

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

**ЗАГАЛЬНИЙ ВАРІАБЕЛЬНИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

2023

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Кузін Ігор Володимирович	заступник Міністра охорони здоров'я України - Головний державний санітарний лікар України, голова робочої групи;
Чоп'як Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Ліщук-Якимович Христина Олександрівна	доцент кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Степановський Юрій Степанович	доцент кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань, к.мед.н. Медична Школа Міжнародного Європейського Університету, Виконавчий директор ГО "Всеукраїнська асоціація дитячої імунології";
Хімич Тетяна Юріївна	доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства Харківського національного медичного університету;
Пашковський Вадим Іванович	завідувач відділення неврології № 1 комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» (за згодою);
Лоскутов Олег Анатолійович	завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я ім. П. Л. Шупика;
Волоха Алла Петрівна	завідувач кафедри дитячих інфекцій та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика;
Бондаренко Анастасія Валеріївна	завідувач кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Європейської медичної школи Міжнародного європейського університету;
Заболотна Діана Дмитрівна	керівник відділу ринології та алергології державної установи «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Клименко Сергій Вікторович	керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку, клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика;

- Костюченко Лариса Василівна професор кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
- Бойко Ярина Євгенівна професор кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, керівник клініки дитячої імунології та ревматології Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру;
- Волошина Ірина Володимирівна професор кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології Запорізького державного медичного університету;

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

- Гуленко Оксана Іванівна начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
- Шилкіна Олена Олександрівна, заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

- Господарський Ігор Ярославович завідувач кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими і клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського національного медичного університету імені І. Я.

Горбачевського, д.мед.н., професор.

Коваль Галина професор кафедри клінічної імунології, алергології та
Данилівна ендокринології Буковинського державного медичного
університету, д.мед.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	2
Перелік скорочень	6
Передмова мультидисциплінарної робочої групи.....	7
Епідеміологія загального варіабельного імунодефіциту	8
Введення	8
Методи	9
Загальні клінічні ознаки та симптоми.....	15
Замісна терапія IgG при первинних дефіцитах антитіл	27
Дефіцити антитіл з доведеною ефективністю/доведеною корисністю заміщення IgG	28
Дефіцити антитіл з вірогідною ефективністю/вірогідною корисністю заміщення IgG	29
Дефіцити антитіл з можливою користю від заміщення IgG	30
Дефіцити антитіл, які вірогідно не мають користі від заміщення IgG.....	30
Дефіцити антитіл при комбінованому дефіциті Т/В клітин без визначеної генетичної причини.....	30
Практичне ведення заміщення IgG	31
Моніторинг і ведення побічних подій.....	33
Ведення і лікування неінфекційних маніфестацій	35
Лікування окремих моногенетичних ПІД.....	39
Фізіотерапія та лікування дихальних шляхів	40
Подальші заходи.....	41
Список літератури	42

Перелік скорочень

БАЛ	- бронхо-альвеолярний лаваж
ВВІГ	- внутрішньовенне заміщення IgG
ВМІ	- індекс маси тіла
ВМІГ	- внутрішньом'язове застосування IgG
ГЛІХЛ	- гранулематозна лімфоцитарна інтерстиціальна хвороба легень
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕФГДС	- езофаго-гастродуоденоскопія
ЗВІД	- загальний варіабельний імунодефіцит
ІТР	- ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
КН	- клінічна настанова
КТ	- комп'ютерна томографія
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
ПДА	- первинні дефіцити антитіл
ПІД	- первинні імунодефіцити
ПШІГ	- підшкірне заміщення IgG
ППШІГ	- полегшене заміщення IgG
РКТ	- рандомізовані клінічні трайли
ТНІ	- транзиторна гіпогаммаглобулінемія інфантів
TCR	- Т-клітинний рецептор
ЦНС	- центральна нервова система
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
APDS	- синдром активованої фосфоінозитидин 3-кіназе дельта
AWMF	- Асоціація наукових медичних товариств Німеччини
BTS	- Британське торакальне товариство
CID	- комбіновані імунодефіцити
EBV	- вірус Епштейн-Бара
ERS	- Європейське респіраторне товариство
ESID	- Європейське товариство з імунодефіциту
HHV-8	- герпес-вірус людини 8 типу
Ig	- імуноглобулін
IgA	- імуноглобулін А
IgG	- імуноглобулін G
IgM	- імуноглобулін M
IUIS	- Міжнародна спілка імунологічних товариств
NHL	- не-ходжкінські лімфоми
SAD	- специфічна антитільна недостатність
SIGN	- Шотландська міжвузівська мережа з гайдлайнів

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

*Дана клінічна настанова (КН) «Загальний варіабельний імунodefіцит» розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України на основі клінічної настанови **Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline (2020)** <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/eji.202048713>*

Адаптація КН передбачала внесення в незмінний текст оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в клінічній настанові, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

КН «Загальний варіабельний імунodefіцит» це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності спеціалістів з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Спеціаліст з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта, можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline (2020)

**ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ЗАГАЛЬНОГО ВАРІАБЕЛЬНОГО
ІМУНОДЕФІЦИТУ**

Цей базований на доказовій медицині клінічний гайдлайн надає консенсусні рекомендації щодо лікування та догляду за пацієнтами з первинними дефіцитами антитіл (ПДА – PADs). Група гайдлайну включала 20 клінічних та наукових асоціацій експертів з систем охорони здоров'я Німеччини, Швейцарії та Австрії та представників пацієнтів. Рекомендації базуються на результатах систематизованого літературного пошуку, вибірки даних та оцінки методології і якості досліджень у комбінації з клінічною експертизою відповідальних представників. Базовані на консенсусі рекомендації були визначені через номінальні групові техніки. ПДА є найбільшою клінічно значущою групою первинних імунодефіцитів. Більшість пацієнтів з ПДА проявляють підвищену схильність до інфекцій, хоча імунна дизрегуляція, аутоімунітет і рак вражають значну кількість пацієнтів і можуть передувати інфекціям. Цей гайдлайн таким чином покриває міждисциплінарні та терапевтичні аспекти інфекцій (наприклад, профілактику антибіотиками, ведення бронхоектазів) і неінфекційних маніфестацій (наприклад, ведення гранулематозної хвороби, імуних цитопеній). ПДА розподіляються на групи захворювань з визначеною, вірогідною, можливою або мало вірогідною корисністю терапії заміщенням імуноглобуліну. Підсумок і консенсусні рекомендації надані щодо показань до лікування, дозування, шляху введення та побічних ефектів замісної Іg-терапії. Спеціальні аспекти супутньої порушеної функції Т-клітин висвітлені, так само як і клінічні дані окремих моногенних вроджених дефектів імунітету, раніше класифікованих як ПАД (APDS, CTLA-4- і LRBA-дефіцит).

Введення

Міжнародна спілка імунологічних товариств (IUIS) перераховує десять груп і 416 моногенетичних первинних імунодефіцитів (ПД)/вроджених помилок імунітету (Таблиця 1). Переважний дефіцит антитіл характеризує найбільшу групу (група 3). До того ж дефіцит антитіл має клінічне значення у багатьох інших ПД. Даний гайдлайн фокусується на захворюваннях з групи 3 IUIS, однак існують перекриття з іншими ПД, особливо з комбінованим імунодефіцитом та моногенними розладами, які раніше відносились до загального варіабельного імунодефіциту (наприклад, синдром активації P13KCD (APDS), CTLA-4-дефіцит та LRBA-дефіцит). Цей гайдлайн не покриває вторинні дефіцити антитіл. Пацієнти з дефіцитами антитіл проявляють підвищену схильність до інфекцій, які вражають переважно респіраторний та гастро-інтестинальний тракт. Однак, інфекції можуть або не бути першими, або не бути провідними клінічними симптомами. Імунна дизрегуляція, аутоімунітет та рак вражає значну частину пацієнтів, наприклад включає імунну цитопенію, лімфопроліферацію або

гранулематозні захворювання [6]. Таким чином, цей гайдлайн покриває аспекти заміщення IgG так само як і моніторинг та лікування «не-інфекційних» маніфестацій.

Таблиця 1. Вроджені помилки імунітету: оновлення 2019 року Класифікації IUIS за фенотипом (адаптовано за (1))

I.	Імунодефіцити, що вражають клітинний та гуморальний імунітет
II.	Комбіновані імунодефіцити (CID) з асоційованими або синдромальними рисами
III.	Переважаючі дефіцити антитіл
IV.	Хвороби імунної дизрегуляції
V.	Вроджені дефекти фагоцитів
VI.	Дефекти внутрішнього на наївного імунітету
VII.	Автозапальні розлади
VIII.	Дефіцити комплементу
IX.	Кістково-мозкова недостатність
X.	Фенокопії ПД

Методи

Літературний пошук був започаткований (дата пошуку: 31.05.2018) у PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) з використанням термінів MeSH і ключових слів щодо наступних визначень:

1. Використання замісної терапії імуноглобуліном при первинному дефіциті антитіл
2. Імунна цитопенія
3. Гранулематозна хвороба включно з інтенстиціальною хворобою легень
4. APDS I/II, дефіцит CTLA4, дефіцит LRBA
5. Бронхоектази

Більше деталей щодо стратегії пошуку показано у Підтримуючій інформації (M1). Кількість записів та включені цитування представлені у Підтримуючій інформації таблиці M2.

Цей міждисциплінарний гайдлайн був розроблений призначеними членами 20 медичних товариств з Австрії, Німеччини та Швейцарії включно з представником німецької пацієнтської організації для пацієнтів з первинними імунодефіцитами. Рекомендації були розроблені на S3- рівні методології у відповідності до регуляцій, виданих Асоціацією Наукових Медичних Товариств Німеччини (AWMF). Доказовість визначалась у відповідності до рівнів доказовості Оксфордського Центру з доказової медицини 2011 року (дивись Підтримуючу інформацію Таблицю S1). Методологія оцінювалась у відповідності до SIGN (Шотландської міжвузівської мережі з гайдлайнів). Рекомендації розподілялись за формальною консенсусною процедурою (дивись Підтримуючу інформацію Таблицю S2). Це включало номінальні групові процеси та структуруючі

консенсусні конференції з модерацією представниками AWMF, під час яких рекомендації формально голосувались призначеними членами. Сила консенсусу щодо кожної рекомендації була градуйована як показано у Таблиці S3 Підтримуючої інформації. Рекомендації без достатнього рівня доказовості класифікувались як «експертна точка зору».

Додаткові дослідження та публікації були ідентифіковані під час аналізу виділеної літератури. Ці дослідження не мали впливу на рекомендації учасників консенсусної конференції. При оновленні вибрана література, опублікована після 31 травня 2018 року та яка не мала вплив на рекомендації консенсусної конференції були включені до даного манускрипту. Дана публікація є підсумком повної версії, опублікованої на німецькій мові (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/189-0011_S3_Therapie-primarer-Antikoerpermangelkrankungen-2019-05_01.pdf) та становить ревізоване і розширене друге видання Німецьких базованих на доказах та консенсусних гайдлайнів, опублікованих у 2012 році.

Загальний варіабельний імунodefіцит (ЗВІД) – це генетично гетерогенна група дефектів імунної системи, що характеризується гіпогамаглобулінемією 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 (Первинні імунodefіцити Клінічна настанова, заснована на доказах (2021) https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2021_11_01_kn-pid.pdf).

Коментар робочої групи:

ЗВІД є найпоширенішим клінічним первинним імунodefіцитом у дорослих, характеризується порушенням диференціації В-клітин із дефектним виробленням імуноглобулінів. Це найпоширеніша форма значного дефіциту антитіл, яка вражає як дітей, так і дорослих. «Варіабельний» стосується гетерогенних клінічних проявів цього розладу, які включають рецидивуючі інфекції, хронічне захворювання легенів, аутоімунні розлади, шлунково-кишкові захворювання та підвищену сприйнятливість до лімфоми. ЗВІД різноманітний як за клінічними проявами, так і за типами дефіциту. Незважаючи на характерне зниження рівнів у сироватці крові імуноглобуліну G (IgG) та імуноглобуліну A (IgA), приблизно у 50% пацієнтів також має місце зниження рівня імуноглобуліну M (IgM) у сироватці крові та дисфункція Т-лімфоцитів. При ЗВІД Т-клітини зазнають передчасної зупинки вироблення в тимусі, що призводить до виснаження Т-клітин і імунна дизрегуляції. Приблизно у 20% хворих на ЗВІД розвивається аутоімунне захворювання. На додаток, можуть розвиватися автозапальні, гранулематозні та/або лімфопроліферативні розлади.

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.

Джерело: Tanguy, S.G., Al-Herz, W., Bousfiha, A. et al. *Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee*. *J Clin Immunol* 42, 1473–1507 (2022).

Однозначної думки щодо поширеності ЗВІД немає. Цей імунодефіцит 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 500 різних форм ПІД [Fischer, A. *Gene therapy for inborn errors of immunity: past, present and future*. *Nat Rev Immunol* 23, 397–408 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00800-6>].

За опублікованими даними частота ПІД в Україні на 2022 рік становила 2,85 на 100 тис населення (https://www.scienceopen.com/document_file/d78933b7-dea9-4571-b773cf07465e2393/PubMedCentral/d78933b7-dea9-4571-b773-cf07465e2393.pdf)

За звітами головних фахівців з дитячої та клінічної імунології кількість пацієнтів із встановленим діагнозом ЗВІД складає близько 80 хворих, а серед дорослого населення - 74 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 та дорослим виставляються неправильні діагнози. 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.

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 імунodefіцитів як захворювань дитячого віку через раніше зафіксовану високу дитячу смертність від них. Завдяки вдосконаленню діагностики та сучасному лікуванню тривалість життя дітей з ПІД збільшується. У дорослих найбільш частим ПІД з дефектом продукції антитіл є загальний варіабельний імунodefіцит. У силу того, що ЗВІД поки ще не розділений на складові синдроми, цей природжений імунodefіцит є одним з найпоширеніших первинних імунodefіцитних 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.

Коментар робочої групи

Інформація щодо захворюваності та смертності при загальному варіабельному імунodefіциті розміщена за посиланням (Первинні імунodefіцити Клінічна настанова, заснована на доказах (2021) https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2021_11_01_kn-pid.pdf).

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.

Незважаючи на те, що більшість різновидів ЗВІД відноситься до спорадичних, позитивний сімейний анамнез виявляється у 10-20% пацієнтів. Виявити генетичні дефекти при ЗВІД вдається лише у 10-15% випадків.

Джерело: Загальний варіабельний імунodefіцит: імунопатогенетичні механізми розвитку, клініка, діагностика, лікування / Чомяк В.В., Ліщук-Якимович Х.О., Костюченко Л.В. та ін.; 2019

Члени робочої групи пропонують розглянути підтверджуючу інформацію з інших джерел:

Salzer U. та ін. (2004, 2020) 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 B. та ін. (2003, 2022). 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 антинеїтрофільних 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, 2021) 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 B. та ін. (2003, 2023) 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, 2020) ідентифікували аналогічну гомозиготну делецію в гені ICOS, яка була виявлена Grimbacher B. та ін. (2003, 2022).

Yong і співав. (2009, 2022) 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, 2021) 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 визначалась 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.

Salzer U. та ін. (2009, 2020) 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 кожній людині. 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).

Мутації щонайменше в 13 генах були асоційовані із розвитком загального варіабельного імунодефіциту: *TNFRSF13B*, *CD19*, *CD81*, *CR2*, *ICOS*, *IKZF1*, *IL21*, *LRBA*, *MS4A1*, *NFKB1*, *NFKB2*, *PRKCD*, *TNFRSF13C*. Деякі з цих мутацій успадковують за аутосомно-рецесивним типом, інші – аутосомно-домінантним.

Найбільш часто ідентифікованими є мутації в гені *TNFRSF13B*, часто ці мутації є спорадичними, які виникають під час дозрівання статевих клітин або в ранньому ембріональному періоді. Мутації в гені *TNFRSF13B* можуть успадковуватися як за аутосомно-рецесивним, так і аутосомно-домінантним типом. Білок, що є результатом роботи даного гену, відіграє роль у виживанні й дозріванні В-лімфоцитів і в продукції антитіл. Інші гени, асоційовані із ЗВІД, також залучені у функціонування і/або дозрівання імунних клітин. В багатьох пацієнтів із ЗВІД виявляють поліморфізм в гені *TAC1*. Дефіцит *TAC1* характеризується мутаціями в трансмембранному активаторі й кальціймодулюючому ліганді циклофіліна (*TAC1*), який кодується геном *TNFRSF13B*. *TAC1*, взаємодіючи з лігандами стимуляторів та активаторів В-лімфоцитів, виконують складну сигнальну передачу для виживання й диференціації В-клітин, беруть участь в переключенні синтезу одного імуноглобуліну на синтез іншого. Тим не менше, ця генетична аномалія лише підтверджує ризик розвитку ЗВІД, але сама по собі не є його єдиною причиною, оскільки не в усіх члени родини з однаковою мутацією розвивається захворювання. Додаткові неідентифіковані на сьогодні тригери, очевидно, необхідні для початку

захворювання. У пацієнтів із ЗВІД другого типу (дефіцит TAC1) 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. Необхідно пам'ятати, що мутації в гені TNFRSF13B також можуть сприяти формуванню селективного дефіциту IgA.

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 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 TAC1 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. Продемонстрована роль відновлюючого ДНК білка MSH5 в регуляції переключення синтезу імуноглобулінів. Два поліморфних нуклеотиди (SNPs) в гені MSH5 асоційовані із ЗВІД та селективним імунодефіцитом IgA.

У 15% пацієнтів на ЗВІД виявляються дефекти у генах ICOS, TAC1, BAFF-R, MSH5.

Загальні клінічні ознаки та симптоми

Коментар робочої групи: з метою узагальнення можливих клінічних проявів щодо ЗВІД, члени робочої групи вирішили надати додаткову інформацію з додаткових джерел:

1. Robert A Schwartz, MD, MPH; Chief Editor: Dirk M Elston, MD [more...](https://emedicine.medscape.com/article/1051103-overview?reg=1&icd=login_success_email_match_norm) Common Variable Immunodeficiency Jun 08, 2022 (https://emedicine.medscape.com/article/1051103-overview?reg=1&icd=login_success_email_match_norm)

Клінічна маніфестація ЗВІД включає наступне:

- * Повторні інфекції
- * Аутоімунне захворювання

- * Лімфоїдна гіперплазія
 - * Грануломатозне захворювання
 - * Злоякісне новоутворення
- Повторні інфекції можуть включати наступне:
- * Піогенні інфекції сино-пульмонального тракту, особливо після пубертату
 - * У деяких випадках, інфекції з незвичайними мікроорганізмами (напр. *Pneumocystis jirovecii*, мікобактерії, різноманітні гриби)
 - * Інфекції з *Mycoplasma pneumoniae* сечового тракту, суглобів та глибокі абсцеси
 - * Персистуюча діарея та мальабсорбція, спричинена *Giardia lamblia*
 - * Тяжкі і повторні інфекції з простим герпесом
 - * Незвичні ентеровірусні інфекції з хронічним менінгоенцефалітом та подібним до дерматоміозиту захворюванням; презентуючі симптоми є або гострими, або прихованими, з ознаками енцефаліту, судомами, головним болем, сенсорно-моторними розладами та змінами особистості
- Аутоімунні стани у пацієнтів зі ЗВІД є наступними:
- * Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ITP)
 - * Гемолітична анемія
 - * Більш рідка, імунна нейтропенія
 - * Специфічні аутоімунні захворювання органо-специфічні (напр. перніциозна анемія, захворювання щитовидної залози, вітіліго)
 - * Інсулін-залежний діабет
 - * Псоріаз
 - * Системний червоний вовчак
 - * Ревматоїдний артрит
 - * Ювенільний ревматоїдний артрит
 - * Увеїт
 - * Тяжка гастроентеропатія з тяжкою мальабсорбцією, нодулярною лімфоїдною гіперплазією і хронічною запальною хворобою кишківника (напр. виразковий коліт, хвороба Крона)
- Знахідки при фізикальному обстеженні можуть включати наступне:
- * Генералізована лімфаденопатія та спленомегалія
 - * Затримка розвитку у дітей молодшого віку, вторинна по відношенню до частоті інфекції та підвищених витрат енергії
- Дивись Клінічні прояви щодо більшої кількості деталей

Прогноз

Прогноз у пацієнтів з загальним варіабельним імунодефіцитом є достатньо гарним, якщо вони не мають бронхоектазов і хронічного ураження легень, тяжкого аутоімунного захворювання або злоякісного новоутворення.

Reznick et al підсумували морбідність та смертність серед 473 пацієнтів з загальним варіабельним імунодефіцитом у шпиталі Mt. Sinai (Нью Йорк) за останні 4 декади [5]. Зниження виживання було асоційоване з віком на час встановлення діагнозу, низьким базовим рівнем IgG, вищим

рівнем IgM та меншою кількістю периферичних В-клітин. Ризик смерті був у 11 разів вищим у пацієнтів з неінфекційними ускладненнями. Смертність асоціювалась з лімфомою, будь-якою формою гепатиту, функціональним або структуральним ураженням легень та GI захворюванням, однак не з наявністю бронхоектазів, аутоімунністю, іншими видами раку або гранулематозною хворобою.

Charpel et al повідомили дані Європейського реєстру загального варіабельного імунodefіциту, який включав 326 пацієнтів, що спостерігались щонайменше й0 років від появи симптомів [6]. 75-й персентиль щодо виживання становив 25 років після встановлення діагнозу, а 60-й персентиль для виживання становив 41 рік після встановлення діагнозу. Не була відмічена асоціація між виживанням і статтю або ініціальними рівнями IgG, IgA чи IgM у сироватці. У Європейському реєстрі найвищий рівень смертності був у пацієнтів з фенотипом ентеропатії або фенотипом поліклональної лімфоцитарної інфільтрації. Була також відмічена асоціація між підвищеною смертністю та лімфоїдним злоякісним новоутворенням.

2. С Lucy Park, MD; Chief Editor: Harumi Jyonouchi, MD [more...](#) *Pediatric Common Variable Immunodeficiency Updated: Oct 16, 2018*

<https://emedicine.medscape.com/article/885935-overview>

Анамнез

Клініка загального варіабельного імунodefіциту включає повторні інфекції, аутоімунне захворювання, лімфоїдну гіперплазію, гранулематозні хвороби та злоякісне новоутворення. Повторні інфекції були лише одним симптомом у презентації у 26% пацієнтів за повідомленням Європейського Реєстру загального варіабельного імунodefіциту. Пацієнти з лише бактеріальними інфекціями мають значно кращий рівень виживання у порівнянні з тими, хто має інші пов'язані з захворюванням ускладнення.

3. Robert A Schwartz, MD, MPH; Chief Editor: Dirk M Elston, MD [more...](#) *Common Variable Immunodeficiency Jun 08, 2022* (https://emedicine.medscape.com/article/1051103-overview?reg=1&icd=login_success_email_match_norm)

Рецидивуючі інфекції.

Найпоширенішими інфекційними організмами є *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* та *Staphylococcus aureus*.

У деяких пацієнтів з ЗВІД вперше можуть бути виявлені рідкісні інфекційні агенти, такі як *Pneumocystis carinii* та *Mycoplasma pneumoniae*.

Окрім легеневої інфекції, *M pneumoniae* також може викликати первинну інфекцію сечовивідних шляхів та суглобів.

Інфікування *G lamblia* може спричинити стійку діарею та мальабсорбцію.

Повідомлялося про рецидивуючі інфекції, спричинені вірусом простого герпесу. Інфекція оперізувального герпесу може розвинутися у 20% пацієнтів з ЗВІД.

Повідомлялося про ентеровірусну інфекцію, що асоціюється з ЗВІД.

Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline (2020)

Імунна дизрегуляція (особливо імунна цитопенія і інтерстиціальна хвороба легень) можуть бути початковою ознакою у пацієнтів з ЗВІД. Ризик неінфекційних проявів становить 20-30% у пацієнтів з ЗВІД, серед яких найчастішою є імунна цитопенія.

Ми рекомендуємо міждисциплінарний нагляд за пацієнтом з недостатністю антитіл та імунною цитопенією.

Легеневі маніфестації

Переважає більшість пацієнтів з дефіцитом антитіл страждає від хронічних пухмональних маніфестацій. Легеневі маніфестації впливають на виживання пацієнтів з ЗВІД. Двома найбільшими групами легеневих маніфестацій є бронхоектази та гранулематозна лімфоцитарна інтерстиціальна хвороба легень (ГЛІХЛ).

Бронхоектази

За наявності клінічних симптомів або відповідного анамнезу детекція бронхоектазів зазвичай здійснюється КТ-скануванням. Рентгенографія грудної клітини ідентифікує бронхоектази з частотою до 60%. Ведення бронхоектазів має на меті знизити/попередити загострення та інфікування, поліпшити кліренс слизових виділень і стабілізувати функцію легень. Ми рекомендуємо контроль мікробіології мокроти кожні 3-6 місяців для ранньої ідентифікації колонізації потенційно шкідливими мікробами (*Pseudomonas aeruginosa*, MRSA) та для керівництва ініціальним рішенням щодо емпіричного лікування антибіотиками при гострій інфекції до доступності актуальних мікробіологічних даних.

Інтерстиціальна легенева хвороба

Гранулематозна лімфоцитарна інтерстиціальна хвороба легень була знайдена у 10-30% пацієнтів з ЗВІД, яка або розвинулась під час перебігу захворювання, або була першою клінічною презентацією. ГЛІХЛ впливає на виживання пацієнтів з ЗВІД. Для клінічного діагностування мають розглядатись радіо-морфологічні знахідки, а також легенева функція і гістопатологія. Ми рекомендуємо щорічно оцінювати легеневу функцію включно з вимірюванням дифузної здатності при нагляді за пацієнтами з ЗВІД. Рутинна рентгенографія легень не рекомендується. Її використання має бути зарезервованим для погіршення легеневої функції або появи клінічних симптомів. Легенева МРТ може допомогти уникнути опромінення. ГЛІХЛ має стимулювати детальне (і генетичне) імунологічне дослідження.

Базована на консенсусі рекомендація:

«Під час діагностування та з щорічними інтервалами ми рекомендуємо плетизмографію тіла та DLCO у пацієнтів з ЗВІД. Ми пропонуємо легеневе КТ або МРТ-зображення під час діагностування у дорослих пацієнтів»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Базована на консенсусі рекомендація:

«Ми пропонуємо міждисциплінарний нагляд з (дитячим) пульмонологом у пацієнтів з хронічною хворобою легень»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Базована на консенсусі рекомендація:

«Ми пропонуємо регулярний аналіз мокроти у пацієнтів з бронхоектазами»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Гранулематозні ураження можуть бути в усіх органах

У пацієнтів з ЗВІД екстра-пульмональні маніфестації включають ураження у селезінці, печінці, лімфатичних вузлах, шкірі, нирках або ЦНС. При гістопатології більшість уражень виглядає як «типу саркоїду», неказеозна епітеліоїдна гранульома, в той час як може також бути визначена лімфоцитарна інфільтрація. Гранулематозні/лімфоцитарні органи прояви мають стимулювати детальне імунологічне та генетичне дослідження.

Коментар робочої групи:

Гранулематозні хвороби та лімфоїдна гіперплазія

Про атипичну лімфоїдну гіперплазію через клональну експансію В- або Т-лімфоцитів повідомлялось у біля третини пацієнтів з загальним варіабельним імунодефіцитом. Екстранодальні місця, такі як легені, лімфатичні вузли, GI тракт, шкіра, селезінка, печінка та білявушина слинна залоза, можуть бути залучені до цього лімфопроліферативного процесу. Лімфатичні вузли показують реактивну лімфатичну гіперплазію, атипичну гіперплазію або гранулематозне запалення. Нодулярна лімфоїдна гіперплазія у GI тракті з клональною реаранжировкою гену тяжкого ланцюгу Ig або клональною реаранжировкою гену Т-клітинного рецептору (TCR) були описані у іншому відношенню доброякісних випадках лімфоїдної проліферації у пацієнтів з загальним варіабельним імунодефіцитом.

Про гранульоми повідомлялось у приблизно 8-22% пацієнтів з загальним варіабельним імунодефіцитом. Ці пацієнти більш вірогідно мали дефіцит Т-клітинної проліферації у відповідь на мітогени та антигени. Попередні дослідження повідомили про 22 пацієнти з загальним варіабельним імунодефіцитом з саркоїдозом. Гранульоми не могли бути відокремлені від таких при класичному саркоїдозі та виявляються у легенях, печінці, селезінці та кон'юнктиві. Інші повідомили про залучення лімфатичних вузлів, шкіри, GI тракту, нирок, кісткового мозку або мозку. Ці пацієнти більш вірогідно могли мати підвищену частоту інфекцій, гепатоспленомегалії, ірідоцикліту, аутоімунної гемолітичної анемії або імунної тромбоцитопенічної пурпури. Про успішне лікування гранулом антагоністами альфа-фактору некрозу пухлини повідомлялось у невеликої кількості пацієнтів з загальним варіабельним імунодефіцитом.

Одне повідомлення описувало можливу роль герпес-вірусу людини 8 типу (HHV-8) при лімфопроліферативних розладах у пацієнтів з загальним варіабельним імунodefіцитом. Хоча повідомлялось про високу кількість копій геному HHV-8 у моноклеарних клітинах, як і у лімфатичних вузлах пацієнтів з загальним варіабельним імунodefіцитом, які мали лімфопроліферативні розлади.

Аутоімунні прояви

ЗВІД асоціюється зі значною частотою аутоімунних маніфестацій. Resnick повідомив про аутоімунітет у майже 28,6% з однією або більше аутоімунними маніфестаціями.

Найчастішими аутоімунними станами у пацієнтів з загальним варіабельним імунodefіцитом є цитопенія, особливо ІТР та гемолітична анемія або, рідше, аутоімунна нейтропенія. Інші специфічні органи аутоімунні захворювання (напр. перніциозна анемія, захворювання щитовидної залози, вітіліго) мають розповсюдженість у понад 5% пацієнтів з загальним варіабельним імунodefіцитом, що є вищим, ніж у загальній популяції. Інші стани включають інсулін-залежний діабет, псоріаз, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит та увеїт. Приблизно 20% пацієнтів мають тяжку гастроентеропатію з тяжкою мальабсорбцією, нодулярну лімфоїдну гіперплазією та хронічне запальне захворювання кишківника, таке як виразковий коліт та хвороба Крона.

Хоча регулярна замісна терапія Ig знижує чутливість до штамів *Giardia* та *Campylobacter enteritis*, це не попереджує аутоімунного запалення слизової, замісна терапія Ig не впливає на клінічний перебіг запального захворювання кишківника.

Пацієнти, які мають ЗВІД та аутоімунні стани, здається мають дуже низький рівень переключаючих ізотип В-клітин пам'яті у периферичній крові та більш вірогідно мають мутацію у гені, який кодує TAC1 (TNFRST13B).

Джерело: С Lucy Park, MD; Chief Editor: Harumi Jyonouchi, MD [more...](#) *Pediatric Common Variable Immunodeficiency Updated: Oct 16, 2018*

<https://emedicine.medscape.com/article/885935-overview>

Гастро-інтестинальні маніфестації

Гастро-інтестинальні прояви, такі як аутоімунний гастрит, глютеніт, хвороба, хронічна діарея, мальабсорбція, нодулярна лімфатична гіперплазія і т.п. може вражати пацієнтів з первинними імунodefіцитами. Ми рекомендуємо оцінювати специфічні гастроінтестинальні симптоми в усіх пацієнтів з дефіцитом антитіл. Абдомінальна ультрасонографія є рекомендованою усім пацієнтами з ЗВІД, езофаго-гастроудоденоскопія (ЕФГДС) рекомендується при встановленні діагнозу. Немає клінічних трайлів, які б оцінювали ефективність ранньої діагностики раку шлунку у різних групах скринінгу. Деякі повідомлення пропонують проводити

подальший нагляд з урахуванням гістопатології. У нещодавній великій Італійській когорті з 455 пацієнтів зі ЗВІД рак шлунку з'являється у середньому на 15 років раніше, ніж у пацієнтів без ЗВІД. На основі цих результатів Pulverenti et al рекомендували проводити контроль ЕФГДС кожні 24 місяці у пацієнтів з нормальною гістологією та кожні 12 місяців (у пацієнтів з атрофічним гастритом або інтенстиною метаплазією) або навіть кожні 6 місяців (у пацієнтів з дисплазією). Через вищу частоту раку шлунку в Італії є незрозумілим, чи можуть дані рекомендації застосовуватись у інших популяціях [123]. У якості неінвазивного методу контролю ми рекомендуємо щорічне тестування на *Helicobacter pylori* (через антиген-НВ у стулі або уреазний дихальний тест) та визначення вітаміну В12 у крові або метилмалонову кислоту у сечі, оскільки НВ і аутоімунний гастрит є відомими факторами ризику щодо раку шлунку. Визначення антитіл (наприклад, антитіл на транскляптаміназу) може вводити в оману. Мікробіологічний аналіз калу може також перекривати паразитів та норовірусні інфекції. Ендоскопія може бути потрібною у пацієнтів з неясними ентеропатіями або, наприклад, для діагностики інфекцій з *Gardia lamblia*. Ми рекомендуємо міждисциплінарний нагляд при усіх хронічних гастроінтестинальних проявів.

Базована на консенсусі рекомендація:

«Ми пропонуємо міждисциплінарний нагляд з (дитячим) гастроентерологом у пацієнтів з печінковими та/або гастроінтестинальними проявами»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Базована на консенсусі рекомендація:

«Ми рекомендуємо абдомінальне ультразвукове обстеження під час встановлення діагнозу та щорічно при нагляді за пацієнтом зі ЗВІД. Ми рекомендуємо езофаго-гастродуоденоскопію та колоноскопію у пацієнтів з симптомами»

Інші маніфестації

Неоплазія

Пацієнти з ЗВІД мають підвищений ризик розвитку неоплазій, особливо лімфом і раку шлунку. У нещодавній Італійській великій когорті рак шлунку був провідною причиною смерті у пацієнтів з ЗВІД. Пацієнти мають бути навчені щодо повідомлень про незвичну або персистуючу лімфаденопатію. Щорічний скринінг на лімфаденопатію або гепато-спленомегалію абдомінальною сонографією є рекомендованим. Під час клінічних візитів анамнез і обстеження має також покривати специфічні симптоми (лімфаденопатію, втрату ваги, нічну пітливість, і т.п.). Щорічне КТ-сканування при нагляді за асимптоматичними пацієнтами не рекомендується.

Коментар робочої групи:

Біля 2-8% пацієнтів з загальним варіабельним імунodefіцитом розвивали не-ходжкінські лімфоми (NHL). Більшість цих пацієнтів мали В-клітинний імунofенотип та були часто негативні на вірус Епштейн-Бара (EBV). Лімфома є втрічі більш частою у жінок з загальним варіабельним імунodefіцитом, ніж у чоловіків з загальним варіабельним імунodefіцитом. Злоякісні лімфоми є найчастішими між п'ятою та сьомою декадами життя та є рідкими у дитинстві. Ці злоякісні лімфоми є зазвичай екстранодальними і часто локалізуються у зонах слизових. Дані Європейського реєстру виявляють кореляцію між рівнем сироваткового імунoglobуліну М (IgM) на час презентації та розвитком у кінцевому результаті лімфоїдного злоякісного новоутворення. За контрастом, рівень IgG не є предиктором цього фенотипу.

Пацієнти з загальним варіабельним імунodefіцитом також мають значно підвищений ризику розвитку карциноми шлунку, ніж у загальній популяції. Інші злоякісні новоутворення включають рак товстої кишки, рак молочної залози, рак шлунку, рак передміхурової залози, рак яєчників, рак рота та меланому.

Джерело: С Lucy Park, MD; Chief Editor: Harumi Lyonouchi, MD [more...Pediatric Common Variable Immunodeficiency Updated: Oct 16, 2018](https://emedicine.medscape.com/article/885935-overview)
<https://emedicine.medscape.com/article/885935-overview>

Коментар робочої групи:

Дерматологічні прояви .

Може виникати алопеція та гніздова алопеція. Кожного разу, коли людина звертається з рецидивуючими інфекціями та алопецією, при диференціальному діагнозі слід враховувати наявність ЗВІД. В одному з досліджень, проведеному в Університеті Хаджеттене в Туреччині, Kiliç та ін. повідомили про 12-річного хлопчика, який мав рецидивуючі інфекції дихальних шляхів і хронічну діарею з 2-річного віку. У віці 2,5 років у нього з'явилося стрічкоподібне локалізоване випадіння волосся (алопеція), а через 1 рік він втратив усе волосся на тілі. Його сестра мала подібні симптоми і померла від легеневої інфекції у віці 7 років. Під час подальших досліджень у пацієнта було виявлено зниження рівня IgG, IgA та IgM у сироватці крові та збільшення кількості CD8-лімфоцитів. Крім того, біоптат шкіри показав перифолікулярний інфільтрат мононуклеарних клітин.

Шкірні інфекції також можуть бути серйозними, у одного пацієнта описано некротизуючий фасциїт.

У пацієнтів з ЗВІД спостерігалися як некротизуючі гранульоми (саркоїдоподібні), так і некротизуючі гранульоми (туберкульозні).

В одному випадку, описаному Rijol та ін., гістопатологічна біопсія показала периваскулярні лімфоїдні інфільтрати у верхньому та середньому шарі дерми з центральним некрозом та палісадною гранульоною.

Синдром, подібний до саркоїдозу, може вражати пацієнтів з ЗВІД. Цей синдром характеризується неінфекційними шкірними гранульомами, з вісцеральними гранульомами легень, печінки, селезінки або кон'юнктиви у більшості пацієнтів, що лежать в основі. Ці шкірні гранульоми є неспецифічними у пацієнтів з ЗВІД і можуть виглядати як макулопапульозний висип; як інфільтровані еритематозні папули, бляшки, відшаровані папули та виразки; або як вузлики з виразками. При гістологічному аналізі такі гранульоми не мають оболонки і включають дерму або підшкірно-жирову клітковину. Ці несаркоїдні, нетуберкульозні безсимптомні шкірні гранульоми часто виглядають як множинні, безболісні підшкірні вузлики, переважно юста-суглобові, а шкіра над вузликами або нормальна, або злегка еритематозна.

Ураження часто з'являються на обличчі та кінцівках і завжди асептичні. Вони часто зникають при лікуванні основного захворювання. Може спостерігатися залишкова гіперпігментація.

Підвищена частота злоякісних новоутворень у пацієнтів з ЗВІД добре відома. Пацієнти з ЗВІД мають підвищений ризик розвитку актинічного кератозу та плоскоклітинної карциноми.

Інші дерматологічні прояви ЗВІД включають атопічний дерматит, шкірний васкуліт, включаючи вузликовий поліартеріїт, та поліморфні світлі висипання. Однак це не специфічні маркери ЗВІД, і вони не є показаннями для призначення терапії.

Джерело: Robert A Schwartz, MD, MPH; Chief Editor: Dirk M Elston, MD [more...Common Variable Immunodeficiency Jun 08, 2022 \(https://emedicine.medscape.com/article/1051103-overview?reg=1&icd=login_success_email_match_norm\)](https://emedicine.medscape.com/article/1051103-overview?reg=1&icd=login_success_email_match_norm)

Коментар робочої групи:

Фізикальні дані

На відміну від пацієнтів з X-зчепленою агаммаглобулінемією багато пацієнтів з загальним варіабельним імунodefіцитом мають генералізовану лімфаденопатію та спленомегалію. Інші позитивні клінічні знахідки фізикального обстеження залежать від клінічних проявів та залучення органів. Діти молодшого віку з загальним варіабельним імунodefіцитом можуть презентувати затримку розвитку (FTT), вторинну по відношенню до синдрому мальабсорбції, асоційованого з інфекціями, запальним захворюванням кишківнику або спру-подібним захворюванням.

Диференціальна діагностика

- * Агаммаглобулінемія
- * Синдром Омен
- * Педіатрична агаммаглобулінемія Брутона
- * Педіатрична тимома
- * Ентеропатія з втратою білку
- * Тяжкий комбінований імунodefіцит

- * Транзиторна гіпогаммаглобулінемія немовлят
- * Пов'язаний з X-хромосомою імунодефіцит з гіпер-IgM

Джерело: C Lucy Park, MD; Chief Editor: Harumi Jyonouchi, MD [more...](#) *Pediatric Common Variable Immunodeficiency* Oct 16, 2018

<https://emedicine.medscape.com/article/885935-overview>

Коментар робочої групи: генетичне дослідження є важливим і може бути корисним у ряді клінічних випадків, тому члени робочої групи резюмують дані щодо генетичного тестування з наступних додаткових джерел:

Vorechovský I, Cullen M, Carrington M, et al. Fine mapping of IGAD1 in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families. *J Immunol* 2000; 164:4408

Burrows PD, Cooper MD. IgA deficiency. *Adv Immunol* 1997; 65:245

Lo B, Zhang K, Lu W, et al. AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science* 2015; 349:436

Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022; 42:1473

Близько 90% пацієнтів зі ЗВІД не мають у сімейному анамнезі захворювань на вроджений імунодефіцит. Лише у 10% пацієнтів у родичів мали місце ЗВІД, селективний дефіцит IgA, дефіцит субкласів IgG, дефіцит специфічних антитіл чи у них спостерігалась відносна гіпогаммаглобулінемія. Успадкування було як автосомно-рецесивним так і автосомно-домінантним.

Загалом генетичне тестування не є обов'язковим для постановки діагнозу ЗВІД. Проте, генетичне тестування може бути корисним для розуміння генетичної причини та для медико-генетичного консультування при плануванні сім'ї. В окремих випадках, коли для лікування використовується специфічне лікування, генетичне тестування може бути корисним. Наприклад, при захворювання внаслідок мутацій CTLR4 чи LRBA, коли для терапії використовуються абатацепт і/чи сиролімус [55].

При дефіциті специфічних молекул генетичний дефект може бути знайдений у 25-50%. Варіанти генетичної послідовності мають як автосомно-домінантний та автосомно-рецесивний варіант успадкування з різною пенетрантністю. Дефекти специфічних молекул представлені у таблиці

Таблиця 1. Моногенні дефекти, що пов'язані із загальним варіабельним імунодефіцитом

Дефект	Ген	Успадкування	Лабораторні показники	Клінічні прояви
Дефіцит	TNFRSF13C (BAF)	AR	Низькі рівні IgG, IgM	Різні клінічні

рецептора BAFF	<i>F-R)</i>			<i>прояви</i>
Дефіцит TWEAK	<i>TWEAK (TNFSF12)</i>	<i>АД</i>	<i>Низькі рівні IgM, IgA, недостатність антитіл проти пневмококів</i>	<i>Пневмонія, бактеріальні інфекції, бородавки, тромбоцитопенія, нейтропенія</i>
TAC1 дефіцит	<i>TNFRSF13B (TAC1)</i>	<i>АД, АР</i>	<i>Низькі рівні IgG, IgA та/чи IgM</i>	<i>Різні клінічні прояви</i>
дефіцит CD19	<i>CD19</i>	<i>АР</i>	<i>Низькі рівні IgG, IgA та/чи IgM</i>	<i>Повторні інфекції, можливий гломерулонефрит</i>
дефіцит CD81	<i>CD81</i>	<i>АР</i>	<i>Низькі рівні IgG, Низькі рівні або нормальні IgA, IgM</i>	<i>Повторні інфекції, можливий гломерулонефрит</i>
дефіцит CD20	<i>CD20</i>	<i>АР</i>	<i>Низькі рівні IgG, нормальні або підвищені рівні IgM та IgA</i>	<i>Повторні інфекції</i>
дефіцит CD21	<i>CR2</i>	<i>АР</i>	<i>Низькі рівні IgG, порушена відповідь проти пневмококів</i>	<i>Повторні інфекції</i>
PIK3CD GOF	<i>PIK3CD</i>	<i>АД</i>	<i>Низькі рівні IgG та IgA, підвищені рівні IgM</i>	<i>Повторні інфекції; знижені або відсутні про-В клітини, EBV та CMV</i>
дефіцит NFKB1	<i>NFKB1</i>	<i>АД</i>	<i>Нормальні або низькі рівні IgG, IgA, IgM; низька кількість або нормальна В-клітин; низький рівень В-лімфоцитів пам'яті</i>	<i>Повторні синопульмонарні інфекції, COPD, EBV-проліферація, автоімунні цитопенії, алопеція, автоімунний тироїдит</i>
дефіцит NFKB2	<i>NFKB2</i>	<i>АД</i>	<i>Низькі рівні IgG, IgA, та IgM; низьке число В-клітин</i>	<i>Повторні синопульмонарні інфекції, алопеція, ендокринопатії</i>
дефіцит IKZF1 (IKAROS)	<i>IKZF1</i>	<i>АД</i>	<i>Низькі рівні IgG, IgA та/або IgM</i>	<i>Повторні інфекції, ГЛЛ</i>
дефіцит PIK3R1	<i>PIK3R1</i>	<i>АД</i>	<i>Гіпогамаглобулінемія, підвищені рівні IgM</i>	<i>Повторні інфекції, знижені або відсутні про-В клітини, EBV та CMV</i>

дефіцит IRF2BP2	<i>IRF2BP2</i>	<i>АД</i>	<i>Гіпогамаглобулінемія</i>	<i>Повторні інфекції, коліт</i>
дефіцит манозил-олігосахарид глікозидази	<i>MOGS (GCSI)</i>	<i>АД</i>	<i>Гіпогамаглобулінемія</i>	<i>Бактеріальні та вірусні інфекції, тяжкі неврологічні захворювання, затримка розвитку, гіпотонія, судоми, дизморфічні риси</i>
дефіцит PTEN	<i>PTEN</i>	<i>АД</i>	<i>Низькі рівні IgG, IgA; погана продукція антитіл</i>	<i>Повторні інфекції; синдром Коудена, макроцефалія</i>
дефіцит TRNT1	<i>TRNT1</i>	<i>АР</i>	<i>В-клітинна лімфопенія; пангіпогамаглобулінемія</i>	<i>Вроджена сидеробластна анемія, глухота, затримка розвитку</i>

Коментар робочої групи:

Через те, що при загальному варіабельному імунодефіциті не в усіх випадках вдається визначити патогенні мутації, відповідальні за розвиток захворювання, діагноз базується на клініко-лабораторних критеріях.

Члени робочої групи пропонують взяти за основу діагнозу ЗВІД діагностичні критерії клінічного діагнозу ПІД Європейського товариства імунодефіцитів ESID, 2019 (<https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>), що включають

щонайменше одне з наступного:

- *підвищена чутливість до інфекцій*
- *аутоімунні захворювання*
- *гранульоми*
- *поліклональна лімфопроліферація*
- *сімейний анамнез дефіциту АТ-утворення*

ТА

- *суттєве зниження IgG та IgA з або без зниження IgM (визначені щонайменше двічі; знижені щонайменше на 2 сигмальних відхилення від вікової норми)*

ТА

щонайменше одне з наступного

- *погана відповідь на вакцини (і/або відсутні ізогемаглютиніни), тобто відсутність захисних рівнів незважаючи на вакцинацію там, де це визначено*
- *низькі В-клітини пам'яті (<70% від вікового нормального значення)*

ТА

- вторинні причини гіпогаммаглобулінемії виключені (наприклад, втрата білка, ліки, злякисні утворення)

ТА

- діагноз встановлюється у віці після 4 років (але симптоми можуть бути присутні раніше)

ТА

- відсутні ознаки глибокого дефекту Т-лімфоцитарної ланки, визначені як 2 наведені нижче:
 - кількість CD4 / мікролітр: 2-6р <300, 6-12 років <250, > 12 років <200
 - % наївних CD4: 2-6у <25%, 6-16у <20%, > 16у <10%
 - відсутня проліферація Т-клітин

Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline (2020)

Замісна терапія IgG при первинних дефіцитах антитіл

Опубліковані докази дозволяють згрупувати дефіцити антитіл на захворювання з «визначеною корисністю», «вірогідною корисністю» та «можливою корисністю» заміщення IgG та на ті, при яких заміщення IgG не приносить користі. Визначення клінічної ефективності можуть не повністю перекриватися з імунологічними визначеннями або з молекулярно-генетичною основою дефіцитів антитіл (наприклад, «гіпогаммаглобулінемія» або «дефіцит NFκB1» можуть бути станами з доведеною або лише з вірогідною корисністю в залежності від відсутності або наявності специфічних антитільних відповідей на вакцинацію). Показання щодо заміщення IgG при гіпогаммаглобулінемії має базуватись – щонайменше – на підвищеній схильності до інфекцій та на оцінці специфічних вакцинальних відповідей. До початку заміщення IgG при гіпогаммаглобулінемії мають бути оцінені специфічні відповіді на вакцинацію. Індивідуальні відповіді на вакцини мають оцінюватись разом з досвідченим клінічним імунологом. Це має проводитись до замісної терапії IgG, оскільки відповіді на вакцинацію безсумнівно не можуть оцінюватись після заміщення IgG. Альтернативно, у невакцинованих осіб титри антитіл проти патогенів, задокументованих у пацієнта (наприклад, *Haemophilus influenzae*) також є корисними. У пацієнтів з агаммаглобулінемією та/або тяжко хворих пацієнтів оцінка відповідей на вакцини є необов'язковими та не мають затримувати початок заміщення IgG.

Базована на консенсусі рекомендація 1:

«До початку замісної терапії IgG ми рекомендуємо оцінку специфічних антитільних відповідей на вакцинацію. У клінічно невідкладних ситуаціях ми не рекомендуємо відкладати початок терапії за рахунок діагностичних вакцинацій. При агаммаглобулінемії оцінка відповідей на вакцини є необов'язковою»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Дефіцити антитіл з доведеною ефективністю/доведеною корисністю заміщення IgG

Агаммаглобулінемія

При агаммаглобулінемії (IgG < 2 г/л) та відсутності В-клітин (< 2% В-клітин у периферичній крові) ефективність заміщення IgG є доведеною [8-13].

Базована на консенсусі рекомендація 2:

«Ми рекомендуємо замісну терапію IgG при агаммаглобулінемії».

Рівень доказовості: 2; Рівень рекомендації: А

Гіпогаммаглобулінемія з порушенням відповіді на вакцинації

Гіпер-IgM-Синдрому (Дефект переключення класів імуноглобуліну):

Внаслідок дефекту рекомбінації класів імуноглобуліну пацієнти демонструють низький рівень IgG та IgA, нормальний або підвищений рівень IgM, нормальну кількість В-клітин і характеризуються значним порушенням специфічних антитільних відповідей на вакцинацію. Ефективність заміщення IgG є доведеною [12,14-17]. Через супутній дефіцит Т-клітин, особливо при дефіциті CD40L і дефіциті СВ40, все ж таки існує підвищений ризик опортуністичних інфекцій [15.16]. Крім ініціації заміщення IgG, пацієнти з НІGM мають оцінюватись на можливість трансплантації стовбурових клітин [18].

Загальні варіабельні імунодефіцитні розлади (ЗВІД): Загальний термін «ЗВІД» включає більшість клінічно значущих дефіцитів антитіл. Сучасні критерії діагностики Європейського товариства з імунодефіциту (ESID) перераховані у Таблиці S4 Підтримуючої інформації. Існує доведена ефективність заміщення IgG при ЗВІД [11-14, 19-23]. Пацієнти можуть страждати від підвищеної схильності до інфекцій та від імунної дизрегуляції (дивись розділ 5). Навіть за відсутності схильності до інфекцій існує сильний консенсус експертів, що заміщення IgG має розглядатись у пацієнтів з ЗВІД на імуносупресивній терапії та/або при імунній цитопенії.

Базована на консенсусі рекомендація 3a:

«Ми рекомендуємо замісну терапію IgG при гіпогаммаглобулінемії з відсутньою або значно порушеною специфічною продукцією IgG та підвищеною схильністю до інфекцій»

Рівень доказовості: 2; рівень рекомендації: А

Базована на консенсусі рекомендація 3b:

«У пацієнтів з гіпогаммаглобулінемією та відсутньою або значно порушеною специфічною продукцією IgG заміщення IgG може розглядатись навіть за відсутності підвищеної схильності до інфекцій, якщо присутня клінічно значуща імунна дизрегуляція (імунна цитопенія або інші неінфекційні маніфестації, що потребують імуносупресивної терапії»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Дефіцити антитіл з вірогідною ефективністю/вірогідною корисністю заміщення IgG

Гіпогаммаглобулінемія з нормальною відповіддю на вакцинацію, однак з підвищеною схильністю до інфекцій

Некласифікований дефіцит антитіл (uAD) або ідіопатична гіпогаммаглобулінемія. Ця група включає стани, які не відповідають визначеним критеріям агаммаглобулінемії, ЗВІД або інші дефіцити антитіл (наприклад, селективний дефіцит IgA; дивись Підтримуючу інформацію Таблицю S5 для визначень ESID). Серед цієї групи деякі пацієнти можуть бути класифіковані як гіпогаммаглобулінемія з порушенням антитільних відповідей на вакцинацію (дивись вище). Немає проспективних досліджень щодо ефективності заміщення IgG у цих пацієнтів. Рішення щодо заміщення IgG має базуватись на рівні дефіциту IgG та тяжкості інфекцій [24,25].

«Специфічна антитільна недостатність» (SAD) визначається за порушенням утворення специфічних антитіл (переважно проти полісахаридів), незважаючи на нормальні загальні рівні Ig та нормальну кількість В-клітин [26,27]. У клінічній практиці відповідь на не-кон'юговану пневмококову вакцину є широко доступною як сурогат для оцінки SAD. Інтерпретація антитільних відповідей на полісахариди та показання до заміщення IgG мають обговорюватись з досвідченим центром з первинних імунодефіцитів [28,29]. Профілактичне використання антибіотиків рекомендується як перша лінія лікування при SAD [30]. Заміщення IgG при SAD рекомендується у пацієнтів:

- з дуже частими та/або дуже тяжкими інфекціями;
- зі значним порушенням відповіді вакцинацію з некон'югованим полісахаридом пневмококовою вакциною (≤ 2 серогруп пневмококу при концентрації $> 1,3$ мкг/мл)
- з тяжкими побічними ефектами внаслідок профілактики антибіотиками, або
- без клінічного покращення після профілактики антибіотиками.

SAD може вказувати на більш тяжкі первинні імунодефіцити та повинна ініціюватись поглиблена імунологічна діагностика.

Набір моногенетичних первинних імунодефіцитів з порушенням утворення антитіл

Додатково до станів, які обговорювались вище, є інші первинні імунодефіцити з вірогідною ефективністю заміщення IgG [31-37].

Базована на консенсусі рекомендація 4

«Ми пропонуємо замісну терапію IgG у пацієнтів з підвищеною схильністю до інфекцій з гіпогаммаглобулінемією та нормальними відповідями на вакцини*»

Експертний консенсус: сильний консенсус (*дивись розділ 3 щодо відповіді на вакцинацію)

Дефіцити антитіл з можливою користю від заміщення IgG

Ізольований дефіцит підкласу IgG1-3, комбінований дефіцит IgA/IgG підкласу

Дані щодо заміщення IgG при дефіциті підкласів IgG, які визначаються як ізольовані дефіцити підкласів IgG при нормальних рівнях IgG і В-клітин, є недостатніми для рекомендацій на доказовій базі [38-42].

Базована на консенсусі рекомендація 5:

«При постійно підвищеній схильності до інфекцій незважаючи на профілактику антибіотиками заміщення IgG може розглядатись при ізольованому або комбінованому дефіциті підкласів IgG».

Рівень доказовості: 4; Рівень рекомендацій: А

Транзиторна гіпогаммаглобулінемія інфантів

Транзиторна гіпогаммаглобулінемія інфантів (ТНІ) визначається як подовження нижчих за норму рівнів IgG, яке зникає з віком. Специфічні антитільні відповіді на вакцинацію є нормальними. Дані щодо заміщення IgG при ТНІ є недостатніми для рекомендацій на доказовій базі [43,44].

Дефіцити антитіл, які вірогідно не мають користі від заміщення IgG

Селективний дефіцит IgA

Показань до заміщення IgG при селективному дефіциті IgA немає.

Селективний дефіцит IgM

Є лише ретроспективні дослідження з невеликою кількістю пацієнтів, які використовували нечіткі визначення дефіциту IgM. Деякі пацієнти можуть презентувати підвищену схильність до інфекцій [45-47]. Дані щодо заміщення IgG не недостатніми для базованих на доказах рекомендацій. «Селективний дефіцит IgM» повинен ініціювати поглиблену імунологічну діагностику, оскільки він може вказувати на тяжкі первинні імунодефіцити.

Дефіцит IgG4-підкласу

Дані щодо заміщення IgG при «дефіциті підкласу IgG4» є недостатніми для базованих на доказах рекомендацій. Доступні дані чітко є проти заміщення IgG.

Базована на доказах рекомендація 6:

«Ми не рекомендуємо замісну терапію IgG при селективному дефіциті IgA, дефіциті IgM та дефіциті підкласу IgG4, якщо відповіді на вакцинацію є нормальними»

Експертний консенсус: консенсус.

Дефіцити антитіл при комбінованому дефіциті Т/В клітин без визначеної генетичної причини

У пацієнтів з гіпогаммаглобулінемією при комбінованому Т/В клітинному дефіциті з хоча б двома з наступних трьох критеріїв:

(а) Зниження рівня CD4+Т-клітин: <300/мкл на вік 2-6 років, <250/мкл на вік 6-12 років, <200/мкл при віці >12 років;

(в) Зниження відсотку наївних CD4+Т-клітин: <25% на 2-6 років, <20% на 6-16 років; <10% на >16 років;

(с) Зниження відповіді Т-клітин на стимуляцію рецептору Т-клітин або стимуляцію мітогенами

підвищення ризику опортуністичних інфекцій є вірогідним [48]. Рекомендується додаткова профілактика антибіотиками TMP/SMX [49] (дивись розділ 7). Генетична діагностика рекомендується. При тяжкому порушенні Т-клітинного імунітету настійливо рекомендується оцінка у центрі з досвідом з аlogenної трансплантації стовбурових клітин.

Базована на консенсусі рекомендація 7:

«У пацієнтів з додатковим порушенням Т-клітин, лише замісна терапія IgG може не бути достатньою. Ми рекомендуємо направлення до центру з первинних імунодефіцитів, що включає експертизу з трансплантації стовбурових клітин за необхідності».

Експертний консенсус: сильний консенсус

Практичне ведення заміщення IgG

Шлях введення

Різні шляхи застосування є доступними для заміщення IgG.

ВВІГ: Внутрішньовенне заміщення IgG (ВВІГ) повинно проводитись під медичним наглядом у лікарні, у амбулаторному відділенні або у приватній практиці, які знаються на застосуванні IgG (легальна обов'язковість у Німеччині). Інші країни також надають можливість проведення лікування ВВІГ на дому.

ПШІГ: При підшкірному заміщенні IgG (SІg) IgG вводиться через катетер та помпу (альтернативно вручну як «швидкий пуш» у підшкірну тканину (зазвичай у черево, стегна чи руки).

ПШШІГ: «полегшене заміщення IgG» (fSІg) комбінує підшкірне введення імуноглобулінів з попереднім застосуванням гіалуронідази [50-52].

Підшкірні заміщення IgG, ПШІГ (SІg) і ПШШІГ (fSІg), є ліцензованими для домашнього лікування. У пацієнтів на ПШІГ «пов'язана зі здоров'ям якість життя» покращується сильніше, ніж на ВВІГ [53-59]. До початку лікування на дому призначаючим лікарем має надаватись інформована згода на застосування IgG. Внутрішньом'язове застосування IgG (ВМІГ – ІМІg) більше не рекомендується.

Базована на консенсусі рекомендація 8:

«Полівалентні препарати імуноглобуліну різних виробників є рівнозначно ефективними».

Експертний консенсус: консенсус

Базована на консенсусі рекомендація 9:

«Ми не рекомендуємо внутрішньом'язове заміщення IgG».

Рівень доказовості: 2; Рівень рекомендації: А

Базована на консенсусі рекомендація 10:

«Підшкірне та внутрішньовенне заміщення IgG є еквівалентно ефективним»

Рівень доказовості: 2; Рівень рекомендації: A

Дозування і організація терапії

Загальні зауваження: Успішність заміщення IgG може бути підтверджена за рахунок залишкових рівнів, що визначають концентрацію IgG та через залишковий рівень, який потрібен для значного клінічного покращення («біологічний залишковий рівень») [60,61]. «Залишковий рівень» визначається як концентрація IgG у сироватці перед наступним заміщенням IgG. Мінімальні залишкові рівні розцінюються як необхідні для достатньої профілактики інфекцій. Через відносно стабільні рівні сироваткового IgG при ПШІГ, який вводиться частіше, ніж ВВІГ, терміну стабільності стану надається перевага.

ВВІГ: Ефективність ВВІГ для зниження кількості інфекцій є доведеною [11,13,62]. Однак, існують широкі індивідуальні коливання у потрібних залишкових рівнях [23]. Є достатня доказовість, що тяжкість інфекцій є зворотно пропорційною до залишкових рівнів IgG та що залишковий рівень > 4,5 г/л знижує рівень бактеріальних інфекцій [63]. Мета-аналіз частоти пневмонії у кореляції з залишковими рівнями IgG показав, що п'ятиразове підвищення частоти при залишковому рівні у 5 г/л (0,113 пневмоній/на пацієнта/на рік) у порівнянні з залишковим рівнем у 10 г/л (0,023 пневмоній/на пацієнта/на рік) [64]. Індивідуальне дозування і залишкові рівні можуть також значно залежати від коморбідності (наприклад, присутності бронхоектазів) і базової причини для заміщення IgG. Загальна рекомендація щодо залишкового рівня у > 4,5 г/л таким чином не виключає того, що деякі особи можуть потребувати залишкових рівнів IgG > 10 г/л («Експертна точка зору»). Більшість клініцистів починає заміщення IgG з 400-600 мг/кг маси тіла [65]. Звичайний інтервал для ВВІГ становить 21-28 днів. Однак, інтервал і доза повинні бути індивідуально пристосовані [66]. Ми рекомендуємо розпочинати ВВІГ з 10% розчином при швидкості введення у 0,5-1,0 мл/кг маси тіла/на годину, оскільки більшість побічних ефектів пов'язані зі швидкістю введення. Швидкість введення може бути підвищена поступово у відповідності до інструкцій виробників.

ПШІГ і ППШІГ: При лікуванні ПШІГ імуноглобулін потрапляє у кров через лімфатичні судини, що призводить до іншої фармакокінетики. Оскільки об'єми ін'єкції на період лікувальної сесії є для ПШІГ нижчими, це лікування має проводитись частіше, ніж при ВВІГ. В залежності від клінічного стану і маси тіла ПШІГ застосовується 1-2х/тиждень або навіть кожен наступний тиждень. Для дорослих звичайними об'ємами на ін'єкцію на місце є 10-25 мл, для дітей менше (в залежності від ваги). Для швидшого досягнення цільового рівня IgG ПШІГ ініціально вводиться від двох до трьох (навіть 5) разів на тиждень. Альтернативно може використовуватись навантажувальна доза IgG. Фармакокінетика полегшеного ПШІГ (ППШІГ – fSCIg) є подібною до лікування ВВІГ. Він зазвичай вводиться кожні 2-4

тижні. При ППШГ терапії до 600 мл (60 г Ig) може бути введено на одне місце ін'єкції.

Дозування IgG у пацієнтів з зайвою вагою: У пацієнтів зі значним зниженням або підвищенням Індексу Маса Тіла (ВМІ) рекомендується частий моніторинг рівнів IgG на початку терапії або при переключенні типу застосування (наприклад, і ВВІГ на ПШІГ). Ми рекомендуємо розраховувати ініціальну дозу IgG у відповідності до ідеальної маси тіла (якщо актуальна маса становить > 30% ідеального ВМІ) та пристосовувати дозу відповідно до залишкового/стабільного стану рівня і клінічних симптомів [67-70].

Базована на консенсусі рекомендація 11:

«У пацієнтів з надлишковою вагою ми рекомендуємо підрахунок дози з використанням ідеальної/адаптованої ваги тіла».

Експертний консенсус: Сильний консенсус

Переключення типу введення

Переключення з одного на інший тип введення не є незвичайним [71]. При переключенні на ПШІГ FDA рекомендує фактор конверсії у 1 : 1,37 (ВВІГ : ПШІГ); однак, більшість клініцистів продовжує попередню дозу та адаптує у відповідності до клінічних і лабораторних параметрів [72-74].

Базована на консенсусі рекомендація 12a:

«Ми рекомендуємо розпочинати замісну терапію IgG у дозі ≥ 400 мг/кг/місяць (п/ш або в/в)

Рівень доказовості: 2; Рівень рекомендації: А

Базована на консенсусі рекомендація 12b:

«Ми пропонуємо дозу у 0,4 – 0,6 г/кг/місяць для IgG для внутрішньовенної замісної терапії IgG (ВВІГ). Ми рекомендуємо залишкові рівні IgG $\geq 4,5$ г/л. Підтримуюча терапія має вестися у відповідності до клінічної відповіді (біологічний залишковий рівень)».

Рівень доказовості: 2; Рівень рекомендації: А

Базована на консенсусі рекомендація 12c:

«Ми пропонуємо дозу у 0,4 – 0,6 г/кг/місяць для IgG при підшкірному введенні при замісній терапії IgG (ППШГ). Підтримуюча терапія має проводитись відповідно клінічній відповіді (біологічний залишковий рівень)».

Експертний консенсус: сильний консенсус

Моніторинг і ведення побічних подій

Ми рекомендуємо проводити моніторинг рівня IgG кожні 3 місяці на першому році лікування. У стабільних пацієнтів ми рекомендуємо моніторинг рівнів IgG ≥ 2 рази на рік. Побічні події є рідкими [75].

Пов'язані з трансфузією побічні події

Тяжкі пов'язані з трансфузією побічні події є дуже рідкими [75]. Більшість подій є помірними, зворотніми і трапляються при швидких рівнях інфузії. При побічних подіях під час введення ВВІГ рекомендується зменшення швидкості введення ВВІГ. Тяжкі побічні події ведуться згідно

рекомендаціям для анафілаксії. У пацієнтів з персистуючими побічними подіями або у пацієнтів з постійною потребою у премедикації перед ВВІГ треба розглянути переключення на ПШІГ.

Гемоліз

Препарати імуноглобуліну мають ізогемаглютиніни, які можуть спричинити асоційований з трансфузією гемоліз. Повідомлення про гемоліз у пацієнтів на ВВІГ є майже ексклюзивними [76-77].

Анти-IgA антитіла

Сивороткові IgG анти-IgA антитіла були асоційовані з розвитком побічних реакцій у пацієнтів на ВВІГ з відсутністю визначених рівнів IgA [78-81]. Через це більшість виробників розцінила наявність анти-IgA антитіл як протипоказання до замісної терапії Ig. Через дуже малу частоту тяжких побічних подій, спричинених анти-IgA антитілами, скринінг на їх присутність рутинно не проводиться. Моніторинг у пацієнтів, які отримують свою першу інфузію ВВІГ або інфузію ВВІГ після великої перерви у лікуванні є обов'язковим. Пацієнти з анафілактичними реакціями на ВВІГ мають бути переключені на лікування підшкірним введенням (ПШІГ). Відсутність IgA не є протипоказанням до замісної терапії Ig. Пацієнти з відомою наявністю анти-IgA антитіл мають вищий ризик анафілаксії під час лікування ВВІГ (особливо, якщо є IgE-анти-IgA антитіла). Застосування ПШІГ розцінюється як безпечне у цих пацієнтів.

Ризик трансмісії патогенів

Препарати імуноглобуліну виробляються з плазми > 1000 здорових донорів. Через трансмісію ВГС (HCV) у 1994 році процеси зменшення патогенної контамінації значно покращились. Видалення вірусів шляхом глибокої фільтрації та нанофільтрації, а також вірусна інактивація з низьким рН, пастеризацією, каприлатом і детергентом знижує ризик вірусної трансмісії майже до нуля. Нанофільтрація може у подальшому видаляти некриті ліпідами віруси і пріони [82].

Змішане

Гостра ниркова недостатність є зазвичай помірною і зворотньою [83]. Пацієнти з хворобами нирок та/або хронічною серцевою недостатністю можуть мати користь від нижчих концентрацій ВВІГ (5%). Повідомлялось про тромбоемболічні події, однак, систематизовані ревію та мета-аналіз РКТ (RCT - рандомізованих клінічних трайлів) не знайшов доказів підвищеного ризику тромбоемболії серед пацієнтів на лікуванні ВВІГ [84]. Асептичний менінгіт є рідким [85] і зазвичай спостерігається при лікуванні високими дозами ВВІГ (1-2 г/кг маси тіла) [86]. Для уникнення гіперв'язкості пацієнти з нирковою недостатністю потребують додаткової гідратації. У пацієнтів зі значною протеїнурією ПШІГ здається більш доцільним.

При препаратах ВВІГ, які мають мальтозу, може траплятися помилкова реєстрація підвищення рівня цукру у крові при використанні тестових стрічок GDH-PQQ [87]. Діагностичні дослідження бета-D-глюкану при тестуванні на гриби можуть бути фальшиво позитивними [88]. Лікування

імуноглобуліном може переносити антитіла до груп крові, що порушує серологічні тести.

Базована на консенсусі рекомендація 13a:

«Ми рекомендуємо моніторинг залишкових рівнів IgG кожні три місяці на першому році лікування. Ми рекомендуємо візит для обстеження для клінічно стабільних пацієнтів кожні шість місяців»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Базована на консенсусі рекомендація 13b:

«Пацієнти повинні регулярно перевірятись на загальний аналіз крові, печінкові ферменти та функцію нирок»

Експертний консенсус: консенсус

Ведення і лікування неінфекційних маніфестацій

Ризик неінфекційних проявів становить 20-30% у пацієнтів з ЗВІД, серед яких найчастішою є імунна цитопенія [2,89]. Імунна дизрегуляція (особливо імунна цитопенія і інтерстиціальна хвороба легень) можуть бути початковою ознакою у пацієнтів з ЗВІД [4,90-95].

Імунна цитопенія

Ведення імунної цитопенії має слідувати рекомендаціям для лікування не-ПІД пацієнтів [92]. Сучасні дані підтримують першу лінію лікування стероїдами. При можливості амбулаторного ведення надається перевага оральному застосуванню [93]. При тяжкому перебігу додаткове лікування високими дозами імуноглобуліну може розглядатись. Ритуксимаб рекомендується у якості другої лінії терапії у пацієнтів з ПІД [94,95]. Є лише окремі повідомлення про використання агоністів рецептору тромбопоетину [94,95]. Ризик рецидиву є високим. У окремих випадках може розглядатись спленектомія, однак може бути зваженою з огляду на потенційно підвищений ризик інфекцій [97]. Ми рекомендуємо міждисциплінарний нагляд за пацієнтом з недостатністю антитіл та імунною цитопенією.

Базована на консенсусі рекомендація 14a:

«Ми пропонуємо міждисциплінарний нагляд з гематологом/онкологом у пацієнтів з первинним дефіцитом антитіл і імунною цитопенією»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Базована на консенсусі рекомендація 14b:

«Ми пропонуємо лікування ІТП і АІГА стероїдами та у додаток високими дозами імуноглобуліну при тяжкому перебігу»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Легеневі маніфестації

Переважає більшість пацієнтів з дефіцитом антитіл страждає від хронічних пульмональних маніфестацій [98-101]. Легеневі маніфестації впливають на виживання пацієнтів з ЗВІД [102]. Двома найбільшими групами легневих маніфестацій є бронхоектази та ГЛХЛ.

Бронхоектази

За наявності клінічних симптомів або відповідного анамнезу детекція бронхоектазів зазвичай здійснюється КТ-скануванням. Рентгенографія грудної клітини ідентифікує бронхоектази з частотою до 60% [103]. Ведення бронхоектазів має на меті знизити/попередити загострення та інфікування, поліпшити кліренс слизових виділень і стабілізувати функцію легень. Ми рекомендуємо контроль мікробіології мокроти кожні 3-6 місяців для ранньої ідентифікації колонізації потенційно шкідливими мікробами (*Pseudomonas aeruginosa*, MRSA) та для керівництва ініціальним рішенням щодо емпіричного лікування антибіотиками при гострій інфекції до доступності актуальних мікробіологічних даних. Відповідно до гайдлайну ЄРТ (ERS – Європейського Респіраторного Товариства) тривалість лікування антибіотиками становить 14 днів [104]. *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moxarella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* чи *Enterbacteriaceia* часто колонізують дихальні шляхи у пацієнтів з бронхоектазами. Колонізація *Pseudomonas aeruginosa* була показана як довготривало порушуюча функцію легень [105]. Разом з гайдлайном ЄРТ (ERS) ми рекомендуємо ранню ерадикацію *Pseudomonas aeruginosa*. Щодо додаткових лікувальних опцій включно з інгаляційною терапією та лікувальною фізкультурою дивись розділ 8.

РКТ, які оцінювали роль профілактики антибіотиками при неколонізованих флорою бронхоектазах, є доступними лише для не-ПІД пацієнтів. При використанні макролідів була відмічена значна редукція рівня загострень та симптомів [106-109]. Розвиток нечутливості до макролідів, серцева аритмія та гастро-інтенстинальні побічні ефекти мають бути розглянуті [107]. Гайдлайни ЄРТ (ERS) рекомендують антибіотико-профілактику з 250-300 мг Азітроміцину тричі на тиждень у пацієнтів з > 3 загостреннями на рік. Обов'язковим є тестування на колонізацію з нетуберкульозними мікобактеріями та контроль QT-інтервалу до початку профілактики макролідами. Два проспективних когортних дослідження показали, що пацієнти з ЗВІД і бронхоектазами потребують більш високих доз IgG для досягнення цільових рівнів IgG [21,23]. Пацієнти з або без бронхоектазів не відрізняються за рівнем інфекцій, якщо лікуються з подібними залишковими рівнями IgG [23]. У пацієнтів з бронхоектазами рівні IgG мають адаптуватись індивідуально.

Інтерстиціальна легенева хвороба

Гранулематозна лімфоцитарна інтерстиціальна хвороба легень була знайдена у 10-30% пацієнтів зі ЗВІД, яка або розвинулась під час перебігу захворювання [110], або була першою клінічною презентацією [5]. ГЛІХЛ впливає на виживання пацієнтів зі ЗВІД [102]. Для клінічного діагностування мають розглядатись радіо-морфологічні знахідки, а також легенева функція і гістопатологія [111]. Ми рекомендуємо щорічно оцінювати легеневу функцію включно з вимірюванням DLCO (дифузної здатності) при нагляді за пацієнтами зі ЗВІД. Рутинна рентгенографія легень не рекомендується. Її

використання має бути зарезервованим для погіршення легеневої функції або появи клінічних симптомів. Легенева МРТ може допомогти уникнути опромінення [112]. ГЛІХЛ має стимулювати детальне (і генетичне) імунологічне дослідження [113]. Немає РКТ з лікування ГЛІХЛ у пацієнтів зі ЗВІД. В залежності від гістопатології та/або результатів БАЛ (бронхоальвеолярного лаважу) варто почати терапію стероїдами. Доступні лише лімітовані дані щодо другої лінії терапії ГЛІХЛ. Одночасно різними групами було повідомлено про успішність комбінованої терапії таргетами В-клітин (з використаннями ритуксимабу) і Т-клітин (з використанням азатиоприну або ММФ) [114-117] (Дивись Підтримуючу інформацію Таблицю S6 для підсумку лікування ГЛІХЛ при ЗВІД). Лікування ГЛІХЛ має розглядатись лише у випадках клінічних симптомів, зниження легеневої функції або радіоморфологічного прогресування, оскільки багато пацієнтів лишаються клінічно стабільними [118]. Існує певна доказовість, що пацієнти зі ЗВІД і ГЛІХЛ можуть мати користь від вищих залишкових рівнів IgG [23,119]. Ми рекомендуємо міждисциплінарний нагляд за пацієнтами з хронічними легневими маніфестаціями.

Базована на консенсусі рекомендація 15a:

«Під час діагностування та з щорічними інтервалами ми рекомендуємо плетизмографію тіла та DLCO у пацієнтів зі ЗВІД. Ми пропонуємо легенеve КТ або МРТ-зображення під час діагностування у дорослих пацієнтів»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Базована на консенсусі рекомендація 15b:

«Ми пропонуємо міждисциплінарний нагляд з (дитячим) пульмонологом у пацієнтів з хронічною хворобою легень»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Базована на консенсусі рекомендація 15c:

«Ми пропонуємо регулярний аналіз мокроти у пацієнтів з бронхоектазами»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Гранулематозні ураження можуть бути в усіх органах

У пацієнтів зі ЗВІД екстра-пульмональні маніфестації включають ураження у селезінці, печінці, лімфатичних вузлах, шкірі, нирках або ЦНС [118]. При гістопатології більшість уражень виглядає як «типу саркоїду», неказеозна епітеліоїдна гранульома, в той час як може також бути визначена лімфоцитарна інфільтрація. Гранулематозні/лімфоцитарні органи прояви мають стимулювати детальне імунологічне та генетичне дослідження. Немає РКТ щодо лікування, повідомлення про випадки підсумовані у Підтримуючій інформації таблиці S7. Варіанти лікування мають оцінюватись разом з центром з імунодефіцитів.

Інші маніфестації

Неоплазія

Пацієнти зі ЗВІД мають підвищений ризик розвитку неоплазій, особливо лімфом і раку шлунку [120-122]. У нещодавній Італійській великій когорті рак шлунку був провідною причиною смерті у пацієнтів зі ЗВІД [123]. Пацієнти мають бути навчені щодо повідомлень про незвичну або персистуючу лімфаденопатію. Щорічний скринінг на лімфаденопатію або гепато-спленомегалію абдомінальною сонографією є рекомендованим. Під час клінічних візитів анамнез і обстеження має також покривати специфічні симптоми (лімфаденопатію, втрату ваги, нічну пітливість, і т.п.). Щорічне КТ-сканування при нагляді за асимптоматичними пацієнтами не рекомендується.

Гастро-інтестинальні маніфестації

Гастро-інтестинальні прояви, такі як аутоімунний гастрит, глютеніа хвороба, хронічна діарея, мальабсорбція, нодулярна лімфатична гіперплазія і т.п. може вражати пацієнтів з первинними імунодефіцитами [124]. Ми рекомендуємо оцінювати специфічні гастроінтестинальні симптоми в усіх пацієнтів з дефіцитом антитіл. Абдомінальна ультрасонографія є рекомендованою усім пацієнтами зі ЗВІД, езофаго-гастроудоденоскопія (ЕФГДС – EGD) рекомендується при встановленні діагнозу. Немає клінічних трайлів, які б оцінювали ефективність ранньої діагностики раку шлунку у різних групах скринінгу. Деякі повідомлення пропонують проводити подальший нагляд з урахуванням гістопатології [125]. У нещодавній великій Італійській когорті з 455 пацієнтів зі ЗВІД рак шлунку з'являється у середньому на 15 років раніше, ніж у пацієнтів без ЗВІД. На основі цих результатів Pulverenti et al рекомендували проводити контроль ЕФГДС кожні 24 місяці у пацієнтів з нормальною гістологією та кожні 12 місяців (у пацієнтів з атрофічним гастритом або інтестинальною метаплазією) або навіть кожні 6 місяців (у пацієнтів з дисплазією). Через вищу частоту раку шлунку в Італії є незрозумілим, чи можуть дані рекомендації застосуватись у інших популяціях [123]. У якості неінвазивного методу контролю ми рекомендуємо щорічне тестування на *Helicobacter pylori* (через антиген-НВ у стулі або уреазний дихальний тест) та визначення вітаміну В12 у крові або метилмалонову кислоту у сечі, оскільки НВ і аутоімунний гастрит є відомими факторами ризику щодо раку шлунку. Визначення антитіл (наприклад, антитіл на транслютаміназу) може вводити в оману. Мікробіологічний аналіз калу може також перебивати паразитів та норівірусні інфекції. Ендоскопія може бути потрібною у пацієнтів з неясними ентеропатіями або, наприклад, для діагностики інфекцій з *Gardia lamblia*. Ми рекомендуємо міждисциплінарний нагляд при усіх хронічних гастроінтестинальних проявів.

Базована на консенсусі рекомендація 16a:

«Ми пропонуємо міждисциплінарний нагляд з (дитячим) гастроентерологом у пацієнтів з печінковими та/або гастроінтестинальними проявами»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Базована на консенсусі рекомендація 16b:

«Ми рекомендуємо абдомінальне ультразвукове обстеження під час встановлення діагнозу та щорічно при нагляді за пацієнтом зі ЗВІД. Ми рекомендуємо езофаго-гастродуоденоскопію та колоноскопію у пацієнтів з симптомами»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Лікування окремих моногенетичних ПД**APDS I і II**

APDS (синдром активованої фосфоінозитидин 3-кіназе дельта) викликається аутосомно-домінантними мутаціями «посилення функції» у *PI3KCD* (APDS I) [126,127] і *PI3KRI* (ARDS II) [128]. Клінічні симптоми включають підвищений рівень інфекцій, бронхоектази, EBV-віремію, лімфопроліферацію та аутоімунітет. Приблизно 50% пацієнтів презентують з гіпогаммаглобулінемії або відповідають критеріям ЗВІД. Немає РКТ щодо лікування APDS. Сучасна література і дані з реєстру 3 рівня ESID повідомляють про покращення з рапаміцином [129]. Цільова терапія з використанням селективного інгібітору PI3Kдельта лениолізибу була протестована лише у невеликих трайлах [130].

Дефіцит CTLA4

Гаплонедостатність, викликана аутосомально-домінантними мутаціями «втрати функції» у *CTLA4* [131]. Загалом 84% пацієнтів презентують з гіпогаммаглобулінемії. Клінічні симптоми включають лімфопроліферацію (73%), аутоімунну цитопенію (62%) та лімфоцитарну інфільтрацію різних органів (легені, гастроінтестинальний тракт, ЦНС, шкіра і т.п.). РКТ з лікування відсутні. Сучасні дані повідомляють про клінічне покращення на CTLA4-IgG-фузійнопротеїні (Абатасепт) та рапаміцині [132].

LRBA-дефіцит

Дефіцит LRBA (LPS-відповідаючого бежевого якірного білку): спричинений аутосомно-рецесивною мутацією у LRBA [133]. Немає РКТ щодо лікування. Аналіз різних видів лікування у міжнародній мультицентровій когорті повідомив про загальне виживання після ТГСК у 70% (середній час спостереження 20 місяців). Імуносупресивне лікування Абатацептом або рапаміцином було асоційоване зі значно зниженими ступенями захворювання, ніж при лікуванні стероїдами [134].

Антимікробне лікування

Під час консенсусного мітингу не були доступні будь-які РКТ щодо використання протимікробної профілактики при первинному імунодефіциті. Остання публікація Milito et al включена у дану версію цього гайдлайну

через її клінічну важливість. У 3-річному подвійно-сліпому, плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному трайлі було показано, що оральний азитроміцин (250 мг, який дається один раз на день 3 рази на тиждень протягом 2 років) знижував частоту респіраторного погіршення у пацієнтів з первинним дефіцитом антитіл. Рівень додаткового лікування антибіотиками на пацієнта на рік був 2,3 (95% СІ, 2,1-3,4) у групі з інтервенцією і 3,6 (95% СІ, 2,6-4,3) у групі з плацебо (р: 0,004). Не було різниці щодо безпечності або у рівнях несприйнятливості до макролідів [135].

У пацієнтів з агаммаглобулінемією або ЗВІД з персистенцією підвищеної чутливості до бактеріальних інфекцій незважаючи на досягнення залишкового рівня IgG, може бути розглянута антибіотикопрфілактика з TMP/SMX [49]. Постійно підвищені рівні інфекцій мають спричинити повторну оцінку імунного статусу та ідентифікацію ймовірних вогнищ (бронхоектази, хронічні синусити та т.п.).

Пацієнти з дефіцитом антитіл та додатковим порушенням Т-клітинного імунітету (наприклад, СІД, НІГМ внаслідок мутації у CD40L) мають підвищений ризик опортуністичних інфекцій та потребують профілактики антибіотиками [15]. TMP/SMX рекомендується тричі на тиждень у пацієнтів з кількістю CD4-клітин < 200/мкл або <15% лімфоцитів. Підвищена смертність та ризик опортуністичних інфекцій був показаний у пацієнтів зі ЗВІД з низьким рівнем наївних CD4 клітин (<20/мкл) [48].

При гострих інфекціях рекомендується пряме мікробіологічне тестування, оскільки серологічні тести є важкими для інтерпретації при замісній терапії IgG та класична рання IgM відповідь на специфічні патогени є мало вірогідною у більшості пацієнтів з первинним дефіцитом антитіл.

Базована на консенсусі рекомендація 17a:

«Ми рекомендуємо мікробіологічну діагностику та цільову анти-інфекційну терапію у пацієнтів з рецидивуючими інфекціями незважаючи на замісну IgG терапію. Ми не рекомендуємо серологічні діагностичні методи через порушення імунних відповідей та діагностичну інтерференцію з замісною терапією IgG»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Базована на консенсусі рекомендація 17b:

«У пацієнтів з симптоматичними бронхоектазами може розглядатись додаткова антибіотико-профілактика»

Рівень доказовості: 3; Рівень рекомендацій: O

Фізіотерапія та лікування дихальних шляхів

У відповідності до сучасного гайдлайну ERS (Європейської респіраторної асоціації) [104] рекомендується респіраторна фізіотерапія для пацієнтів з бронхоектазами. Регулярна легенева реабілітація може пропонуватись пацієнтам з респіраторним дистресом [136-138].

Гайдлайн BTS (Британського торакального товариства) для бронхоектазів не-CF (не-муковісцидозної) природи рекомендує спеціальні техніки дихання, (осцілюючи) PEP-терапію (з позитивним тиском при видиху), позиційний дренаж та техніки з фосуванням видиху, а також аутогенний дренаж [139]. Рекомендується використання бронходилататорів та інгаляції муколітичних ліків перед фізіотерапією, а також перед інгаляцією антибіотиків. Довгодіючі бронходилататори не мають призначатись рутинно в усіх пацієнтів з бронхоектазами.

Незважаючи на безсумнівну високу частоту та клінічне значення хронічних або рецидивуючих синуситів, немає контрольованих досліджень щодо лікування хронічних синуситів, які б призвели до базованих на доказах рекомендацій. Рекомендується симптоматичне ведення (іригація сольових розчинів, лікування анальгетиками і т.п.). Пацієнти потребують алергологічного обстеження та консультації та консультації отоляринголога.

Базована на консенсусі рекомендація 18a:

«Ми пропонуємо рано розпочинати респіраторну фізіотерапію при симптоматичному перебігу у пацієнтів з бронхоектазами»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Базована на консенсусі рекомендація 18b:

«Ми рекомендуємо фізичні вправи та легеневі фізичні тренування усім пацієнтам з клінічно симптоматичними бронхоектазами».

Рівень доказовості : 1; Рівень рекомендації: A

Подальші заходи

Можливі шкідливі наслідки лікування або побічні ефекти довготривалої терапії мають бути проактивно оцінені залученим лікарем [140,141]. Залучаються контактні (локальні) пацієнтські організації. Ми пропонуємо участь у структурованих, орієнтованих на пацієнта навчальних воркшопах.

Базована на консенсусі рекомендація 19:

«Ми пропонуємо повністю інформувати пацієнтів та родини щодо усіх доступних терапевтичних опцій та дати пацієнту можливість прийняти рішення».

Експертний консенсус: сильний консенсус

Базована на консенсусі рекомендація 20:

«Ми пропонуємо участь у структурованих, орієнтованих на пацієнта навчальних воркшопах»

Експертний консенсус: сильний консенсус

Список літератури

1. Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline. *Eur J Immunol.* 2020
2. IDF Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases, 3rd
3. Future of Therapy for Inborn Errors of Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol., USA,* 2022
4. Робочі діагностичні критерії ESID-2019 <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>
5. Чопяк В.В., Потьомкіна Г.О., Костюченко Л.В., Ліщук-Якимович Х.О., Іщейкін К.С. Загальний варіабельний імунodefіцит: імунopatогенетичні механізми розвитку, клініка, діагностика, лікування. - К.; 2019; - 140 с.
6. Aberumand B, Kamal R, McKinney B, Betschel S. Monoclonal antibody treatment of COVID-19 in a pregnant woman with common variable immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022; 18(1):91.
7. Abolhassani H, Hammarstrom L, Cunningham-Rundles C. Current genetic landscape in common variable immune deficiency. *Blood.* 2020; 135(9):656–667.
8. Abyazi ML, Bell KA, Gyimesi G, Baker TS, Byun M, et al. Convergence of cytokine dysregulation and antibody deficiency in common variable immunodeficiency with inflammatory complications. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149(1):315–26.
9. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123:454-460
10. Aird A, Lagos M, Vargas-Hernández A, Posey JE, Coban-Akdemir Z, et al. Novel heterozygous mutation in NFKB2 is associated with early onset CVID and a functional defect in NK cells complicated by disseminated CMV infection and severe nephrotic syndrome. *Front. Pediatr.* 2019; 7:303
11. Allaoui A, Mokhantar K, Jeddane L, Dehbi H, Ailal F, Bousfiha AA, Elkabli H, Moudatir M. Les bases génétiques du déficit immunitaire commun variable : du commun au variable [Genetic basis of common variable immunodeficiency: from common to variable]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2021; 79(5):407-413.
12. Ameratunga R. Assessing disease severity in common variable immunodeficiency disorders (CVID) and CVID-like disorders. *Front. Immunol.* 2018; 9:2130
13. Ameratunga R, Lehnert K, Woon S-T, Gillis D, Bryant VL, et al. Review: diagnosing common variable immunodeficiency disorder in the era of genome sequencing. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018; 54(2):261–68
14. Ameratunga R, Allan C, Lehnert K, Woon S-T. Perspective: application of the American College of Medical Genetics variant interpretation criteria to common variable immunodeficiency disorders. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2021; 61(2):226–35
15. Amirifar P, Yazdani R, Azizi G, Ranjouri MR, Durandy A, Plebani A, et al. Known and potential molecules associated with altered B cell development leading to predominantly antibody deficiencies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32(8):1601–1615.
16. Andersen IM, Jørgensen SF. Gut inflammation in CVID: causes and consequences. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022 Jan;18(1):31-45. doi: 10.1080/1744666X.2021.2008241. Epub 2022 Jan 3
17. Azizi G, Kiaee F, Hedayat E, Yazdani R, Dolatshahi E, Alinia T, et al.. Rheumatologic complications in a cohort of 227 patients with common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol.* 2018; 87:e12663.
18. Azizi G, Hesari MF, Sharifinejad N, Fayyaz F, Chavoshzadeh Z, Mahdaviani SA, Alan MS, Jamee M, Tavakol M, Sadri H, Shahrestanaki E, Nabavi M, Ebrahimi SS, Shirvani A, Vosoghi Motlagh A, Delavari S, Rasouli SE, Esmaeili M, Salami F, Yazdani R, Rezaei N,

Abolhassani H. The Autoimmune Manifestations in Patients with Genetic Defects in the B Cell Development and Differentiation Stages. *J Clin Immunol.* 2023; 43(4):819-834.

19. Ballow M, Sánchez-Ramón S, Walter JE. Secondary Immune Deficiency and Primary Immune Deficiency Crossovers: Hematological Malignancies and Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2022 Jul 18;13:928062.

20. Baumann U, Routes JM, Soler-Palacin P, Jolles S. The lung in primary immunodeficiencies: new concepts in infection and inflammation. *Front Immunol.* 2018; 9:1837.

21. Berbers RM, Drylewicz J, Ellerbroek PM, van Montfrans JM, Dalm V, et al. Targeted proteomics reveals inflammatory pathways that classify immune dysregulation in common variable immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.* 2021; 41(2):362–73

22. Bernatowska E, Pac M, Heropolitanska-Pliszka E, Pietrucha B, Dabrowska-Leonik N, Skomska-Pawliszak M, et al. BCG Moreau polish substrain infections in patients with inborn errors of immunity: 40 years of experience in the department of immunology, children's memorial health institute, Warsaw. *Front Pediatr.* 2022; 10.

23. Bintalib HM, van de Ven A, Jacob J, Davidsen JR, Fevang B, Hanitsch LG, Malphettes M, van Montfrans J, Maglione PJ, Milito C, Routes J, Warnatz K, Hurst JR. Diagnostic testing for interstitial lung disease in common variable immunodeficiency: a systematic review. *Front Immunol.* 2023 May 8;14:1190235.

24. Blommaert E, Péanne R, Cherepanova NA, Rymen D, Staels F, et al. Mutations in MAGT1 lead to a glycosylation disorder with a variable phenotype. *PNAS* 2019; 116(20):9865–70

25. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F. et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol.* 2020; 40:66-81.

26. Brodie SA, Khincha PP, Giri N, Bouk AJ, Steinberg M, et al. Pathogenic germline variant alters hematopoietic gene expression profiles. *Cold Spring Harb. Mol. Case Stud.* 2021; 7(4):a006015

27. Buccioli G, Tangye SG, Meyts I. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: lessons learned. *Curr Opin Pediatr.* 2021; 33(6):648-656.

28. Cascalho M, Platt JL. Diversification fueled by B cell responses to environmental challenges—a hypothesis. *Front. Immunol.* 2021; 12:634544

29. Chinn IK, Chan AY, Chen K, Chou J, Dorsey MJ, et al. Diagnostic interpretation of genetic studies in patients with primary immunodeficiency diseases: a working group report of the Primary Immunodeficiency Diseases Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145(1):46–69

30. Christiansen M, Offersen R, Jensen JMB, Petersen MS, Larsen CS, Mogensen TH. Identification of Novel Genetic Variants in CVID Patients With Autoimmunity, Autoinflammation, or Malignancy. *Front Immunol.* 2019. 10:3022

31. Christensen ACW, Drabe CH, Loft A, Lebech AM, Katzenstein TL. Unsuccessful treatment of chronic norovirus infection with enteral immunoglobulin in patients with common variable immunodeficiency, case report. *IDCases.* 2023;32:e01737.

32. Costagliola G, Cappelli S, Consolini R. Autoimmunity in primary immunodeficiency disorders: an updated review on pathogenic and clinical implications. *J Clin Med.* 2021; 10(20):4729.

33. Cousin VN, Perez GF, Payne KJ, Voll RE, Rizzi M, Mueller CG, Warnatz K. Lymphoid stromal cells - potential implications for the pathogenesis of CVID. *Front Immunol.* 2023 Feb 17;14:1122905.

34. Cousins K, DeFelice N, Jeong S, Feng J, Lee ASE, Rotella K, Sanchez D, Jaber F, Agarwal S, Ho HE, Cunningham-Rundles C. SARS-COV-2 infections in inborn errors of immunity: A single center study. *Front Immunol.* 2022;13:1035571.

35. Crow YJ, Stetson DB. The type I interferonopathies: 10 years on. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 22(8):471–83
36. Cunningham-Rundles C. Common Variable Immune Deficiency: Dissection of the Variable. *Immunol Rev* (2019) 287(1):145–61.
37. Cunningham-Rundles C. Common variable immune deficiency: Dissection of the variable. *Immunol Rev.* 2019 Jan;287(1):145-161. doi: 10.1111/imr.1272
38. 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.
39. Danieli MG, Mezzanotte C, Verga JU, Menghini D, Pedini V, Bilò MB, et al. Common Variable Immunodeficiency in Elderly Patients: A Long-Term Clinical Experience. *Biomedicines.* 2022 Mar 9. 10 (3)
40. Delmonte OM, Schuetz C, Notarangelo LD. RAG deficiency: two genes, many diseases. *J. Clin. Immunol.* 2018; 38(6):646–55
41. Demirdag YY, Gupta S. Update on infections in primary antibody deficiencies. *Front Immunol.* 2021
42. Demirdag Y, Fuleihan R, Orange JS, Yu JE. New primary immunodeficiencies 2021 context and future. *Curr Opin Pediatr.* 2021; 33(6):657-675.
43. Díaz-Alberola I, Gutiérrez-Bautista JF, Espuch-Oliver A, García-Aznar JM, Anderson P, Jiménez P, Hidalgo-Tenorio C, López-Nevot MÁ. Incidence, Management Experience and Characteristics of Patients with Giardiasis and Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Med.* 2022 Nov 27;11(23):7007.
44. Dieli-Crimi R, Martínez-Gallo M, Franco-Jarava C, Antolin M, Blasco L, et al. Th1-skewed profile and excessive production of proinflammatory cytokines in a NFKB1-deficient patient with CVID and severe gastrointestinal manifestations. *Clin. Immunol.* 2018; 195:49–58
45. Dhalla F, Lochlainn DJM, Chapel H, Patel SY. Histology of Interstitial Lung Disease in Common Variable Immune Deficiency. *Front Immunol.* 2020;11:605187.
46. Ebert P, Audano PA, Zhu Q, Rodriguez-Martin B, Porubsky D, et al. Haplotype-resolved diverse human genomes and integrated analysis of structural variation. *Science* 2021; 372(6537):eabf7117
47. Edwards ESJ, Bosco JJ, Ojaimi S, O'Hehir RE, van Zelm MC. Beyond monogenetic rare variants: tackling the low rate of genetic diagnoses in predominantly antibody deficiency. *Cell. Mol. Immunol.* 2021; 18(3):588–603
48. Epland K, Suez D, Paris K. A clinician's guide for administration of high-concentration and facilitated subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022 Sep 30;18(1):87.
49. Eskandarian Z, Fliegauf M, Bulashevskaya A, Proietti M, Hague R, et al. Assessing the functional relevance of variants in the IKAROS Family Zinc Finger Protein 1 (IKZF1) in a cohort of patients with primary immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2019; 10:568
50. Esmaeilzadeh H, Jokar-Derisi A, Hassani AH, Yazdani R, Delavari S, Abolhassani H, Mortazavi N, Askarisarvestani A. Assessment of the first presentations of common variable immunodeficiency in a large cohort of patients. *BMC Immunol.* 2023; 24(1):9
51. Fabre A, Marchal S, Barlogis V, Mari B, Barbry P, et al. Clinical aspects of STAT3 gain-of-function germline mutations: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7(6):1958–69.e9
52. Farmer JR, Ong M-S, Barmettler S, Yonker LM, Fuleihan R, et al. Common variable immunodeficiency non-infectious disease endotypes redefined using unbiased network clustering in large electronic datasets. *Front. Immunol.* 2018; 8:1740
53. Fekrvand S, Khanmohammadi S, Abolhassani H, Yazdani R. B- and T-Cell Subset Abnormalities in Monogenic Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2022 Jun 15;13:912826.

54. Fekrvand S, Khanmohammadi S, Abolhassani H, Yazdani R. B- and T-cell subset abnormalities in monogenic common variable immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2022; 13:912826
55. Feuille EJ, Anooshiravani N, Sullivan KE, et al. Autoimmune cytopenias and associated conditions in CVID: a report from the USIDNET registry. *J Clin Immunol.* 2018; 38(1):28–34.
56. Fiedorová K, Radvanský M, Bosák J, Grombíříková H, Němcová E, Králíčková P, Černochová M, Kotásková I, Lexa M, Litzman J, Šmajš D, Freiburger T. Bacterial but Not Fungal Gut Microbiota Alterations Are Associated With Common Variable Immunodeficiency (CVID) Phenotype. *Front Immunol.* 2019; 10:1914.
57. Fischer A. Gene therapy for inborn errors of immunity: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2023; 23(6):397-408.
58. Fliegau M, Krüger R, Steiner S, Hanitsch LG, Büchel S, et al. A pathogenic missense variant in NFKB1 causes common variable immunodeficiency due to detrimental protein damage. *Front. Immunol.* 2021; 12:621503
59. Franzblau LE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C, Wysocki CA. CVID-associated intestinal disorders in the USIDNET registry: An analysis of disease manifestations, functional status, comorbidities, and treatment. *Res Sq [Preprint].* 2023 May 8:rs.3.rs-2838051.
60. Frans G, Meert W, Van der Werff Ten Bosch J, Meyts I, Bossuyt X, et al. Conventional and single-molecule targeted sequencing method for specific variant detection in IKBKG while bypassing the IKBKGP1 pseudogene. *J. Mol. Diagn.* 2018; 20(2):195–202
61. Gennery A. Recent advances in understanding RAG deficiencies. *F1000Res.* 2019; 8:148
62. Gray PE, David C. Inborn Errors of Immunity and Autoimmune Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11(6):1602-1622.
63. Grzešek E, Dąbrowska A, Urbańczyk A, Ewertowska M, Wysocki M, Kołtan S. Common variable immunodeficiency: different faces of the same disease. *Postepy Dermatol Alergol.* 202; 38(5):873-880.
64. Guevara-Hoyer K, Jiménez-Huete A, Vasconcelos J, Neves E, Sánchez-Ramón S. Variable immunodeficiency score upfront analytical link (VISUAL), a proposal for combined prognostic score at diagnosis of common variable immunodeficiency. *Sci. Rep.* 2019; 11(1):12211
65. Guevara-Hoyer K, Vasconcelos J, Marques L, et al. Variable immunodeficiency study: evaluation of two European cohorts within a variety of clinical phenotypes. *Immunol Lett.* 2020; 223:78–88.
66. Guevara-Hoyer K, Ochoa-Grullón J, Fernández-Arquero M, Cárdenas M, Pérez de Diego R, Sánchez-Ramón S. Serum Free Immunoglobulins Light Chains: A Common Feature of Common Variable Immunodeficiency? *Front Immunol.* 2020; 11:2004.
67. Gupta S, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Chest Common Variable Immune Deficiency and Associated Complications. 2019 Sep;156(3):579-593. doi: 10.1016/j.chest.2019.05.009. Epub 2019 May 22.
68. Gutierrez MJ, Sullivan KE, Fuleihan R; USIDNET Consortium; Bingham CO 3rd. Phenotypic characterization of patients with rheumatologic manifestations of common variable immunodeficiency. *Semin Arthritis Rheum.* 2018; 48(2):318-326.
69. Hao H, Nakayamada S, Tanaka Y. Differentiation, functions, and roles of T follicular regulatory cells in autoimmune diseases. *Inflamm. Regen.* 2021; 41(1):14
70. Ho H-E, Cunningham-Rundles C. Seeking relevant biomarkers in common variable immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2022; 13:857050
71. Hogendorf A, Zeliński M, Constantinou M, Śmigiel R, Wierzbza J, et al. Immune dysregulation in patients with chromosome 18q deletions—searching for putative loci for autoimmunity and immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2021; 12:742834

72. Hou J-W. Shwachman–Diamond syndrome with initial features mimicking common variable immunodeficiency. *Pediatr. Neonatol.* 2021; 62(6):668–69
73. Hsu AP, Donkó A, Arrington ME, Swamydas M, Fink D, et al. Dominant activating RAC2 mutation with lymphopenia, immunodeficiency, and cytoskeletal defects. *Blood* 2019; 133(18):1977–88
74. Hurme A, Jalkanen P, Marttila-Vaara M, Heroum J, Jokinen H, Vara S, Liedes O, Lempainen J, Melin M, Julkunen I, Kainulainen L. T cell immunity following COVID-19 vaccination in adult patients with primary antibody deficiency - a 22-month follow-up. *Front Immunol.* 2023;14:1146500.
75. Israeli S, Golden A, Atalig M, Mekki N, Rais A, Storey H, Barbouche MR, Peck R. A Novel Point-of-Care Rapid Diagnostic Test for Screening Individuals for Antibody Deficiencies. *J Clin Immunol.* 2022; 42(2):394-403.
76. Janssen LMA, van der Flier M, de Vries E. Lessons learned from the clinical presentation of common variable immunodeficiency disorders: a systematic review and meta-analysis. *Front. Immunol.* 2021; 12:620709
77. Jbara I, Bouamama S, Haddad F, Rhaoussi FZE, Tahiri M, Hliwa W, Bellabah A, Badre W. Le déficit immunitaire commun variable compliqué d'une amylose: à propos d'un cas [Common variable immune deficiency complicated by amyloidosis: a case report]. *Pan Afr Med J.* 2022; 42:286.
78. Jones, G. L., Vogt, K. S., Chambers, D., Clowes, M. and Shrimpton, A., What Is the Burden of Immunoglobulin Replacement Therapy in Adult Patients With Primary Immunodeficiencies? A Systematic Review. *Front. Immunol.* 2018. **9**: 1308.
79. Jørgensen SF, Fevang B, Aukrust P. Autoimmunity and Inflammation in CVID: a Possible Crosstalk between Immune Activation, Gut Microbiota, and Epigenetic Modifications. *J Clin Immunol.* 2019; 39(1):30-36.
80. Kaarbø M, Yang M, Hov JR, Holm K, de Sousa MML, Macpherson ME, Reims HM, Kran AB, Halvorsen B, Karlsen TH, Aukrust P, Lundin KEA, Fevang B, Bjørås M, Jørgensen SF. Duodenal inflammation in common variable immunodeficiency has altered transcriptional response to viruses. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(3):767-777.
81. Kerner G, Bouaziz M, Cobat A, Bigio B, Timberlake AT, et al. A genome-wide case-only test for the detection of digenic inheritance in human exomes. *PNAS.* 2020; 117(32):19367–75
82. Khan R, Habbal M, Scaffidi MA, et al. Gastrointestinal disease in patients with common variable immunodeficiency: a retrospective observational study. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2020; 3(4):162–168.
83. Kienzler A-K, Hargreaves CE, Patel SY. The role of genomics in common variable immunodeficiency disorders. *Clin. Exp. Immunol.* 2017; 188(3):326–32
84. Kochanoff KD. Piecing together the subtle clues of common variable immunodeficiency. *JAAPA.* 2023; 36(6):23-26.
85. Körholz J, Gabrielyan A, Sowerby JM, Boschann F, Chen L-S, et al. One gene, many facets: multiple immune pathway dysregulation in SOCS1 haploinsufficiency. *Front. Immunol.* 2021; 12:680334
86. Kudlaty E, Agnihotri N, Khojah A. Hypogammaglobulinaemia and B cell lymphopaenia in Barth syndrome. *BMJ Case Rep.* 2022; 15(6):e249254
87. Kuehn HS, Nunes-Santos CJ, Rosenzweig SD. Germline mutations and their impact on immunity: IKAROS-associated diseases and pathophysiology. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2021; 17(4):407–16
88. Kuehn HS, Gloude NJ, Dimmock D, Tokita M, Wright M, et al. Abnormal SCID newborn screening and spontaneous recovery associated with a novel haploinsufficiency IKZF1 mutation. *J. Clin. Immunol.* 2021; 41(6):1241–49

89. Kuhny M, Forbes LR, Çakan E, Vega-Loza A, Kostiuk V, et al. Disease-associated CTNBL1 mutation impairs somatic hypermutation by decreasing nuclear AID. *J. Clin. Investig.* 2020; 130(8):4411–22
90. Kumaki E, Tanaka K, Imai K, Aoki-Nogami Y, Ishiguro A, et al. Atypical SIFD with novel TRNT1 mutations: a case study on the pathogenesis of B-cell deficiency. *Int. J. Hematol.* 2019; 109(4):382–89
91. Labrador-Horrillo M, Franco-Jarava C, Garcia-Prat M, Parra-Martínez A, Antolín M, et al. Case report: X-linked SASH3 deficiency presenting as a common variable immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2022; 13:881206
92. Lamers OAC, Smits BM, Leavis HL. et al. Treatment Strategies for GLILD in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review. *Front Immunol.* 2021;12:606099.
93. Li J, Lei W-T, Zhang P, Rapaport F, Seeleuthner Y, et al. **2021.** Biochemically deleterious human NFKB1 variants underlie an autosomal dominant form of common variable immunodeficiency. *J. Exp. Med.* 2021; 218(11):e20210566
94. Lima FMS, Toledo-Barros M, Alves VAF, Duarte MIS, Takakura C, Bernardes-Silva CF, Marinho AKBB, Grecco O, Kalil J, Kokron CM. Liver disease accompanied by enteropathy in common variable immunodeficiency: Common pathophysiological mechanisms. *Front Immunol.* 2022; 13:933463.
95. Long CP, Suzuki H, Vitale K. Peripheral Neuropathy Due to Common Variable Immunodeficiency: Case Report and Narrative Review. *Gerontol Geriatr Med.* 2019; 5:2333721419850644.
96. Lorenzini T, Fliegau M, Klammer N, Frede N, Proietti M, et al. Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146(4):901–11
97. Lougaris V, Chou J, Baronio M, Gazzurelli L, Lorenzini T, et al. Novel biallelic TRNT1 mutations resulting in sideroblastic anemia, combined B and T cell defects, hypogammaglobulinemia, recurrent infections, hypertrophic cardiomyopathy and developmental delay. *Clin. Immunol.* 2018; 188:20–22
98. Lougaris V, Chou J, Beano A, Wallace JG, Baronio M, et al. A monoallelic activating mutation in RAC2 resulting in a combined immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143(4):1649–53.e3
99. Mahdavian AS, Rezaei N. *Pulmonary Manifestations of Primary Immunodeficiency Diseases.* Cham: Springer; 2019.
100. Mandola AB, Dadi H, Reid B, Roifman CM. Novel heterozygous PIK3CD mutation presenting with only laboratory markers of combined immunodeficiency. *LymphoSign J.* 2020; 7(2):49–55
101. Massaad MJ, Zainal M, Al-Herz W. Frequency and manifestations of autoimmunity among children registered in the Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry. *Front Immunol.* 2020;11:1119.
102. Mayampurath A, Ajith A, Anderson-Smits C, Chang SC, Brouwer E, Johnson J, Baltasi M, Volchenboum S, Devercelli G, Ciaccio CE. Early Diagnosis of Primary Immunodeficiency Disease Using Clinical Data and Machine Learning. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10(11):3002-3007.
103. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odunsi K, Moysich KB, et al. . Cancer in primary immunodeficiency diseases: cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141:1028–35.
104. Ma CM, Chen WC, Shen JL, Tseng CW, Lin CT, Yang CS, et al. Cutaneous granulomas in a patient with common variable immunodeficiency disease. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018 Feb. 16 (2):217-219.
105. Martelius T, Seppänen MRJ, Warnatz K. Editorial: Updates on the pathogenesis of common variable immunodeficiency (CVID). *Front Immunol.* 2023 Jan 10;13:1130418

106. Matson EM, Abyazi ML, Bell KA, Hayes KM, Maglione PJ. B Cell Dysregulation in Common Variable Immunodeficiency Interstitial Lung Disease. *Front Immunol.* 2021 Feb 5;11
107. Mehawej C, Khalife H, Hanna-Wakim R, Dbaiibo G, Farra C. DNMT3B deficiency presenting as severe combined immune deficiency: a case report. *Clin. Immunol.* 2020; 215:108453
108. Milito, C., Pulvirenti, F., Cinetto, F., Lougaris, V., Soresina, A., Pecoraro, A. et al., Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019.
109. Milota T, Smetanova J, Bartunkova J. Clinical Outcome of Coronavirus Disease 2019 in Patients with Primary Antibody Deficiencies. *Pathogens.* 2023; 912(1):109.
110. Mohammadi F, Yadegar A, Mardani M, Ayati A, Abolhassani H, Rezaei N. Organ-based clues for diagnosis of inborn errors of immunity: A practical guide for clinicians. *Immun Inflamm Dis.* 2023; 11(4):e833.
111. Moral Moral P, Cabañero-Navalon D, Garcia-Bustos V, Núñez Beltrán M, Salavert M. Norovirus infection as a model of chronic or recurrent infection in common variable immunodeficiency. *Rev Esp Quimioter.* 2022 Oct;35 Suppl 3(Suppl 3):63-66
112. Milito C, Firinu D, Bez P. et al. A beacon in the dark: COVID-19 course in COVID patients from two European countries: Different approaches, similar outcomes. *Front Immunol.* 2023; 14:1093385.
113. Mormile I, Punziano A, Riolo CA, Granata F, Williams M, de Paulis A, Spadaro G, Rossi FW. Common Variable Immunodeficiency and Autoimmune Diseases: A Retrospective Study of 95 Adult Patients in a Single Tertiary Care Center. *Front Immunol.* 2021; 12:652487.
114. Musabak U, Ceylaner S, Erdogan T, Ayva ES. A case of common variable immunodeficiency with CREBP gene mutation without Rubinstein Taybi syndrome features. *Case Rep. Immunol.* 2022; 4970973
115. Nabavi M, Mohammadi F, Arshi S, Bemanian MH, Fallahpour M, Atashrazm F, Shokri S. The Uncomplicated Course of COVID-19 in Primary Immunodeficiency Patients: A Report of 14 Common Variable Immunodeficiency Patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2022; 21(5):594-599.
116. Notarangelo LD. Rubella virus-associated granulomas in immunocompetent adults-possible implications. *JAMA Dermatol.* 2022; 158(6):611-3.
117. Oda H, Beck DB, Kuehn HS, Sampaio Moura N, Hoffmann P, et al. Second case of HOIP deficiency expands clinical features and defines inflammatory transcriptome regulated by LUBAC. *Front. Immunol.* 2019; 10:479
118. Özdemir Ö, Dikici Ü. COVID-19 vaccination rate and side effects in COVID patients over the age of 12. *Hum Vaccin Immunother.* 2022; 18(5):2068337.
119. Pac M, Bielecka T, Grzela K, Komarnicka J, Langfort R, Koltan S, Dabrowska-Leonik N, Bernat-Sitarz K, Pronicki M, Dmenska H, Pituch-Noworolska A, Mikoluc B, Piatosa B, Tkaczyk K, Bernatowska E, Wojsyk-Banaszak I, Krenke K. Interstitial Lung Disease in Children With Selected Primary Immunodeficiency Disorders-A Multicenter Observational Study. *Front Immunol.* 2020; 11:1950.
120. Pagan AJ, Ramakrishnan L. The formation and function of granulomas. *Annu Rev Immunol.*; 2018. - 36:639-65. 10.1146/annurev-immunol-032712-100022 - DOI - PubMed
121. Papa R, Rusmini M, Schena F, Traggiati E, Coccia MC, et al. Type I interferon activation in RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease (RALD). *Clin. Immunol.* 2021; 231:108837
122. Perelygina L, Icenogle J, Sullivan KE. Rubella virus-associated chronic inflammation in primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020; 20(6):574-81

123. Peng XP, Caballero-Oteyza A, Grimbacher B. Common Variable Immunodeficiency: More Pathways than Roads to Rome. *Annu Rev Pathol.* 2023 Jan 24;18:283-310
124. Pescador Ruschel MA, Vaqar S. Common Variable Immunodeficiency. 2023 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31747194.
125. Pietzsch L, Körholz J, Boschann F, Sergon M, Dorjbal B, et al. Hyper-IgE and carcinoma in CADINS disease. *Front. Immunol.* 2022; 13:878989
126. Poto R, Laniro G, de Paulis A, Spadaro G, Marone G, Gasbarrini A, Varricchi G. Is there a role for microbiome-based approach in common variable immunodeficiency? *Clin Exp Med.* 2023 Feb 3:1–18
127. Preite S, Gomez-Rodriguez J, Cannons JL, Schwartzberg PL. T and B-cell signaling in activated PI3K delta syndrome: from immunodeficiency to autoimmunity. *Immunol. Rev.* 2019; 291(1):154–73
128. Ren Y, Xiao F, Cheng F, Huang X, Li J, et al. Whole exome sequencing reveals a novel LRBA mutation and clonal hematopoiesis in a common variable immunodeficiency patient presented with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Exp. Hematol. Oncol.* 2021; 10(1):38
129. Reilly L, Emonts M. Recurrent or unusual infections in children - when to worry about inborn errors of immunity. *Ther Adv Infect Dis.* 2023; 10:20499361231162978.
130. Rush-Kittle J, Gámez-Díaz L, Grimbacher B. Inborn errors of immunity associated with defects of self-tolerance checkpoints: The CD28 family. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022; 33(12):e13886.
131. Russell MA, Pigors M, Houssen ME, Manson A, Kelsell D, et al. A novel de novo activating mutation in STAT3 identified in a patient with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin. Immunol.* 2018; 187:132–36
132. Roussel L, Landekic M, Golizeh M, Gavino C, Zhong MC, Chen J, Faubert D, Blanchet-Cohen A, Dansereau L, Parent MA, Marin S, Luo J, Le C, Ford BR, Langelier M, King IL, Divangahi M, Foulkes WD, Veillette A, Vinh DC. Une immunodéficience combinée causée par une mutation du gène ICOSLG [Loss of human ICOSLG results in combined immunodeficiency]. *Med Sci (Paris).* 2019; 35(8-9):625-628.
133. Sacco KA, Gazzin A, Notarangelo LD, Delmonte OM. Granulomatous inflammation in inborn errors of immunity. *Front Pediatr.* 2023;
134. Saettini F, Herriot R, Prada E, Nizon M, Zama D, et al. Prevalence of immunological defects in a cohort of 97 Rubinstein-Taybi syndrome patients. *J. Clin. Immunol.* 2020; 40(6):851–60
135. Salzer U, Grimbacher B. TACI deficiency—a complex system out of balance. *Curr. Opin. Immunol.* 2021; 71:81–88
136. Savola P, Martelius T, Kankainen M, Huuhtanen J, Lundgren S, et al. Somatic mutations and T-cell clonality in patients with immunodeficiency. *Haematologica* 2020; 105(12):2757–68
137. Seth N, Tuano KS, Chinen J. Inborn errors of immunity: Recent progress. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Dec; 148(6):1442-1450.
138. Sharifi L, Aghamohammadi A, Rezaei N, et al. The profile of toll-like receptor 2 (TLR2), TLR4 and their cytosolic downstream signaling pathway in common variable immunodeficiency (CVID) patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018; 17(2):188–200.
139. Schena F, Penco F, Volpi S, Pastorino C, Caorsi R, et al. Dysregulation in B-cell responses and T follicular helper cell function in ADA2 deficiency patients. *Eur. J. Immunol.* 2021; 51(1):206–19
140. Shields AM, Anantharachagan A, Arumugakani G, Baker K. et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with primary and secondary immunodeficiency in the UK. *Clin Exp Immunol.* 2022; 209(3):247-258.

141. Squire JD, Pitlick MM, Freeman CM, Joshi AY. Safety and tolerability of Evusheld in patients with CVID: The Mayo Clinic experience. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2023 May;2(2):100081
142. Smith KL, Dai D, Modi BP, Sara R, Garabedian E, Marsh RA, Puck J, Secord E, Sullivan KE, Turvey SE, Biggs CM; USIDNET Consortium. Inborn Errors of Immunity Associated With Type 2 Inflammation in the USIDNET Registry. *Front Immunol.* 2022; 13: 831279.
143. Steininger P, Herbst L, Bihlmaier K, Willam C, Körper S, Schrezenmeier H, Klüter H, Pfister F, Amann K, Weiss S, Krüger DH, Zimmermann R, Korn K, Hofmann J, Harrer T. Fatal Puumala Hantavirus Infection in a Patient with Common Variable Immunodeficiency (CVID). *Microorganisms.* 2023; 11(2):283.
144. Strohmeier V, Andrieux G, Unger S, Pascual-Reguant A, Klocperk A, Seidl M, Marques OC, Eckert M, Gräwe K, Shabani M, von Spee-Mayer C, Friedmann D, Harder I, Gutenberger S, Keller B, Proietti M, Bulashevskaya A, Grimbacher B, Provaznik J, Benes V, Goldacker S, Schell C, Hauser AE, Boerries M, Hasselblatt P, Warnatz K. Interferon-Driven Immune Dysregulation in Common Variable Immunodeficiency-Associated Villous Atrophy and Norovirus Infection. *J Clin Immunol.* 2023; 43(2):371-390.
145. Sauerwein KMT, Geier CB, Stemberger RF, Rossmann R, Akyaman H, Illes P, Fischer MB, Eibl MM, Walter JE, Wolf HM. Functionally impaired antibody response to BNT162b2 booster vaccination in CVID IgG responders. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Apr;151(4):922-925.
146. Sherman RM, Forman J, Antonescu V, Puiu D, Daya M, et al. Assembly of a pan-genome from deep sequencing of 910 humans of African descent. *Nat. Genet.* 2019; 51(1):30–35
147. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 7(6):1763–70
148. Seidel MG, Tesch VK, Yang L, Hauck F, Horn AL, et al. The immune deficiency and dysregulation activity (IDDA2.1 ‘kaleidoscope’) score and other clinical measures in inborn errors of immunity. *J. Clin. Immunol.* 2022; 42(3):484–98
149. Song J, Lleo A, Yang GX, Zhang W, Bowlus CL, Gershwin ME, Leung PSC. Common Variable Immunodeficiency and Liver Involvement. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018; 55(3):340-351.
150. Squire JD, Pitlick MM, Freeman CM, Joshi AY. Safety and tolerability of Evusheld in patients with CVID: The Mayo Clinic experience. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2023 May;2(2):100081.
151. Szczawinska-Poplonyk A, Schwartzmann E, Bukowska-Olech E, Biernat M, Gattner S, Korobacz T, Nowicki F, Wiczuk-Wiczewska M. The pediatric common variable immunodeficiency - from genetics to therapy: a review. *Eur J Pediatr.* 2022 Apr;181(4):1371-1383.
152. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck J, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020 Jan;40(1):24-64.
153. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J. Clin. Immunol.* 2022; 42:1473–1507
154. Tesch, V. K., Abolhassani, H., Shadur, B., Zobel, J., Mareika, Y., Sharapova, S. et al., Long-term outcome of LRBA deficiency in 76 patients after various treatment modalities as evaluated by the immune deficiency and dysregulation activity (IDDA) score. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019.
- 155.

156. Thaventhiran JED, Lango Allen H, Burren OS, Rae W, Greene D, et al. Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. *Nature* 2020; 583(7814):90–95
157. Thurlapati A, Boudreaux K, Guntupalli S, Mansour RP, Bhayani S. A case of aplastic anemia and colon cancer with underlying spliceosome mutation: Is it an incidental finding or a novel association? *Cureus* 2022; 14(2):e22632
158. Tillman R, Guillerman R, Trojan T, Silva-Carmona M, Chinn IK, et al. . Treatment-responsive granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in a pediatric case of common variable immunodeficiency. *Front Pediatr.* 2019; 7:105.
159. Tofighi Zavareh F, Mirshafiey A, Yazdani R, Keshtkar AA, Abolhassani H, Bagheri Y, Rezaei A, Delavari S, Rezaei N, Aghamohammadi A. Lymphocytes subsets in correlation with clinical profile in CVID patients without monogenic defects. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021; 17(9):1041-1051.
160. Tofighi Zavareh F, Mirshafiey A, Yazdani R, Keshtkar AA, Abolhassani H, et al. Immunophenotypic and functional analysis of lymphocyte subsets in common variable immunodeficiency patients without monogenic defects. *Scandinavian J. Immunol.* 2022; 96(1):e13164
161. Troilo A, Wehr C, Janowska I, Venhoff N, Thiel J, Rawluk J, Frede N, Staniek J, Lorenzetti R, Schleyer MT, Herget GW, Konstantinidis L, Erlacher M, Proietti M, Camacho-Ordonez N, Voll RE, Grimbacher B, Warnatz K, Salzer U, Rizzi M. Nonpermissive bone marrow environment impairs early B-cell development in common variable immunodeficiency. *Blood.* 2020; 135(17):1452-1457.
162. Trotta L, Martelius T, Siitonen T, Hautala T, Hämäläinen S, et al. ADA2 deficiency: clonal lymphoproliferation in a subset of patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(4):1534–37.
163. Tsai DY, Hung KH, Chang CW, Lin KI. Regulatory mechanisms of B cell responses and the implication in B cell-related diseases. *J Biomed Sci.* 2019; 26(1):64.
164. Tuijnenburg P, Lango Allen H, Burns SO, Greene D, Jansen MH, et al. Loss-of-function nuclear factor κ B subunit 1 (NFKB1) variants are the most common monogenic cause of common variable immunodeficiency in Europeans. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142(4):1285–96
165. Vilela MMDS. Human Inborn Errors of Immunity (HIEI): predominantly antibody deficiencies (PADs): if you suspect it, you can detect it. *J Pediatr (Rio J).* 2021; 97 Suppl 1(Suppl 1):S67-S74.
166. Woon S-T, Mayes J, Quach A, Longhurst H, Ferrante A, Ameratunga R. Droplet digital PCR for identifying copy number variations in patients with primary immunodeficiency disorders. *Clin. Exp. Immunol.* 2021; 207(3):329–35
167. Yang L, Xue X, Zeng T, Chen X, Zhao Q, et al. Novel biallelic mutations lead to atypical SIFD and multiple immune defects. *Genes Dis.* 2020; 7(1):128–37
168. Yap JY, Moens L, Lin M-W, Kane A, Kelleher A, et al. Intrinsic defects in B cell development and differentiation, T cell exhaustion and altered unconventional T cell generation characterize human adenosine deaminase type 2 deficiency. *J. Clin. Immunol.* 2021; 41(8):1915–35
169. Yazdani R, Abolhassani H, Kiaee F, Habibi S, Azizi G, Tavakol M et al. Comparison of common monogenic defects in a large predominantly antibody deficiency cohort. *J Allergy Clin Immunol: In Practice.* 2019; 7(3):864–78.
170. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, Aghamohammadi A. Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020; 30(1):14-34.

171. Yeh T-W, Okano T, Naruto T, Yamashita M, Okamura M, et al. APRIL-dependent lifelong plasmacyte maintenance and immunoglobulin production in humans. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146(5):1109–20.e4
172. Yilmaz E, Kuehn HS, Odakir E, Niemela JE, Ozcan A, et al. Common variable immunodeficiency, autoimmune hemolytic anemia, and pancytopenia associated with a defect in IKAROS. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2021; 43(3):e351–57
173. Zheng B, Artin MG, Chung H, Chen B, Sun S, May BL, Hur C, Green PHR, Wang TC, Park J, Kong XF. Immunogenetics of gastrointestinal cancers: A systematic review and retrospective survey of inborn errors of immunity in humans. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jun;37(6):973-982.