deficiencies: ICOS and common variable immunodeficiency. *Immun. Rev.* 229: 101-113, 2009.
285. Yuste, J., Sen, A., Truedsson, L., et al. Impaired opsonization with C3b and phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae* in sera from subjects with defects in the classical complement pathway. *Infect Immun.* 2008 Aug; 76(8):3761-70.
286. Yuste, J., Sen, A., Truedsson, L., et al. Impaired opsonization with complement and phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* in sera from subjects with inherited C2 deficiency. *Microbes Infect.* 2010 Aug; 12(8-9):626-34. Epub 2010 Apr 22.
287. Zacharisen, M. C., Fink, J. N. Hypersensitivity pneumonitis and related conditions in the work environment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011 Nov; 31(4):769-86, VII.
288. Zhang L., Radigan L., Salzer U. et al. Transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor mutations in common variable immunodeficiency: clinical and immunological outcomes in heterozygotes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 1178–1185.
289. Zhang, K., Saxon, A., Max, E. E. Two unusual forms of human immunoglobulin E encoded by alternative RNA splicing of the epsilon heavy chain membrane exons. *J Exp Med.* 1992 Jul 1; 176(1):233-43.
290. Zhang, S. Y., et al. Human Toll-like receptor-dependent induction of interferons in protective immunity to viruses. *Immunol. Rev.* 2007; 220:225-236.
291. Zhang, S.-Y., et al. TLR3 deficiency in otherwise healthy patients with herpes simplex encephalitis. *Science.* 2007; 317:1522-1527
292. Zhao, L., Tang, Y., You,Z., et al. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression. *PLoS One.* 2011 Apr 19; 6(4):el8909.
293. Zhou, Q. N., Xing, L. M., Fu, R., et al. Count and function of CD8(+)CXCR3(+) regulatory T cells in peripheral blood of patients with autoimmune hemolytic anemia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2011 Jun 28; 91(24):1687-90.
294. Zhu, L. L., Zhang, C. G. Advance of clinical study on immune thrombocytopenia caused by irregular antibodies. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2011 Jun; 19(3):839-42.
295. Ziegler, C., Goldmann, O., Hobeika, E., et al. The dynamics of T cells during persistent *Staphylococcus aureus* infection: from antigen-reactivity to in vivo anergy. *EMBO Mol Med.* 2011 Nov; 3(11):652-66. doi: 10.1002/emmm.201100173.