МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Бегларян Степан Арутюнович

УДК: 616-053.2-056.7:004.421

ДИСЕРТАЦІЯ

ПОЕТАПНИЙ СКРИНІНГ ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ У ДІТЕЙ З ВИКОРИСТАННЯМ ІНФОРМАЦІЙНИХ СИСТЕМ

228 – Педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

Виконавець: Бегларян Степан Арутюнович

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
Чернишова Людмила Іванівна

Київ, 2021

АНОТАЦІЯ

Бегларян С. А. Поетапний скринінг первинних імунодефіцитів у дітей з використанням інформаційних систем – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – педіатрія. – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, м. Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню прогнозування підозри на первинний імунодефіцит у дітей на підставі вивчення клінічних проявів, особливостей перебігу захворювання у різних вікових групах дітей та з використанням інформаційних систем.

Для вирішення поставлених у роботі завдань проводились проспективні та ретроспективні дослідження. Проаналізовані дані 163 дітей з діагнозом первинного імунодефіциту щодо 36 клінічних маркерів первинного імунодефіциту. Пацієнти були розподілені на дев'ять нозологічних підгруп: 90 пацієнтів – з дефіцитами антитілоутворення, 8 – з комбінованими імунодефіцитами, 4 – з хворобами імунної дисрегуляції, 48 – з дефектами фагоцитозу, 4 – з дефектами вродженого імунітету, 3 – з синдромом Віскотта-Олдрича, 2 – з синдромом гіперімуноглобулінемії Е, 1 – з синдромом Ді-Джорджі, 3 – з синдромом Ніймеген.

Порівняння нозологічних підгруп первинного імунодефіциту між собою проводилося з використанням моделі мультиномінальної логістичної регресії. При співставленні 1127 епізодів детального клінічного анамнезу пацієнтів з віком прояву клінічних маркерів вдалося вирахувати експоненційні ступені впливу клінічних маркерів на імовірність мати первинні імунодефіцити різних нозологій. Ми назвали цей ступінь впливу «коефіцієнтом ризику». Отже, коефіцієнт ризику – це числове значення, у скільки разів наявність клінічного маркера в анамнезі

пацієнта на певному віковому проміжку підвищує ризик потрапити в конкретну нозологічну підгрупу первинного імунодефіциту відносно інших підгруп імунодефіцитів.

Отримані дані дозволяють оцінити, на які клінічні ознаки або їх комбінації варто звертати увагу для кожної підгрупи вроджених імунодефіцитів. Результати характеризуються широкими діапазонами коефіцієнтів ризику: одні клінічні ознаки трапляються частіше лише при певних нозологіях, але більшість проявів фіксуються одразу у багатьох різних підгрупах первинних імунодефіцитів.

Хоча для деяких маркерів коефіцієнти приблизно стабільні, особливо відносно родинного анамнезу, який дійсно не змінюється з віком, однак при аналізі анамнезу в різному віці для більшості клінічних маркерів коефіцієнти ризику для тієї ж нозологічної підгрупи відрізняються. Наприклад, гнійні отити мають значний вплив на підозру щодо дефектів антитілоутворення до 2 років: у віці 6 місяців коефіцієнт ризику становить всього 3,211, у 9 місяців – 13,937, в 12 місяців – 41,167, в 18 місяців – 41,053, у 2 роки коефіцієнт знову зменшується – до 14,7, а в ранньому шкільному та підлітковому віці становить від 1,34 до 1,502.

Уперше визначено числове значення впливу клінічних маркерів імуноскомпрометованості на підозру щодо дефектів антитілоутворення. Серед них найбільші значення ризиків мають прояви гнійних отитів (максимальний коефіцієнт ризику 41,167), панариціїв (26,411), наявність такого захворювання у родинному анамнезі (135,312) та ранні смерті близьких родичів (10,885). Вік найчастіших проявів дефіцитів антитілоутворення – від 6 місяців до 2 років.

Уперше визначено числове значення впливу клінічних маркерів на підозру щодо дефектів фагоцитозу. Ця група захворювань проявляється в усіх вікових межах, перші прояви зазвичай від 6 до 9 місяців, переважно більше їх стає до віку 3-4 років, характеризуються підвищеними ризиками наявності стану при розвитку нейтропенії (максимальний коефіцієнт ризику 33,165), лімфопенії (15,887),

затримці відпадіння пуповинного залишку (21,039), при інвазивному мікозі (48,697), спленомегалії (96,63), гнійних лімфаденітах (20,741), флегмоні (18,148), остеомієліті (16,698), гнійничкових захворюваннях шкіри (15,879) та ранніх смертях близьких родичів (11,491).

Уперше визначено числове значення впливу клінічних маркерів на підозру щодо комбінованих імунодефіцитів. Випадки тяжкого перебігу починають проявлятися ще до віку 3-6 місяців. До 9-18 місяців діагнози інших варіантів перебігу також уже зазвичай встановлюються, що підтверджується даними дослідження. Високі ризики підозри на ці стани виявлені при розвитку в дитини хронічної неінфекційної діареї понад один місяць (максимальний коефіцієнт ризику 113961,5), менінгіту (113232,8), абсцесу внутрішніх органів (1828,7), сепсису (116,315), серйозних ускладнень після щеплення БЦЖ (85,9), спленомегалії (52,788), пневмонії (45,916), сепсису (116,315).

Уперше визначено числове значення впливу клінічних маркерів на підозру щодо хвороб імунної дисрегуляції. Клінічні прояви цих станів наростають після 4-річного віку, а ризики запідозрити наявні при розвитку гнійних лімфаденітів (92,141), гнійних отитів (78,329), флегмони (21,048), хронічного бронхіту (14,048), наявності ранніх смертей у родичів (50,901).

Уперше визначено числове значення впливу клінічних маркерів на підозру щодо дефектів вродженого імунітету. Ці захворювання різко погіршують стан пацієнтів після віку 6 років з кумулятивними ускладненнями до 18 років. Запідозрити дефект вродженого імунітету можна, якщо в анамнезі дитини наявні такі клінічні маркери, як інвазивний мікоз (72110,1), абсцес внутрішнього органу (56,064), парапроктит (150,159), пневмонія (10,545), затримка фізичного розвитку (16,138).

Щодо синдрому гіперімуноглобулінемії Е (гіпер-IgE-синдрому) визначено, що прояви імуноскомпрометованості найчастіше характеризується абсцесами

внутрішніх органів, спленомегалією, гнійничковими захворюваннями шкіри, оніхомікозами. Однак коефіцієнти ризику для гіпер-IgE-синдрому не настільки важливі, оскільки для різних варіантів цього захворювання уже існує бальна шкала, що також включає порушення розвитку скелета та зубів. Тому такий діагноз можна виявити з віку 6-12 місяців.

Уперше визначено числове значення впливу клінічних маркерів на підозру щодо синдрому Віскотта-Олдрича. При цьому синдромі тромбоцитопенія поступово посилюється вже після народження, а клініка інфекційного синдрому в дослідженні проявлялася після 3 років з постійним наростанням важких проявів. Високі ризики запідозрити синдром Віскотта-Олдрича найбільш значно проявили такі маркери, як тромбоцитопенія ($3{,}94 * 10^7$), хронічної діарея (201,649), ускладення після щеплення БЦЖ (105,259), лімфопенія (80,235), ранні смерті близьких родичів (51,437), пневмонії (24,645), кандидози (13,284), спленомегалія (10,755) та виявлені бронхоектази (12,861).

Статистичний аналіз підтверджує клінічний перебіг синдрому Віскотта-Олдрича, при якому тромбоцитопенія є одним із найважливіших симптомів, на відміну від інших первинних імунодефіцитів.

Таким чином, коефіцієнти ризику показують не лише ступінь впливу на імовірність первинного імунодефіциту, але й дозволяють диференціювати різні нозології. Це має важливе практичне значення для раннього виявлення рідкісних захворювань, оскільки на наступному етапі допомагає звузити та пришвидшити діагностичний пошук під час клінічного ведення підозрілого випадку, швидше уточнити імунологічний діагноз.

Багато інших маркерів мали менш впливові (менше 10) числові значення коефіцієнтів ризику підозри на різні первинні імунодефіцити. А для ще двох нозологічних підгруп виявлені коефіцієнти ризику окремих клінічних маркерів настільки високі (аплазія тимуса з коефіцієнтом $6{,}45 * 10^{15}$ при синдромі Ді-

Джорджі та мікроцефалія з коефіцієнтом 5,62 * 10^{67} при синдромі Ніймеген), що їх можна майже патогномонічно вирізняти серед інших підгруп первинних імунодефіцитів.

Уперше розроблено імунологічний онлайн-тест – спеціальну інформаційну систему, якою можуть користуватися з будь-якого комп'ютера чи смартфона з виходом в інтернет як лікуючі лікарі, так і батьки пацієнтів (режим доступу: immunotest.pp.ua). Перша пробна версія імунологічного онлайн-тесту, що містила емпіричні коефіцієнти, надалі була удосконалена на основі розрахованих в дослідженні коефіцієнтів ризику та з використанням статистичного методу регресії Кокса. Він дозволяє провести первинний скринінг анамнезу на підозру вроджених імунодефіцитів за клінічними маркерами із врахуванням віку дитини. Отриманий результат включає числове значення ступеня ризику наявності імунологічного діагнозу (у скільки разів вищі шанси мати діагноз відносно середніх популяційних ризиків), а також включає ранжований список нозологічних підгруп первинних імунодефіцитів – від більш підозрілих захворювань до менш підозрілих. Після такого тестування за потреби надається рекомендація звернутися до регіонального дитячого лікаря-імунолога для подальших етапів діагностики вродженого імунної патології.

Ефективність імунологічного онлайн-тесту щодо підозри на первинні імунодефіцити склала 87,1%. Онлайн-тестування, проведене окермо для різного віку щодо одних і тих самих досліджуваних пацієнтів, змогло виявити більше пацієнтів, ніж були встановлені реальні діагнози в тому ж віці: виявлено у 5 разів більше випадків первинних імунодефіцитів до 6 місяців, у 2 рази більше – до одного року, у 1,7 разів більше – до двохрічного віку. У старшому віці імунологічний онлайн-тест також демонстрував у близько півтора рази частіше виявлення пацієнтів, ніж вік встановлення реальних діагнозів тим самим пацієнтам у тому ж віці. Однак при цьому імунологічний онлайн-тест не пропонується як альтернатива

професійним лікарським консультаціям, а як сучасне доповнення до них. При цьому результат імунологічного онлайн-тестування може якісно вплинути на вибір подальших методів обстеження пацієнта лікарем-спеціалістом.

Проведений нами аналіз клінічних маркерів первинних імунодефіцитів дозволив створити нові прогностичні моделі для раннього виявлення пацієнтів із підозрою на цю рідкісну педіатричну патологію, що, на наш погляд, буде сприяти підвищенню ефективності діагностики первинних імунодефіцитів. Саме рання діагностика цих захворювань має значний вплив на вчасний початок лікування та уникнення небажаних виходів хвороби. А це ще раз свідчить про необхідність розширення і доповнення стандартних методів скринінгу первинних імунодефіцитів з урахуванням сучасних можливостей.

Ключові слова: первинні імунодефіцити, клінічні маркери, підозрілий випадок, прогнозування, онлайн, тест, дитяча імунологія.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

- Бегларян СА., Чернишова ЛІ. Підходи до розробки клінічних критеріїв випадків, підозрілих щодо первинного імунодефіциту. Современная педиатрия. 2018:8(96);92-98.
    - DOI: 10.15574/SP.2018.96.92
- Бегларян СА., Чернишова ЛІ, Волоха АП, Бондаренко АВ, Степановський ЮС, Гільфанова АМ, Лапій ФІ, Кривець ЛІ. Створення онлайн-тесту для виявлення в дітей підозри на вроджені помилки імунітету. Современная педиатрия. 2020:8(112);12-17.
    - DOI: 10.15574/SP.2020.112.12
- Beglaryan S. Analysis of clinical manifestations of primary immunodeficiencies in children: prediction of suspected congenital immune pathology using an improved online test. Paediatrics Eastern Europe. 2021:2(9);233-243.
    - DOI: 10.34883/PI.2021.9.2.008
    - URL:https://www.SCOPUS.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85109196410&origin=resultslist&zone=contextBox

ABSTRACT

Beglaryan S. A. Staged Screening of Primary Immunodeficiencies in Children Using Information Systems – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the PhD degree in specialty 228 – Paediatrics. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, 2021.

The thesis paper is devoted to improving the prediction of the suspicion of primary immunodeficiency in children based on the study of clinical manifestations, the characteristics of the course of the disease in different age groups of children using information systems.

Prospective and retrospective studies were conducted to solve the tasks set in the paper. Data of 163 children diagnosed with primary immunodeficiency were analyzed for 36 clinical markers of primary immunodeficiency. Patients were divided into nine nosological subgroups: 90 patients with antibody deficiency, 8 patients with combined immunodeficiency, 4 patients with diseases of immune dysregulation, 48 patients with defects in phagocytosis, 4 patients with congenital immune defects, 3 patients with Wiskott-Aldrich syndrome, 2 patients with hyperimmunoglobulinemia E syndrome, 1 patient with Di George's syndrome, 3 patients with Nijmegen breakage syndrome.

Comparison of nosological subgroups of primary immunodeficiency with each other was performed using a polynomial logistic regression model. When comparing 1.127 episodes of detailed clinical history of patients with the age of manifestation of clinical markers, it was possible to calculate the exponential degrees of influence of clinical markers on the probability of having primary immunodeficiencies of different nosologies. We called this degree of influence the “risk factor”. So, the risk factor is a numerical value of how many times the presence of a clinical marker in the patient history at a certain age interval increases the risk of getting into a specific nosological subgroup of primary immunodeficiency relative to other subgroups of immunodeficiencies.

The data obtained allows to evaluate what clinical signs or combinations one should pay attention to for each subgroup of congenital immunodeficiencies? The results are characterized by a wide range of risk factors: some clinical signs occur more often in certain nosologies only, but most manifestations are recorded in many different subgroups of primary immunodeficiencies at once.

Although the factors are roughly stable for some markers, especially for family history, which does not really change with age, the risk factors for the same nosological subgroup differ when analyzing the history at different ages for most clinical markers. For example, purulent otitis media has a significant impact on the suspicion of antibody formation defects up to 2 years: at the age of 6 months, the risk factor is 3.211 only, at 9 months it is 13.937, at 12 months it is 41.167, at 18 months it is 41.053, at 2 years the factor decreases again up to 14.7, and in early school age and adolescence it ranges from 1.34 to 1.502.

For the first time, the numerical value of the influence of clinical markers of immunodeficiencies on the suspicion of antibody formation defects has been determined. Among them, the manifestations of purulent otitis media (the maximum risk factor is 41.167), panaritia (26.411), the presence of such a disease in the family history (135.312) and early deaths of close relatives (10.885) have the greatest risk values. The age of the most common manifestations of antibody formation deficiency ranges from 6 months to 2 years.

For the first time, the numerical value of the influence of clinical markers on the suspicion of phagocytosis defects has been determined. This group of diseases manifests itself in all age ranges, the first manifestations are usually from 6 to 9 months, they become predominantly more with the age of 3-4 years, characterized by increased risks of the condition with the development of neutropenia (with a maximum risk factor 33.165), lymphopenia (15.887), delayed falling off of the umbilical cord residue (21.039), with invasive mycosis (48.697), splenomegaly (96.63), purulent lymphadenitis (20.741),

phlegmon (18.148), osteomyelitis (16.698), pustular skin diseases (15.879) and early deaths of close relatives (11.491).

For the first time, the numerical value of the influence of clinical markers on the suspicion of combined immunodeficiency has been determined. Cases of severe course begin to appear even before the age of 3-6 months. By 9-18 months, diagnoses of other variants of the course are also usually established, which is confirmed by the study data. High risks of suspicion of these conditions are found when a child develops chronic non-infectious diarrhoea for more than one month (maximum risk factor 113961.5), meningitis (113232.8), internal organ abscess (1828.7), sepsis (116.315), serious complications as a result of BCG vaccination (85.9), splenomegaly (52.788), pneumonia (45.916), sepsis (116.315).

For the first time, the numerical value of the influence of clinical markers on the suspicion of immune dysregulation has been determined. Clinical manifestations of these conditions increase after 4 years of age, and the risks of suspicion are present with the development of purulent lymphadenitis (92.141), purulent otitis media (78.329), phlegmon (21.048), chronic bronchitis (14.048), the presence of early deaths in relatives (50.901).

For the first time, the numerical value of the influence of clinical markers on the suspicion of congenital immune defects has been determined. These diseases dramatically worsen the condition of patients after the age of 6 years, with cumulative complications up to 18 years. A congenital immune defect can be suspected if the child has a history of such clinical markers as invasive mycosis (72110.1), internal organ abscess (56.064), paraproctitis (150.159), pneumonia (10.545) and delayed physical development (16.138).

As for the syndrome of hyperimmunoglobulinemia E (hyper-IgE syndrome), it was determined that the manifestations of immune defects are most often characterized by abscesses of internal organs, splenomegaly, pustular skin diseases, onychomycosis. However, the risk factors for hyper-IgE syndrome are not so important, since there is

already a score scale for different variants of this disease, which also includes skeletal and dental disorders. Therefore, such a diagnosis can be detected from the age of 6-12 months.

For the first time, the numerical value of the influence of clinical markers on the suspicion of Wiskott-Aldrich syndrome has been determined. In this syndrome, thrombocytopenia gradually increases after birth, and the clinic of infectious syndrome in the study manifested itself after 3 years with a steady increase in severe manifestations. Such markers as thrombocytopenia (3.94 * 107), chronic diarrhoea (201.649), complications after BCG vaccination (105,259), lymphopenia (80.235), early deaths of close relatives (51.437), pneumonia (24.645), candidiases (13.284), splenomegaly (10.755) and detected bronchiectases (12.861) showed high risks of suspecting Wiskott-Aldrich syndrome.

Statistical analysis confirms the clinical course of Wiskott-Aldrich syndrome, one of the relatively long-known primary immunodeficiency syndromes. Thrombocytopenias are practically not found among other nosological subgroups of congenital immune pathology, which is why the risk factor for thrombocytopenia in this syndrome is so high (3.94 * 107). In the presence of such a clinical sign, Wiskott-Aldrich syndrome in the patient should be suspected primarily in relation to other subgroups of congenital immunodeficiencies.

Thus, the risk factors show the degree of influence on the probability of primary immunodeficiency, as well as allow differentiating various nosologies. This is of great practical importance for the early detection of rare diseases, as it helps to narrow and speed up the diagnostic search during the clinical management of a suspicious case and clarify the immunological diagnosis faster.

Many other markers had less influential (less than 10) numerical values of the risk factors for the suspicion of various primary immunodeficiencies. And for two more nosological subgroups, the risk factors of individual clinical markers were found to be so high (thymus aplasia with a factor of 6.45 * 1015 in Di George's syndrome and

microcephaly with a factor of 5.62 * 1067 in Nijmegen breakage syndrome), that they can be almost pathognomonically distinguished from other subgroups of primary immunodeficiencies.

For the first time, an online immunological test has been developed – a special information system which can be used by both treating physicians and parents of patients from any computer or smartphone with internet access (access mode: immunotest.pp.ua). The first trial version of the online immunological test containing empirical coefficients, has been further improved based on the risk factors calculated in the study and using the statistical Cox regression method. It allows to conduct an initial screening of a patient history for suspected congenital immunodeficiency by clinical markers, taking into account the age of the child. The obtained result includes a numerical value of the degree of risk of having an immunological diagnosis (how many times the chances of having a diagnosis are higher relative to the average population risks), it also includes a ranked list of nosological subgroups of primary immunodeficiencies, from more suspicious diseases to less suspicious ones. After such testing, if necessary, a recommendation is given to contact a regional paediatric immunologist for further stages of diagnosis of congenital immune pathology.

The effectiveness of the online immunological test for the suspicion of primary immunodeficiencies was 87.1%. Additionally, online testing of all the studied patients, repeated for the history of different ages, turned out to be effective for early diagnosis: 2-5 times more patients were detected in different months of age up to one year, and up to 1.7 times more patient of up to two years of age. At an older age, the online immunological test also showed about one and a half times better detection of patients than at the age of making real diagnoses for the same patients. However, the online immunological test is not offered as an alternative, but as a modern addition to the consultation of patients suspected by their doctors. At the same time, the result of the online immunological testing

can qualitatively influence the choice of further patient examination methods by a specialist doctor.

The conducted analysis of clinical markers of primary immunodeficiencies allowed us to create new prognostic models for early detection of patients with suspected rare paediatric pathology, which, in our opinion, will contribute to improving the effectiveness of the diagnosis of primary immunodeficiencies. It is the early diagnosis of these diseases that has a significant impact on the timely start of treatment and the prevention of undesirable consequences of the disease. This once again indicates the need to expand and supplement standard methods for screening primary immunodeficiencies in light of current capabilities.

Keywords: primary immunodeficiencies, clinical markers, suspicious case, prognosis, online, test, paediatric immunology.

LIST OF PUBLACATIONS OF THE APPLICANT

- Beglaryan SA, Chernyshova LI. Approaches to the development of clinical criteria for cases suspected of primary immunodeficiency. Sovremennaya Pediatriya. 2018;8(96):92-98.
    - DOI: 10.15574/SP.2018.96.92
- Beglaryan SA, Chernyshova LI, Volokha AP, Bondarenko AV, Stepanovskyy YS, Hilfanova AM, Lapii FI, Kryvets LI. Creating an online test to detect the suspicion of congenital immune errors in children. Modern Paediatrics Ukraine. 2020;8(112):12-17.
    - DOI: 10.15574/SP.2020.112.12
- Beglaryan S. Analysis of clinical manifestations of primary immunodeficiencies in children: prediction of suspected congenital immune pathology using an improved online test. Paediatrics Eastern Europe. 2021:2(9);233-243.
    - DOI: 10.34883/PI.2021.9.2.008
    - URL:https://www.SCOPUS.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85109196410&origin=resultslist&zone=contextBox

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ 2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА 8
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 19
ВСТУП 20
РОЗДІЛ І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 25
1.2. ІМУНОДЕФІЦИТИ АНТИТІЛОУТВОРЕННЯ 27
1.3. ДЕФЕКТИ ФАГОЦИТОЗУ 30
1.3.1. Нейтропенії 30
1.3.2. Порушення адгезії лейкоцитів 32
1.3.3. Хронічна гранульоматозна хвороба 33
1.3.4. Порушення хемотаксису нейтрофілів 34
1.3.5. Порушення функції макрофагів 35
1.4. КОМБІНОВАНІ ІМУНОДЕФІЦИТИ 35
1.5. ХВОРОБИ ІМУННОЇ ДИСРЕГУЛЯЦІЇ 38
1.5.1. Імунодефіцити з гіпопігментацією 38
1.5.2 Лімфопроліферативні синдроми 40
1.5.3. Імунодефіцити з поліендокринопатіями 41
1.6. ДЕФЕКТИ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ 43
1.7. ІМУНОДЕФІЦИТИ З СИНДРОМАЛЬНИМИ ОЗНАКАМИ 44
1.7.1. Синдром Ді-Джорджі 44
1.7.2. Синдром Ніймеген 45
1.7.3. Синдром Луї-Бар 47
1.7.4. Синдром Віскотта-Олдрича 48
1.7.5. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз 49
1.7.6. Гіпер-IgE-синдром 49
РОЗДІЛ ІІ. РОЗРОБКА КЛІНІЧНИХ КРИТЕРІЇВ ВИПАДКІВ, ПІДОЗРІЛИХ ЩОДО ПЕРВИННИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ У ДІТЕЙ 52
2.1. Матеріали дослідження 52

2.2. Можливі способи оцінки клінічних проявів ПІД 53
2.3. Розробка клінічних маркерів ПІД 61
РОЗДІЛ III. СТВОРЕННЯ ОНЛАЙН-ТЕСТУ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ У ДІТЕЙ ПІДОЗРИ НА ВРОДЖЕНІ ПОМИЛКИ ІМУНІТЕТУ 63
3.1. Розробка бета-версії імунологічного онлайн-тесту 63
3.2. Технічна реалізація імунологічного-онлайн-тесту 67
3.3. Оцінка частоти проходження імунологічного онлайн-тестування 74
РОЗДІЛ IV. АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ МАРКЕРІВ ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП 77
4.1. Вибір статистичних методів дослідження 77
4.2. Оцінка клінічних маркерів різних груп первинних імунодефіцитів відносно зміни віку дітей 78
4.2.1. Оцінка відносно віку ризиків клінічних маркерів дефіцитів антитілоутворення 81
4.2.2. Оцінка відносно віку ризиків клінічних маркерів дефектів фагоцитозу 87
4.2.3. Оцінка відносно віку ризиків клінічних маркерів комбінованих імунодефіцитів 93
4.2.4. Оцінка відносно віку ризиків клінічних маркерів хвороб імунної дисрегуляції 102
4.2.5. Оцінка відносно віку ризиків клінічних маркерів дефектів вродженого імунітету 107
4.2.6. Оцінка відносно віку ризиків клінічних маркерів гіпер-IgE-синдрому 110
4.2.7. Оцінка відносно віку ризиків клінічних маркерів синдрому Віскотта-Олдрича 113
4.2.8. Оцінка відносно віку ризиків клінічних маркерів синдромів Ніймеген та Ді-Джорджі 117
4.3. Практичне значення коефіцієнтів ризику клінічних маркерів 118
РОЗДІЛ V. ПОЕТАПНЕ ВИЯВЛЕННЯ ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ У РАННЬОМУ ВІЦІ З ВИКОРИСТАННЯМ УДОСКОНАЛЕНИХ ІНФОРМАЦІЙНИХ СИСТЕМ 123
5.1. Складові імунологічного онлайн-теста, що були удосконалені 123
5.2. Ефективність імунологічного онлайн-тесту відносно віку дітей 126

5.3. Чутливість та специфічність імунологічного онлайн-тесту 130
5.4. Поетапний скринінг пацієнта за клінічними даними щодо підозри на ПІД 131
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 133
ВИСНОВКИ 141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 142
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 143

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛПС – аутоімунний лімфопроліферативний синдром

БЦЖ – бачила Кальметта-Жерена

ЗВІД – загальний варіабельний імунодефіцит

ПІД – первинний імунодефіцит

ТГСК – трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин

ТКІД – тяжкий комбінований імунодефіцит

ХГХ – хронічна гранульоматозна хвороба

ХШСК – хронічний шкірно-слизовий кандидоз

IFN – інтерферон

Ig – імуноглобулін

IL – інтерлейкін

NK – натуральний кілер

ХЛПС – Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром

ВСТУП

Актуальність дослідження. Первинні імунодефіцити (ПІД) залишаються актуальною проблемою сучасної педіатрії. Це пов'язано з їх гетерогенністю та невисокою частотою окремих нозологій, але при цьому значним навантаженням як на пацієнта з ПІД та його родину, так і на систему охорони здоров'я [1,2].

Первинні імунодефіцити – це група хвороб, які обумовлені генетичними мутаціями, що проявляються порушеннями функцій різних ланок імунної системи. ПІД належать до орфанних, тобто рідкісних хвороб. На противагу вторинним (набутим) імунодефіцитам, ПІД також називають вродженими імунодефіцитами.

ПІД являються гетерогенними захворюваннями. Об'єднує їх лише два моменти. По-перше, вони є генетично обумовленими станами, тобто викликані мутаціями. По-друге – у результаті мутацій пацієнти мають клінічні прояви недостатності імунної системи.

У доступній літературі ґрунтовно висвітлено питання етіології, клініки та лабораторної діагностики ПІД у дітей [3,4,5,6].

Відомо, що проявами ПІД можуть бути дефіцити як однієї, так і кількох ланок імунного захисту. Розрізняють імунодефіцити, пов'язані з дефіцитом В-клітинної ланки, в тому числі з утворенням антитіл, з дефіцитом Т-клітинного захисту, з дефіцитом фагоцитозу, з дефіцитом системи комплемента, системи вродженого імунітету, хвороби імунної дисрегуляції, аутозапальні хвороби.

Серед клінічних ознак, що дозволяють запідозрити ПІД у пацієнта, найбільше вирізняється важкий інфекційний синдром, часто із хронізацією та рецидивами. Рідше виникають інші додаткові ускладнення, наприклад, аутоімунні процеси, аутозапальні процеси, малігнізація [7,8].

Однак особливості виявлення підозрілого випадку ПІД залишаються дискутабельними з наукової та практичної точок зору [9,10]. Мало робіт, які

присвячені виявленню пацієнтів з ПІД у різних вікових групах [11,12]. Між тим, при більшості нозологій ПІД клінічна симптоматика з віком прогресує, у такого пацієнта виникає кумулятивний набір численних клінічних проявів, часто важких та з ускладненнями [13,14].

У доступній літературі вказується на важливу роль клітинної і гуморальної ланок імунітету у формуванні перебігу та виходів багатьох проявів ПІД, на генетичні мутації, що власне призводять до захворювання [15]. Однак, незважаючи на інтенсивні дослідження ролі генетичних факторів та імунологічних механізмів, до цього часу не розроблені методи раннього виявлення підозрілих на ПІД випадків, які спираються на клінічний перебіг у дітей з урахуванням вікової динаміки.

Комплексний аналіз подібних досліджень, на наш погляд, може бути джерелом розробки нових шляхів прогнозування підозри на ПІД, що дозволить своєчасно діагностувати ці рідкісні захворювання, провести необхідні лікувальні заходи та в подальшому уникнути небажаних виходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика незалежно від науково-дослідної роботи кафедри.

Мета дослідження: удосконалення прогнозування підозри на первинний імунодефіцит у дітей на підставі вивчення клінічних проявів, особливостей перебігу захворювання у різних вікових групах дітей та з використанням інформаційних систем.

Завдання дослідження:

1. Встановити клінічні прояви первинних імунодефіцитів в залежності від нозологічної групи захворювання.
2. Розробити окремі клінічні маркери, характерні для різних первинних імунодефіцитів.

3. Розробити імунологічний онлайн-тест для виявлення підозрілих випадків первинного імунодефіциту.

4. Встановити ризики окремих клінічних маркерів та їх впливу на підозру щодо первинного імунодефіциту залежно від динаміки перебігу захворювання у різні періоди дитячого віку.

5. На основі результатів дослідження удосконалити імунологічний онлайн-тест для поетапного виявлення первинних імунодефіцитів у ранньому віці.

Об'єкт дослідження: первинний імунодефіцит у дітей.

Предмет дослідження: клінічні маркери ПІД.

Методи дослідження: загальноклінічні, аналітико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів

Виявлено клінічні особливості проявів різних нозологічних груп первинних імунодефіцитів залежно від віку дітей. Уточнено вік як перших проявів різних варіантів первинних імунодефіцитів, так і вікові піки наступних рецидивів.

Уперше визначені коефіцієнти впливу окремих клінічних маркерів на ризик підозри первинного імунодефіциту в дітей. Виявлено, що для одного і того ж вікового проміжку один клінічний маркер може мати різні ступені ризику щодо підозри на різні нозологічні групи первинних імунодефіцитів. При цьому при одних і тих самих первинних імунодефіцитів вказані ризики для деяких клінічних маркерів з віком змінюються, а для інших маркерів є відносно постійними.

На підставі отриманих даних вперше розроблений і впроваджений в роботу для практичного використання імунологічний онлайн-тест – інформаційна система в мережі інтернет, яка дозволяє прогнозувати ризик наявності первинного імунодефіциту в дитячому віці на основі даних анамнезу, введених в інформаційну систему користувачем. При цьому імунологічний онлайн-тест має високу чутливість (87,1%), а також адаптований для розуміння різними користувачами, якими можуть бути як лікуючі лікарі, так і батьки дитини.

Практичне значення одержаних результатів. Результати роботи розширюють діапазон знань практикуючого лікаря з клінічного перебігу ПІД, надають інструмент для виявлення підозри на ПІД у дітей. Його застосування з високим ступенем вірогідності дозволяє прогнозувати ПІД на ранніх етапах маніфестації патологічного процесу.

Інформаційна система постійно доступна у мережі інтернет (режим доступу: immunotest.pp.ua), а при залученні інформаційних кампаній, в тому числі в соціальних мережах, показує високу зацікавленість як медичної спільноти, так і дає можливість ознайомлення з проблематикою ПІД більш широкому колу користувачів.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто визначено напрямок наукового дослідження, самостійно сформульовано мету та завдання дослідження, проведено клінічні спостереження за пацієнтами. Здобувачем проведено статистичне опрацювання та структурно-функціональний аналіз отриманих даних, узагальнено результати дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці, впроваджено отримані результати на практиці. Здобувачем самостійно розроблено та удосконалено імунологічний онлайн-тест з використанням особливостей інформаційних систем, а саме мов програмування, серверних баз даних, та забезпечення доступу до інформаційної системи в мережі інтернет.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень оприлюднено на міжнародній науково-практичній конференції «First J Project Meeting in Armenia «Primary Immunodeficiency in Children» (Єреван, Вірменія, 2018 рік), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Питання імунології в педіатрії» (Київ, 2018 рік), всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» (Київ, 2019 рік),

міжнародній науково-практичній конференції «37th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases» (Любляна, Словенія, 2019 рік), науковому симпозіумі з міжнародною участю «Первинні імунодефіцити – шлях в доросле життя» в рамках Центрально-Східноєвропейської програми J-Project (Тернопіль, 2019 рік).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 3 наукові праці, з них 2 статті у фахових виданнях, рекомендованих Міністерством освіти і науки України, і 1 стаття в моноавторстві у виданні, що індексується у базі SCOPUS.

Структура та обсяг дисертації. Роботу викладено за загальноприйнятою формою на 154 сторінках машинописного тексту; вона складається з анотацій, вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Бібліографія складається з 111 джерел (кирилицею – 5, латиницею – 106). Робота містить 3 таблиці, 18 рисунків.

РОЗДІЛ І

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні уявлення про причини розвитку первинних імунодефіцитів у дітей

Первинні імунодефіцити (ПІД) – це група хвороб, які обумовлені генетичними мутаціями, що проявляються порушеннями функцій різних ланок імунної системи. ПІД належать до орфанних, тобто рідкісних хвороб.

Стани, які пізніше були ідентифіковані як прояви імунодефіциту, були описані ще в 20-х рр. XX ст. У 1922 р. Шульц описав дорослих пацієнтів з важкою нейтропенією та гангренозними нальотами глотки [16]. У 1926 р. – описані неврологічні прояви разом з атаксією та телеангіектазією, а в 1941 р. в роботах Луї-Бар це захворювання описане як нозологічна одиниця [17,18]. 1937 р. – Альфред Віскотт виділив у окремий синдром патологію новонароджених хлопчиків з двох родин, які мали вроджену тромбоцитопенію зі зменшенням розмірів тромбоцитів, а також повторні середні отити [19]. В 1954 р. американський педіатр Роберт Олдрич вивчав шість поколінь голландської сім’ї та відмітив кілька смертей чоловіків у ранньому віці від схожого захворювання.

Історія власне ПІД розпочинається з дефіцитів антитілоутворення, коли американський педіатр Оґден Брутон у 1952 р. відкрив захворювання з відсутністю гамма-глобулінової фракції у молодого хлопця [20]. Пізніше це захворювання отримало назву агамаглобулінемії Брутона (Btk, Х-зчеплена агамаглобулінемія).

Щороку науковці з усього світу виявляють все нові й нові нозологічні одиниці ПІД. Таким чином, кожне окреме захворювання, що належить до вроджених імунодефіцитів, є зазвичай вкрай рідкісним станом. Однак, з іншого боку, наразі відомо про 430 таких захворювань [21]. Для виявлення таких різноманітних захворювань потрібна обізнаність про існування цієї патології, щоб

за потреби вчасно направити пацієнта до дитячого лікаря-імунолога для подальшої серологічної, а за потреби і генетичної діагностики.

Існуючі способи класифікації ПІД засновані на розподілі клінічних або лабораторних проявів різних форми імунних порушень. Таким чином розрізняють імунодефіцити з порушенням вироблення антитіл, комбіновані імунодефіцити, дефекти фагоцитозу, імунодефіцити, пов'язані з певними імунними клітинами, дефекти системи комплементу, дефекти вродженого імунітету та інші.

Міжнародний союз імунологічних товариств (IUIS) з 2013 року (спільно з ВООЗ – з 2011 року) розробляє клінічну класифікацію ПІД. Наявна класифікація від 2019 року виділяє десять груп вродженої імунної патології [21]:

I. Комбіновані імунодефіцити з ураженнями клітинного та гуморального імунітету.

II. Комбіновані імунодефіцити з асоційованими або синдромальними ознаками.

III. Імунодефіцити з переважанням порушень антитілоутворення.

IV. Хвороби імунної дисрегуляції.

V. Вроджені дефекти фагоцитозу.

VI. Дефекти вродженого імунітету.

VII. Аутозапальні захворювання.

VIII. Імунодефіцити системи комплемента.

IX. Недостатність кісткового мозку.

X. Фенокопії ПІД.

Остання група містить стани, які клінічно проявляються як імунодефіцити, мають такий же фенотип, однак генетичну причину їх не виявлено. Така причина може бути виявлена з розвитком досліджень в галузі дитячої імунології, тоді нововиявлена хвороба буде перенесена із групи фенокопій в одну із уточнених

вищевказаних груп. Розглянемо основні клінічні прояви різних нозологічних синдромів ПІД.

1.2. ІМУНОДЕФІЦИТИ АНТИТІЛОУТВОРЕННЯ

Первинні дефіцити антитілоутворення трапляються найчастіше серед випадків вродженої імунної патології [22,23]. Близько половини пацієнтів з ПІД мають саме дефіцит антитілоутворення. Цей тип імунодефіцитів проявляється нестачею вироблення антитіл у відповідь на контакт із антигенами. Серед дефіцитів антитілоутворення є як варіанти із важчими проявами, наприклад, повною відсутністю В-клітин та всіх імуноглобулінів, так і варіанти із частковими порушеннями вироблення окремих типів імуноглобулінів.

Крім рецидивних важких інфекцій, пацієнти із дефіцитами продукції антитіл, можуть бути схильними і до аутоімунних чи онкологічних хвороб. Деякі селективні дефіцити антитілоутворення можуть вперше проявлятися і в старшому, навіть дорослому віці. Проте саме важкі бактеріальні інфекції є важливим клінічним маркером імунної патології цих пацієнтів із маніфестацією у ранньому дитячому віці.

У пацієнтів з виявленими дефіцитами антитілоутворення часто є сімейний анамнез із подібними станами серед близьких родичів, можливі випадки смерті у ранньому віці в кількох поколіннях від інфекційних або онкологічних захворювань.

Первинні дефіцити антитілоутворення найчастіше маніфестують із бактеріальних інфекцій респіраторних органів, органів травного тракту. Повторні пневмонії у цих пацієнтів часто призводять до бронхоектазів. Можливий розвиток інвазивних інфекцій, у тому числі менінгіту, остеомієліту, сепсису, а також синдрому мальабсорбції з інфікуванням кишківника. Пацієнти з важкою Х-зчепленою гіпогамаглобулінемією додатково можуть мати прояви рецидивних

грибкових інфекцій, ускладнених ентеровірусних енцефаломієлітів, а також реактивних кардитів, артритів, гепатитів. Можна часто виявити гнійничкові ураження шкіри, абсцеси, повторні гнійні кон'юнктивіти.

При загальному варіабельному імунодефіциті та гіпер-IgM-синдромі можлива гіперплазія лімфатичних вузлів, спленомегалія. А у хворих на Х-зчеплену агамаглобулінемію реєструється гіпоплазія або повна відсутність лімфоїдної тканини, тобто не пропальповуються регіонарні лімфатичні вузли, відсутні мигдалики.

Х-зчеплена агамаглобулінемія – захворювання з проявами повної відсутністю антитіл [24]. Наприкінці XX століття був виявлений генетичний дефект – мутація в гені Btk (тирозинкіназа Брутона), що відповідає за білки, необхідні для дозрівання В-клітин. У периферичну кров потрапляє менше одного відсотка В-клітин. При цьому клітинний імунітет при хворобі Брутона не зазнає особливих уражень.

Інші дефіцити IgG мають аутосомно-рецесивний тип успадкування, трапляються рідше, ніж Х-зчеплений тип, і зазвичай теж пов'язані з мутаціями генів, відповідальних за перетворення пре-В-клітин в про-В-клітини, а останніх – в В-лімфоцити. Клінічно такі імунодефіцити не відрізняються, єдина різниця в тому, що аутосомно-рецесивні агамаглобулінемії можуть проявлятися і в дівчат.

Майже чверть випадків захворювань із порушенням антитілоутворення паралельно асоційовані з нейтропенією, що посилює вплив на розвиток бактріальної інфекції.

Загальний варіабельний імунодефіцит (ЗВІД) – це група різноманітних гіпогамаглобулінемій з нормальною або зниженою кількістю В-лімфоцитів [25,26]. При ЗВІД зазвичай знижені лише деякі специфічні антитіла. Тип успадкування більшості випадків ЗВІД аутосомно-домінантний, може проявлятися в обох статей.

Деякі види ЗВІД можуть маніфестувати не лише у ранньому дитячому віці, але й у досить дорослому віці, як у 20, так і в 40-50 років, шо нехарактерно як для інших дефіцитів антитілоутворення, так і майже всіх інших ПІД.

Ще одним поширеним дефіцитом антитілоутворення є синдром гіперімуноглобулінемії М (гіпер-IgM-синдром), що пов'язаний із дефіцитом або CD40L, або дефіцитом CD40 [27]. Мутація, що призводять до ураження CD40, є аутосомно-домінантним варіантом гіпер-IgM-синдрому, може бути в обох статей. Проте Х-зчеплений варіант, що пов'язаний із CD40L, є більш поширеним у популяції і трапляється у хлопчиків. Порушення циклу взаємодії молекул CD40L та CD40 призводить до того, що в пацієнта не відбувається переключення плазмоцитів на синтез з IgM на IgG. Тому, хоча захворювання і називається гіпер-IgM-синдромом, клінічні прояви виникають через недостатність IgG.

Можливі імунні порушенні із селективним дефіцитом субкласів IgG [28,29]. За вироблення окремих чотирьох субкласів IgG у людини відповідає ген у розташуванні 14q32 в 14-й хромосомі. Мутаціях у регіонах, відповідних за ланцюги Cγ1, Cγ2, Cγ3, Cγ4 відповідно проявляються дефіцитами IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. При селективному дефіциті IgG2 є високі ризики щодо захворювань, спричинених бактеріями з полісахаридною оболонкою.

Відносно безпечними для дитини у клінічному ракурсі можуть бути такі дефіцити антитілоутворення, як транзиторна гіпогамаглобулінемія, а також селективний дефіцит IgA. Транзиторна гіпогамаглобулінемія [30] проявляється затримкою вироблення своїх імуноглобулінів у дитини після катаболізму материнських імуноглобулінів. Діагноз транзиторної гіпогамаглобулінемії може встановлюватися у віці понад 6 місяців при зменшенні IgG на два стантартні відхилення від норми за віком, при цьому повинні бути виключені усі інші первинні дефіцити антитілоутворення. В одних пацієнтів специфічна симптоматика

транзиторної гіпогамаглобулінемії може бути відсутньою, а в інших – можуть проявлятися рецидивні бактеріальні інфекції після піврічного віку.

Селективний дефіцит IgA – це найпоширеніший первинний імунодефіцит із частотою один випадок на 400-700 населення [31]. Пацієнти із селективним дефіцитом IgA можуть мати вищу схильність до рецидивів поширених інфекцій, до алергічних процесів, до аутоімунних та онкологічних процесів. Проте більшість випадків безсимптомна, через що IgA-дефіцит називають також мінорним ПІД.

Клінічні особливості в ранньому віці при дефіцитах антитліоутворення подібна: це порушення кількості або функції В-клітин, антитіл класів IgG, IgM, IgA та розвиток супутніх проявів. Основні клінічні прояви інфекційного синдрому пов’язані першочергово з дефіцитами антитіл IgG. У віці близько півроку материнські антитіла IgG в організмі дитини розпадаються. Тому в анамнезі дитини з такими ПІД у віці до одного року починають переважати бактеріальні інфекції. Найчастіші це пневмонії, рецидивні гнійні отити та стоматити, також можуть рано проявлятися інвазивні діареї, менінгіт, сепсис [32].

1.3. ДЕФЕКТИ ФАГОЦИТОЗУ

До первинних імунодефіцитів із порушенням ланок фагоцитозу відносяться захворювання, які проявляються або зниженням кількості нейтрофілів, або зниженням функції нейтрофілів, або порушенням обох цих факторів.

1.3.1. Нейтропенії

Нейтропенія виникає при дефектах процесів утворення в кістковому мозку паличкоядерних, сегментоядерних нейтрофілів чи їх попередників. Такі нейтропенії, викликані вродженими дефектами дозрівання мієлоїдних клітин

кісткового мозку, називаються первинними нейтропеніями. Їх потрібно диференціювати із вторинними нейтропеніями, викликаними зовнішніми причинами [33]. Ступені тяжкості нейтропеній за абсолютними показниками: легка нейтропенія (1.5–1.0 Гіга/л), середньоважка нейтропенія (1.0-0.5 Гіга/л), важка нейтропенія (менше 0.5 Гіга/л).

Тяжка вроджена нейтропенія (синдром Костмана) виявляється у популяції з частотою 1-2 випадки на 10 мільйонів. Синдром Костмана проявляється вже з перших місяців життя: омфаліт, лімфаденіт, стоматит, флегмона, пневмонія, менінгіт, перитоніт, сепсис, а в подальшому абсцеси, хронічна діарея [34]. Половина дітей має симптоматику вже у період новонародженості, і майже всі – вже до 6-місячного віку. У 20-50% хворих спостерігається також спленомегалія. У частини пацієнтів також описані епілепсія та затримка психомоторного розвитку.

Циклічна нейтропенія – первинний імунодефіцит із циклічним зниженням рівня нейтрофілів [35]. Такий цикл складає близько 21 дня (від 14 до 36 днів), при цьому протягом 3-10 днів спостерігається важка нейтропенія менше 200 клітин у мікролітрі периферичної крові. Встановлення діагнозу циклічної нейтропенії вимагає оцінки рівня гранулоцитів у загальному аналізі крові два рази на тиждень протягом 1,5-2 місяців.

Маніфестація проявів циклічної нейтропенії відбувається до 10-річного віку. Характерна рецидивна циклічна лихоманка із виразкуванням слизових оболонок ротової порожнини (ясен, ротоглотки), супутньою лімфаденопатією. Через рецидивні гінгівіти можлива рання втрата постійних зубів, периапікальні абсцеси, інколи розвиваються важкі бактеріальні інфекції. В періоди зниження рівня нейтрофілів у пацієнтів може погіршуватися загальне самопочуття. Зазвичай циклічна нейтропенія має доброякісний перебіг, прояви можуть з віком мати легшими, однак кожний десятий пацієнт із цим ПІД помирає від пневмонії, перитоніту, флегмони чи гангрени.

Синдром Швахмана-Даймонда – захворювання з проявами недостатності екзокринної функції підшлункової залози, метафізарною хондродистрофією та панцитопенією [36]. Недостатність функції підшлункової залози викликає важкі харчові порушення, синдром мальабсорбції, спостерігається затримка фізичного розвитку. При синдромі Швахмана-Даймонда описані аномальні вади скелета: метафізарна дисплазія, карликовість, остеопенія.

Нейтропенія у пацієнтів із синдромом Швахмана-Даймонда асоційована з тромбоцитопенією (менше 150 Гіга/л) та анемією, а інколи також з CD34 та NK-клітинами, Т- і В-лімфоцитами, зниженням сироваткових гамаглобулінів. Ці зміни проявляються рецидивними інфекціями: пневмонії, гнійні отити та синусити, сепсис, остеомієліти та інші важкі інфекції. У кожному десятому випадку синдрому Швахмана-Даймонда на фоні панцитопенії описані мієлодиспластичний синдром і гострий мієлоїдний лейкоз.

1.3.2. Порушення адгезії лейкоцитів

Для того, щоб нейтрофіли могли виконувати свої функції при зустрічі з патогенною клітиною мікроорганізму, нейтрофілам потрібно мати змогу до рухів, прикріплення та взаємодії з клітинами судинної стінки, інших органів, а також з іншими імунними клітинами і з власне бактеріями. Найбільшу роль у цих процесах відіграють селектини та інтегрини – адгезивні молекули.

Залежно від генетичної причини розрізняють окремі нозології дефіцитів адгезії лейкоцитів (LAD): LAD-1, LAD-2, LAD-3, LAD-Rac2.

Важкі варіанти маніфестують бактеріальними інфекціями у найбільш ранньому віці (затримка відпадіння пуповинного залишку до 3-4-тижневого віку, омфаліт), збільшення лейкоцитів до 15 Гіга/л навіть без активних інфекцій, подальші гінгівіти, втрата зубів, гнійні інфекції органів дихання, шлунково-

кишкового тракту та шкіри. Інфекції викликають некрози, характерними є виразкування, але гною при цьому немає, погане загоєння ран, рубцювання у вигляді пергаментного паперу. Важкий інфекційний синдром із рецидивними пневмоніями, менінгітами, сепсисом нерідко викликає смерті у дітей до 5-річного віку. Середньоважкі варіанти маніфестують інфекційним синдромом пізніше та легше, тривалість життя довша. Крім характерних золотистого стафілокока та грамнегативних бацил у пацієнтів з LAD нерідко проявляються і грибкові інфекції.

1.3.3. Хронічна гранульоматозна хвороба

Хронічна гранульоматозна хвороба (ХГХ) – вроджений імунодефіцит, що виникає внаслідок порушення нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-Н-оксидази (НАДФ-Н-оксидази) і супроводжується схильністю до утворення гранульом [37,38]. Генетичні дефекти, що призводять до ХГХ, описані у чотирьох різних генах: CYBB – більш поширений Х-зчеплений варіант, а також три соматичні гени CYBA, NCF1 і NCF2. Кожний із цих генів експресує свої білки, що є чотирма цитозольними компонентами процесу так званого кисневого вибуху, що запускається активною формою ензиму НАДФ-Н-оксидази. При порушенні ензимів, відповідних за утворення активних форм кисню, страждає лізисна функція нейтрофілів. Натомість функціонально нездатні нейтрофіли утворюють гранульоми.

Для ХГХ характерні рецидиви важких бактеріальних і грибкових інфекцій. Основні збудники – каталазопозитивні: Staphylococcus aureus, Serratia marcescens, Pseudomonas sepacia, також бактерії роду Nocardia, грибки Aspergillus.

Маніфестація Х-зчепленого варіанту ХГХ відбувається на першому році життя. Інші варіанти ХГХ можуть проявлятися у різному віці, як у ранньому дитячому, так і навіть в дорослому віці. Для пацієнтів із ХГХ характерне пізнє

встановлення імунологічного діагнозу, оскільки важкість симптоматики може поступово наростати в часі.

Характерні ранні пневмонії, гнійничкові захворювання шкіри, лімфаденопатії. З часом можуть розвиватися флегмони, осумковані бронхопневмонії, емпієма плеври, асбцеси перианальної ділянки, абсцеси печінки, остеомієліти. Рецидивні пневмонії при ХГХ частіше мають стафілококову етіологію, що зазвичай нехарактерно для інших пневмоній. Можлива аспергільозна пневмонія, фатальними для пацієнтів з ХГХ є ускладнення аспергільозів із ураженням грибковою інфекцією хребта, головного мозку.

Післяопераційні рани, враховуючи потенційну необхідність частих хірургічних втручань у пацієнтів з ХГХ, зазвичай загоюються довго і погано – за допомогою вторинного натягу з грануляціями та утворенням рубців.

У жінок-носіїв Х-зчепленого варіанту ХГХ буває з мозаїчним характером. При мозаїчному ХГХ прояви можуть бути малосимптомними.

1.3.4. Порушення хемотаксису нейтрофілів

Дефіцит полімеризації β-актину та дефіцит специфічних гранул – імунодефіцити із порушенням хемотаксису нейтрофілів, що клінічно проявляються поганим загоєнням ран, повторними пневмоніями, бактеріальними та грибковими інфекціями без утворення гною, подібно до LAD [39,40]. При дефіциті β-актину інфекції такоє асоціюються із затримкою психомоторного розвитку, кератокон’юнктивітами та фоточутливістю.

Синдром Папійона-Лефевра та локалізований ювенільний періодонтит – імунодефіцити, при яких порушення хемотаксичної функції нейтрофілів проявляється випадінням зубів внаслідок агресивного гінгівіту і періодонтиту

[41,42]. При синдромі Папійон-Лефевра також уражається шкіра (гіперкератоз ліктів і колін, долонь і підошов).

1.3.5. Порушення функції макрофагів

Макрофаги відіграють дуже важливу роль в імунному захисті проти різних збудників. Опірність до мікобактерій – це одна із функцій макрофагів.

Спадкова схильність до мікобактеріальних інфекцій – імунодефіцити, викликаний дефіцитом шляху активації IFN-γ/IL-12 [43]. При цій групі захворювань пацієнти схильні до туберкульозних і нетуберкульозних мікобактеріальних інфекцій. Клінічно це дисеміновані інфекції з лихоманкою і кахексією, розвитком пневмоній, лімфаденітів та лімфаденопатій, ураженнями шкіри, утворенням нориць, гепатоспленомегалією, також бувають остеомієліти. Розвиток інфекційних проявів можливий і після введення БЦЖ.

Сальмонельозна інфекція також є внутрішньоклітинним мікроорганізмом, проти якої макрофагові необхідна активація IFN-γ. Тому в пацієнтів із спадковою схильністю до мікобактеріальних інфекцій часто проявляються рецидивні сальмонельози, частина пацієнтів має персистуючий варіант сальмонельозної інфекції. При порушенні IFN-γR1 також описані важкі випадки вірусних інфекцій, викликаних герпесвірусами, парагрипом, респіраторно-синцитіальним вірусом.

1.4. КОМБІНОВАНІ ІМУНОДЕФІЦИТИ

Комбіновані імунодефіцити є групою різноманітних ПІД, спричинених порушеннями функції Т-клітинних і В-клітинних лімфоцитів. При цьому можуть бути поєднання таких дисфункцій із зниженням рівня антитіл, нейтрофілів та інші

патології. Генетичні мутації, що спричиняють комбіновані імунодефіцити мають гетерогенну природу.

Тяжкі комбіновані імунодефіцити (ТКІД) проявляються вкрай важким дефіцитом як Т-лімфоцитів, так і В-лімфоцитів, а інколи і NK-клітин [44,45,46]. При своїй генетичній гетерогенності ТКІД мають схожі фенотипові прояви. Зазвичай рання клініка проявляється в пацієнтів уже до 3-місячного віку: важкі діареї з синдромом мальабсорбції, інфекції шкіри, респіраторні інфекції, отити, гепатити, септичний стан. Зазвичай вже до віку 6 місяців стан дітей із ТКІД вкрай важкий, виникають рецидиви інфекційного процесу із хронізацією, процес часто ускладнюється генералізованим перебігом, рано формуються бронхоектази.

При ТКІД діти чутливі до практично усіх збудників не лише бактеріальної і грибкової, але й вірусної та протозойної природи.

Процес інфекційного запалення при ТКІД може розвиватися нетипово – із слабовираженими показниками гострої фази, слабким формуванням місцевого запалення, а потім розвитком генералізації процесу. Діти з ТКІД зазвичай мають відставання у розвитку, оскільки їх організм постійно витрачає ресурси на боротьбу з мікроорганізмами. Хронічна діарея з супутньою мальабсорбцією також не сприяє адекватному фізичному розвитку.

При ТКІД характерна хронічна ринорея із гнійно-слизовими виділеннями. При огляді зовнішнього вуха можна зафіксувати рубці барабанної перетинки через повторні випадки хронічного середнього отиту з отореєю. Характерним клінічним маркером для важкого перебігу комбінованого імунодефіциту є орофарингеальний кандидоз – білі нашарування на слизовій ротоглотки, що важко піддаються навіть механічному видаленню. Внаслідок змішаної бактеріальної та грибкової флори слизова ротоглотки може з часом набути вигляду бруківки. Також страждає шкіра – грибки Candida призводять до пелюшкового дерматиту із хронічним мокнуттям у пахвинній області.

Крім вкрай раннього інфекційного синдрому, клінічними маркерами для ТКІД зазвичай є смерті близьких родичів пацієнта у ранньому віці, близькоспоріднені шлюби в сім'ї.

Можливі додаткові прояви для окремих нозологій ТКІД. Наприклад, при синдромі Оменна [47] є порушення атигенрозпізнавальних рецепторів TCR, розташованих на Т-лімфоцитах. Це призводить до реактивності Т-лімфоцитів з характерною для синдрому Оменна клінічною картиною: ексфоліативна еритродермія або атопічний дерматит, гіперплазією лімфоїдної тканини, гепатоспленомегалією, також спостерігається підвищене число еозинофілів крові.

У хворих з мутаціями генів RAG1/RAG2 [48] та Artemis [49] підвищена чутливість до іонізуючого випромінювання. Для частини пацієнтів з дефіцитом аденозиндезамінази (ADA) характерні аномалії розвитку кісткової системи, а саме чашоподібні вигини між ребрами. Дефіцит пуриннуклеозидфосфорилази (PNP) проявляється патологією центральної нервової системи. При дефіциті CD3 і MHC II класу розвиваються аутоімунні нейтропенії та гемолітична анемія.

ТКІД може вважатися імовірним у дитини віком до двох років за наступними критеріями Європейської спілки імунодефіцитів (ESID) [50]:

1) приживлення трансплацентарних материнських Т-лімфоцитів у циркуляторному руслі дитини;

2) CD3+ клітини до 20%, лімфопенія 3000 клітин у мікролітрі або менше, проліферативна відповідь на мітогени до 10% порівняно з контролем.

За цими ж критеріями ТКІД вважається вірогідним, якщо разом із вищевказаними ознаками зафіксована одна або декілька із наступних змін: мутація загального γ-ланцюга цитокінових рецепторів, мутація JAK3, мутація RAG1/RAG2, мутація IL-7Rα, мутації в обох кодуючих ADA алелях або активність ADA в еритроцитах до 2% порівняно з контролем.

Визначення генетичного варіанту ТКІД дозволяє запланувати заходи із радикальної терапії, а саме провести ТГСК із повною реконституцією імунної системи дитини.

1.5. ХВОРОБИ ІМУННОЇ ДИСРЕГУЛЯЦІЇ

1.5.1. Імунодефіцити з гіпопігментацією

Імунодефіцити з гіпопігментацією – це ПІД з мутаціями генів, що регулюють формування, перенесення та вивільнення секреторних лізосом. До таких вроджених імунодефіцитів відносять синдром Грісчеллі II типу, синдром Германського-Пудлака II типу, дефіцит p14 та синдром Чедіака-Гіґаші.

Секреторні лізосоми – клітинні органели, задіяні в процесах транспорту та екзоцитозу внутрішньоклітинних білків. Секреторні лізосоми функціонують в гранулоцитах, мастоцитах, Т-лімфоцитах, NK-клітинах, тромбоцитах, нейтронах, меланоцитах. У функціонуванні секреторних лізосом беруть участь чимало білків, дефекти яких спричиняють різні клінічні порушення із проявами гематологічної, імунологічної, неврологічної, дерматологічної патології.

Синдром Грісчеллі II типу виникає при мутаціях у гені RAB27A, внаслідок чого порушується лізис клітин-мішеней [51].

Маніфестація синдрому Грісчеллі II типу відбувається з перших місяців життя дитини. У новонароджених можуть бути неспецифічні гепатоспленомегалія та петехії, але специфічним клінічним маркером зазвичай є сріблясто-сіре волосся.

Прискорена фаза синдрому Грісчеллі II типу характеризується розвитком вірусних інфекцій (Епштейна-Барр вірус, вірус герпесу VI типу, гепатит А) та бактеріальних інфекцій у ранньому віці. Прискорена фаза схожа за перебігом до Х-зчепленого лімфопроліферативного, гемофагоцитарного синдромів.

У багатьох пацієнтів розвивається неврологічна симптоматика, що може бути початком гемофагоцитарного синдрома. Відмічаються атаксія, гіперрефлексія, судоми, регрес набутих навичок, підвищення внутрішньочерепного тиску із блюванням та порушеннями свідомості.

Синдром Германського-Пудлака II типу розвивається внаслідок мутації гена AP3B1 [52,53]. При цьому порушується транспорт лізосом до міжклітинного синапсу, крім цього знижується вміст перфорину, спостерігається відкладання у лізосоми специфічної речовини (цероїду) в клітинах ретикулоендотеліальної системи, макрофагах легень, клітинах кісткового мозку, нирок, кишківника, що викликає рестриктивне ураження легень, нефрити, гранульоматозні коліти. При синдромі Германського-Пудлака II типу також розвивається альбінізм, гіпопігментація очей викликає ністагм, страбізм, фотофобію. У пацієнтів підвищена кровоточивість, коліти проявляються хронічною діареєю, нейтропенія проявляється схильністю до рецидивних бактеріальних інфекцій. У ранньому дитячому віці може розвинутися також гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз.

Дефіцит білка p14 виникає при мутації в гені MAPBPIP, що призводить до порушення утворення та функціонування меланосом, В-клітин, Т-цитотоксичних клітин, нейтрофілів [54]. При дефіциті p14 розвиваються низькорослість та дисморфізм обличчя, альбінізм, нейтропенія, рецидиви бронхолегеневих інфекцій.

Синдром Чедіака-Гіґаші спричинений мутаціями гена LYST, що проявляється зміною розмірів та функції лізосом [55]. В гранулоцитах, Т-лімфоцитах та NK-клітинах хворих на синдром Чедіака-Гіґаші знаходять гігантські гранули, що призводить до ураження меланоцитів, тромбоцитів, нейронів.

Симптоматика синдрома Чедіака-Гіґаші неоднорідна. Гіпопігментація може бути різного ступеня, від легких порушень до альбінізму з повною гіпопігментацією. Неврологічна симптоматика включає атаксію, кульгавість, периферичну нейропатію, парестезії, судоми та затримку психомоторного

розвитку. Рецидивні інфекції також варіабельні – від гнійничкових захворювань шкіри до глибоких виразок, абсцесів, що довго загоюються з рубцюванням. Проявами раннього віку зазвичай є афтозний стоматит, гінгівіт та періодонтит, поширена піодермія, рецидивні гнійні респіраторні інфекції та пневмонії. У подальшому розвиваються гепатоспленомегалія та лімфаденопатія, лейкопенія та тромбоцитопенія, геморагічний синдром.

1.5.2 Лімфопроліферативні синдроми

Аутоімунний лімфопроліферативний синдром (АЛПС, синдром Канале-Сміта) – імунодефіцит з дефектом апоптозу, підвищенням у крові Т-лімфоцитів з фенотипом CD3+TCRαβ+CD4-CD8-, незлоякісною лімфопроліферацією, аутоімунними змінами [56,57,58].

Клінічні прояви АЛПС гетерогенні, розвиваються в проміжку 1-15 років, частіше всього у 2-3-річному віці. Лімфопроліферація більш виражена у ранньому дитячому віці, а в підлітковому чи дорослому віці може інколи зменшуватися, зникати. Серед аутоімунних цитопеній найчастіше комбінуються прояви гемолітичної анемії з тромбоцитопенією. У ранньому віці аутоімунна цитопенія може маніфестувати раніше, ніж лімфопроліферація. Гіперспленізм при спленомегалії може також призвести до цитопенії, що важко відрізнити від аутоімунного процесу. Можливі інші аутоімунні симптоми: увеїт, виразковий стоматит, кропив’янка, екзема, синдром Гієна-Барре, тиреоїдит, гепатит, гломерулонефрит. Зазвичай ступінь аутоімунних проявів зростає з віком, на фоні зменшення лімфопроліферації.

Залежно від генетичної мутації розрізняють АЛПС різних типів (Ia, Ib, II та III). Для АЛПС Ia типу є певний ризик онкологічного процесу, найчастіше це ризик розвитку В-клітинних лімфом.

Розвиток важких інфекцій нехарактерний для АЛПС. Рецидиви бактеріального інфекційного синдрому спостерігаються лише при аутоімунній нейтропенії.

Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром (ХЛПС, синдром Дункана) – це ПІД із патологічною чутливістю до Епштейна-Барр віруса, фульмінантним перебігом інфекційного мононуклеозу, гіпогамаглобулінемією та схильністю до розвитку лімфом [59 , 60 , 61]. Патологічний стан розвивається лише після інфікування Епштейна-Барр вірусом, до цього пацієнти є здоровими.

Синдроми сімейного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (СГЛ) – група вроджених захворювань з розвитком неконтрольованої проліферації активованих лімфоцитів і гістіоцитів, а також гіперпродукцією прозапальних цитокінів [62]. Маніфестація СГЛ майже завжди відбувається на першому році життя, зазвичай в перші 6 місяців. Часто СГЛ починається з лихоманки, блювання, інтоксикаційного синдрому, втрати маси тіла. У третини хворих в ранньому віці прогресує лімфаденопатія з гепатоспленомегалією. Розвиваються набряки та жовтяниця, геморагічні висипання та кровоточивість. Можливі гіпотонія або гіпертонія, судоми, порушення свідомості. Неврологічна симптоматика може зрідка бути першим проявом СГЛ, проте частіше розвивається при подальшому перебігу захворювання. Симптоматика СГЛ завжди прогресує або рецидивує.

1.5.3. Імунодефіцити з поліендокринопатіями

Аутоімунна поліендокринопатія з кандидозом та ектодермальною дистрофією (APECED) або аутоімунний поліендокринний синдром I типу – це ПІД, для якого характерні поліорганні аутоімунні ураження, хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок, гіпопаратиреоз, недостатність кіркової речовини наднирників [63]. Маніфестацією APECED зазвичай являється рефрактерний до

терапії рецидивуючий кандидоз шкіри й слизових оболонок, що розвивається до віку 6 місяців. В подальшому кандидоз розповсюджується на кінцівки, нігті, волосисту частину голови, описані більш рідкісні випадки кандидозного езофагіту.

Ендокринопатія при APECED розвивається у дітей в дошкільному віці, причому в дівчат частіше, ніж у хлопців. Здебільшого уражаються прищитоподібні залози з розвитком гіпопаратиреозу. Також розвивається недостатність надниркових залоз (хвороба Аддісона). Інші ендокринні порушення асоційовані з цукровим діабетом, гіпотиреозом, недостатністю яєчників, дефіцитом гормону росту. Часто ендокринопатії комбіновані.

Х-зчеплений синдром імунної дисрегуляції, поліендокринопатії та ентеропатії (IPEX) – ще один ПІД з групи порушень імунної регуляції та має в своїй назві характерний фенотип захворювання [64,65].

Водяниста діарея, інколи з домішками крові та слизу, викликає важку мальабсорбцію, значну втрату маси тіла, поєднується з атрофією ворсинок та інфільтрацією лімфоцитами слизової оболонки тонкого кишківника, а також із харчовою алергією. На першому році життя у переважної більшості хворих виникає інсулінозалежний цукровий діабет I типу. Також часто уражається щитоподібна залоза, розвивається гіпер- та гіпотиреоїдизм. Аутоімунні процеси при IPEX проявляються гемолітичною анемією, тромбоцитопенією, нейтропенією, гломерулонефритом, інстерстиційним нефритом, екземою, псоріазом, еритродермією, ексфоліативним дерматитом.

Імунодефіцит при IPEX асоційований з ентеропатією, дерматитом і нейтропенією. Виникають важкі інфекційні процеси: сепсис, пневмонії, менінгіти, остеомієліти. Основними збудниками інфекційного синдрому є стафілококи, ентерококи, цитомегаловірус, кандиди. Основні причини смерті при розвитку синдрому IPEX – це кровотечі, діарея, сепсис, ускладнення цукрового діабету.

1.6. ДЕФЕКТИ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ

Ангідротична ектодермальна дисплазія з імунодефіцитом (EDA-ID) – вроджений імунодефіцит, який характеризується симтомокомплексом ангідротичної ектодермальної дисплазії, а саме повною відсутністю потових залоз, аномальним прорізуванням зубів та рідким кучерявим волоссям, поєднаним з імунодефіцитними проявами порушеної продукції специфічних антитіл, низьким рівнем IgG, інколи підвищенням IgM у сироватці крові [66].

Синдром WHIM названий так за аббревіатурою клінічної симптоматики – “warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis” (бородавки, гіпогамаглобулінемія, інфекції, мієлокахексія) [67]. Клінічна симптоматика починає проявлятися у ранньому дитячому віці з пневмоній, гнійних синуситів, отитів і тонзилітів, що рецидивують. В подальшому можуть розвиватися флегмони та абсцеси, періодонтити, бронхоектази, а в підлітковому віці – значні папіломавірусні бородавки на руках.

Надзвичайно високою схильністю до папіломавірусного інфікування шкіри, причому всього тіла, проявляється ще один рідкісний ПІД – бородавчаста епідермодисплазія, або веруциформна епідермодисплазія (EV) [68].

Дефіцит протеїнів TLR3 та UNC-93B проявляється герпетичним енцефалітом [69,70]. Схильності до інших інфекцій, вірусних чи бактеріальних, при цьому ПІД немає. До розвитку герпетичного енцефаліту ці пацієнти здорові.

Дефіцит IRAK-4 – дефіцит кінази, асоційованої з рецептором IL-1, являється аутосомно-рецесивним імунодефіцитом з порушенням внутрішньоклітинного сигнального каскаду від toll-подібних рецепторів (TLR) [71]. Маніфестують прояви у ранньому віці, можлива затримка відпадіння пуповинного залишку. Клінічний перебіг пневмонії, менінгіту, сепсису, септичного артриту, остеомієліту є вкрай важким, нерідко фатальним. При цьому розвиток запального процесу зазвичай

відсутній, в тому числі не проявляється висока лихоманка, не змінені лабораторні показники запалення, можлива транзиторна нейтропенія та гіпогамаглобулінемія.

1.7. ІМУНОДЕФІЦИТИ З СИНДРОМАЛЬНИМИ ОЗНАКАМИ

1.7.1. Синдром Ді-Джорджі

Синдром Ді-Джорджі (синдром Ді-Джорджа, синдром Ді-Ґеорґа, фенотип CATCH 22) отримав назву за прізвищем автора, який вперше у 1965 році описав патологію із гіпоплазією тимуса, гіпопаратиреоїдизмом та рецидивними інфекціями. Причиною виникнення аномалії Ді-Джорджі є делеція довгого плеча 22-ї хромосоми, що виникає під під час мейозу [72,73].

У понад половини хворих на синдром Ді-Джорджі наявні вроджені вади серця. Паралельно можуть бути наявні розщілина м’якого піднебіння, звуження слухових труб і носових ходів. Протягом перших двох місяців життя наявний гіпотонус м’язів всього тіла. Через скелетні вади обличчя страждає функція смоктання у періоді новонародженості. Гіпопаратиреоз та гіпокальціємія наявні у більшості хворих з CATCH 22. У кожного п’ятого пацієнта прояви гіпокальціємії маніфестують до 3-місячного віку, половина дітей в 1 рік вимагають призначення препаратів кальцію. Без компенсації рівня кальцію в крові порушується йонний гомеостаз, виникають судоми.

Майже в усіх пацієнтів із синдромом Ді-Джорджі ціанотичні вади серця та гіпокальціємічні судоми призводять до гіпоксичного ураження центральної нервової системи, що в свою чергу викликає відставання розумового розвитку до раннього шкільного віку, порушення навчання. В старшому віці можуть розвиватися психічні розлади по типу шизофренії, біполярного розладу.

В ембріогенезі страждає процес закладання тимусу. Однак лише у кожного четвертого пацієнта при синдромі Ді-Джорджі виникають прояви імунодефіциту – така форма хвороби називається повною аномалією Ді-Джорджі. Повна форма проявляється аплазією тимуса, внаслідок недостатності кількості клітин виникає рецидивний інфекційний синдром, часто із залученням опортуністичних збудників. Оскільки імунною проблемою для пацієнта є лише кількість наявних Т-лімфоцитів, а їх функція особливо не страждає, прояви інфекційного синдрому зазвичай зменшуються до 2-річного віку. У випадках з важким перебігом у ранньому віці прояви подібні до перебігу ТКІД.

1.7.2. Синдром Ніймеген

Синдром Ніймеген (NBS – Nijmegen breakage syndrome) – це аутосомно-рецесивний ПІД із групи захворювань хромосомної нестабільності, що проявляється мікроцефалією, дизморфізмом обличчя, комбінований імунодефіцитом, відставанням у фізичному розвитку та гіперчутливістю до іонізуючого випромінювання [74,75,76].

Назва захворювання походить від голландського міста Ніймеген, де в 1981 році були вперше описані діти з мікроцефалією, затримкою росту, дефектами пігментації та імунодефіцитом.

Пізніше, у 1980-1990-х роках в країнах Східної Європи були ідентифіковані подібні генетичні порушення в десятках сімей. Найбільше хворих було виявлено в Польщі, Чехії, західних регіонах України та Білорусі. Поодинокі мутації трапляються в усьому світі, однак близько 95% усіх пацієнтів із синдромом Ніймеген виявлено в країнах Східної та Центральної Європи. Таким чином дефект у гені NBN отримав назву “слов’янської мутації”.

В більшості дітей вже при народженні наявна мікроцефалія (обвід голови нижче третього центиля), в перші місяці життя мікроцефалія відмічається в усіх носіїв хвороби. Будова черепа при синдромі Ніймеген проявляється характерними рисами обличчя: скошений лоб, висунута вперед середина обличчя, видовжений ніс, гіпоплазія нижньої щелепи, великі вуха з диспластичними завитками. Такі типові риси отримали назву “птахоподібного обличчя”.

З часом проявляється дефіцит фізичного розвитку, до 3-річного віку дефіцит досягає третини від норми за віком. Розумові здібності у третини пацієнтів у віці 3 років нормальні, у половини субнормальні, лише 10-20% мають помірну затримку інтелектуального розвитку. Проте у віці 7-14 років переважна більшість пацієнтів з NBS мають поступове зниження інтелектуального розвитку.

У період статевого дозрівання внаслідок первинної недостатності яєчників у дівчат відмічається первинна аменорея, затримка статевого розвитку, у хлопчиків також є прояви крипторхізму, гіпоспадія, затримується статевий розвиток. Потомства у батьків із синдромом Ніймеген не зафіксовано.

Імунологічні порушення при NBS комбіновані із залучення гуморальної та клітинної ланок. Клінічно трапляються і вірусні, і бактеріальні, і грибкові інфекції з рецидивами, викликані у тому числі збудниками опортуністичної мікрофлори. В першу чергу ураження зачіпають верхні та нижні респіраторні органи, також виникають часті отити, відбувається інфікування травного та сечовидільного трактів. Крім інфекційного синдрому, проявляються аутоімунні стани: апластична анемія, васкуліти, ревматоїдний артрит.

Майже у половини хворих з віком розвивається онкологічні процеси, частота яких вища в 50 разів за середню частоту в популяції, а для лімфом при NBS – вища в 1000 разів.

1.7.3. Синдром Луї-Бар

Атаксія-телеангіектазія (синдром Луї-Бар) – це аутосомно-рецесивне захворювання, яке виникає через порушення в генах довгого плеча 11 хромосоми (11q22-q23), відповідних за сигнальні протеїнкінази, що проявляється розвитком мозочкової атаксії, телеангіектазій, підвищеною чутливістю до іонізуючого випромінювання, схильністю до малігнізації та комбінованим імунодефіцитом [18,77,78]. Трапляється з частотою 1-3 випадки на 1 мільйон новонароджених. Атаксія-телеангіектазія, як і синдром Ніймеген, являється ПІД із порушенням репарації ДНК. З віком мутації нагромаджуються, можна фіксувати численні хромосомні аберації, клінічні прояви також прогресують.

Зазвичай перші прояви маніфестації синдрому Луї-Бар пов’язані з мозочковою атаксією. Координація рухів, як правило, порушується вже до 2-річного віку, у переважної більшості хворих – до 4-річного віку. До 10-12 років втрачається здатність до самостійного пересування, може формуватися легка розумова відсталість.

Телеангіектазії, тобто капілярні розширення, проявляються у віці від 2-4 до 8-10 років. Перші телеангіектазії як правило виникають на склерах, обличчі, вушних раковинах, ротовій порожнині. Пізніше вони можуть виникати на всіх ділянках тіла, розміри “судинних зірочок” стають більш вираженими.

Інфекційний синдром при атаксії-телеангіектазії відповідає важкості імунологічних змін, що дуже варіабельні. Є чимало пацієнтів, у яких інфекційний синдром особливо не проявляється. У багатьох інших – це часті загострення хронічного бронхіту з подальшим розвитком бронхоектазів та можливими фатальними наслідками. Крім комбінованих імунних порушень, процес може посилюватися неврологічно обумовленою недостатністю дихальної мускулатури та дренажної функції слизових оболонок бронхолегеневого тракту. Також можливі

рецидиви гнійного синуситу, середнього гнійного отиту. При значних імунних змінах прояви важкого імунодефіциту нагадують такі при ТКІД.

Малігнізація при синдромі атаксії-телеангіектазії також має подібні риси до перебігу синдрому Ніймеген, враховуючи їх спільні причини порушення репарації ДНК з частим розвитком мутацій у різних клітинах пацієнта. Частота пухлин у 50-100 раз вища у пацієнтів, ніж в середньому в популяції. Дві третини пацієнтів із синдромом Луї-Бар гинуть від інфекційного або онкологічного процесу до 20-річного віку.

1.7.4. Синдром Віскотта-Олдрича

Синдром Віскотта-Олдрича (Wiskott-Aldrich syndrome, WAS) – один з перших описаних ПІД, що є Х-зчепленим захворюванням та характеризується тріадою симптомів: тромбоцитопенія із зменшеним розміром тромбоцитів, екзема та комбінований імунодефіцит [79,80,81]. Причиною розвитку WAS є порушення в Х-хромосомі однойменного WAS-гена (Xp11.23). Мутація призводить до дефектів клітинного цитоскелета, тим самим викликаючи порушення функції тромбоцитів, лімфоцитів, фагоцитів. Більше 90% пацієнтів – хлопчики, враховуючи Х-зчеплений тип успадкування. Проте є варіанти хвороби із мозаїчними формами у жінок, а також ще рідкісніші форми у дівчат із порушенням регуляції інактивації гомологічних Х-хромосом. У середньому хворобу виявляють в 20-місячному віці. Існують повні (класичні) форми синдрому Віскотта-Олдрича з розвитком типової тріади симптомів, такими є третина пацієнтів. Інші ж випадки мають варіанти неповних форм хвороби з легшим перебігом.

Практично патогномонічним для WAS симптомом є тромбоцитопенія (10-50 Г/л) із зниженим розміром тромбоцитів (3,8-5 fl). Ці зміни частіше всього вроджені, можуть бути зафіксовані як схильність до кровотеч у період новонародженості. У

більшості пацієнтів із синдромом Віскотта-Олдрича описана екзема або атопічний дерматит, що розвивається з проявами різного ступеня в перші півроку життя.

Імунодефіцит при синдромі Віскотта-Олдрича здебільшого комбінований, з ураженнями як В-клітинної, та і Т-клітинної ланок. Клінічні прояви, викликані капсульними бактеріями, трапляються у перші два роки життя. Характерні рецидиви гнійних отитів і синуситів, пневмоній. Саме ускладнення інфекційних процесів є причинами більшості фатальних випадків при WAS, але крім них та ризиків крововиливів, у пацієнтів підвищена схильність до утворення пухлин, що теж може призвести до смерті.

1.7.5. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз

Хронічний шкірно-слизовий кандидоз (ХШСК) – це група з кількох ПІД, для яких характерний рецидивний чи постійний інфекційний процес шкіри, нігтів, слизових оболонок, викликаний Candida albicans, рідше іншими грибковими збудниками [82,83].

Кандидоз слизових оболонок та шкіри маніфестує в пацієнтів до 6-місячного віку, може проявлятися в період новонародженості, носить рефрактерний рецидивний характер, важко піддається лікуванню. В цьому ж віці можуть спостерігатися синдром мальабсорбції, дистрофія нігтів, дисплазія емалі зубів, кератокон’юнктивіт, вітіліго. З віком можливий розвиток аутоімунного гепатита.

1.7.6. Гіпер-IgE-синдром

Синдром гіперімуноглобулінемії Е (гіпер-IgE-синдром) – ПІД, що розвивається із характерною тріадою: високим рівнем IgE, рецидивними пневмоніями з утворенням легеневих кіст та повторними стафілококовими

абсцесами шкіри [84]. Рівень IgE в сироватці крові пацієнтів сягає вище 2000 МО/мл, що вище від норми в 10-100 раз.

Клінічна маніфестація гіпер-IgE-синдрому починається з висипань у ранньому віці, до одного року, з рецидивами та переходом в екзему. Проявляються повторні абсцеси шкіри та м'яких тканин, здебільшого це холодні абсцеси, викликані золотистим стафілококом. Аутосомно-домінантний тип хвороби асоціюється з кандидозом шкіри та слизових оболонок. А при аутосомно-рецесивних типах гіпер-IgE-синдрому розвиваються важкі вірусні інфекції шкіри, викликані вірусами простого герпесу, папіломавірусами, контагіозним молюском, а також виникають лімфоми і рак шкіри. Часті пневмонії рідко є першим проявом гіпер-IgE-синдрому, починають розвиватися після шкірних проявів. Аутосомно-домінантний варіант гіпер-IgE-синдрома має характерні ознаки ураження кісткової системи та сполучної тканини. Суглоби у дітей з цим синдромом надмірно гнучкі. Кістки схильні до переломів після незначних навантажень, порушується прорізування зубів. Аномалії характерні і для лицьового скелета – широке перенісся, виступання лоба вперед, глибоко посаджені очі, велика відстань між очима, збільшене підборіддя, груба шкіра обличчя. Для всіх генетичних варіантів хвороби можливий розвиток аутоімунних процесів.

Підсумовуючи численні клінічні особливості різних первинних імунодефіцитів, можна виділити ранні прояви більшості захворювань. При вкрай важких та небезпечних варіантах дефектів клінічна симптоматика частіше всього присутня вже до 3-6 місяців віку.

Лише для деяких синдромів існують патогномонічні критерії, наприклад, для атаксії-телеангіетації (синдром Луї-Бар). І незважаючи на це, все таки це комбінація симптомів, а не окремий прояв. При всіх первинних імунодефіцитах більш чи менш часті клінічні прояви можуть спостерігатися при гематологічних,

аутоімунних, онкологічних захворюваннях. У більшості випадків пневмонії, гнійні чи грибкові захворювання можуть бути окремими епізодами інфекційних захворювань, і лише комплексна оцінка анамнезу дитини може викликати підозру щодо інших, а саме генетичних, причин розвитку повторних патологічних процесів.

РОЗДІЛ ІІ

РОЗРОБКА КЛІНІЧНИХ КРИТЕРІЇВ ВИПАДКІВ, ПІДОЗРІЛИХ ЩОДО ПЕРВИННИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ У ДІТЕЙ

2.1. Матеріали дослідження

Виявлення клінічних ознак ПІД передбачає підбір пацієнтів із уже встановленим таким діагнозом. Враховуючи, що до ПІД відноситься широкий спектр досить рідкісних захворювань, за частиною пацієнтів ми звернулися до українського Реєстру пацієнтів з ПІД, основи якого були закладені в роботі «Діагностика та медико-соціальний супровід первинних імунодефіцитів у дітей» Бондаренко А. В., професором кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика. На початку нашого дослідження реєстр містив дані понад 800 пацієнтів із встановленим діагнозом ПІД.

Критерії включення: вік від 0 до 18 років, підтверджений діагноз ПІД, наявність повного переліку всіх клінічних симптомів з помісячною прив’язкою до віку від народження до моменту встановлення імунологічного діагнозу.

Таким чином, ми здійснили пошук ретроспективним шляхом в Реєстрі пацієнтів з ПІД, яким був встановлений діагноз у дитячому віці. Було відібрано 63 пацієнти, що мали відповідність критерію наявності повного анамнезу з помісячною прив’язкою до віку від народження до моменту встановлення імунологічного діагнозу.

Ще 100 пацієнтів, які спостерігалися на вказаній кафедрі протягом 2017-2019 років (на базі Київської міської дитячої клінічної лікарні №1), були детально опитані щодо їх попереднього анамнезу проспективним способом. Для уточнення також використовувалися попередні записи у їх медичних документах. Отримані в

опитуванні дані заносилися лікарем-консультантом в спеціально створену базу даних онлайн. Загалом були зібрані повні анамнестичні дані 163 пацієнтів, а саме 1127 епізодів їх хвороб з помісячною прив'язкою до віку.

2.2. Можливі способи оцінки клінічних проявів ПІД

В 1993 році Фундація Джеффрі Моделл одними з перших розробили 10 ознак настороженості щодо первинних імунодефіцитів, що постійно уточнювалися шляхом опитування лікарів клінічних та академічних баз Мережі центрів Jeffrey Modell з понад 80 країн [85,86,87].

Десять ознак настороженості щодо ПІД у дітей за Джеффрі Моделл:

- 4 або більше нових отитів протягом 1 року
- 2 або більше серйозних синуситів протягом 1 року
- 2 або більше місяців антибіотикотерапії з мінімальним ефектом
- 2 або більше пневмоній протягом 1 року
- Відставання немовляти в рості та наборі маси тіла
- Повторні абсцеси внутрішніх органів або шкіри
- Повторна молочниця ротової порожнини або грибкова інфекція шкіри
- Необхідність внутрішньовенного введення антибіотиків
- 2 або більше інвазивних інфекцій, в тому числі септицемія
- Родинний анамнез первинного імунодефіциту

Передбачається, що наявність двох ознак з наведених десяти свідчить про випадок підозри на первинний імунодефіцит. Тобто фактично це критерії підозрілого випадку за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я для інших нозологічних форм захворювань [88,89,90].

Підхід Фундації Джеффрі Моделл до постійного опитування міжнародної професійної спільноти про прояви нових випадків ПІД досить важливий. Саме запропоновані ними десять ознак настороженості дали підґрунтя для виявлення лікарями підозрілих на ПІД пацієнтів у всьому світі. Крім цього, протягом останнього десятиріччя з'явилися також десять ознак настороженості ПІД для пацієнтів дорослого віку:

- 2 або більше нових отитів протягом 1 року
- 2 або більше нових синуситів протягом 1 року, при відсутності алергії
- Одна пневмонія щороку понад 1 рік
- Хронічна діарея із втратою маси тіла
- Рецидивуючі вірусні інфекції (застуда, герпес, бородавки, кондиломи)
- Повторна необхідність внутрішньовенного введення антибіотиків для подолання інфекцій
- Повторні, глибокі абсцеси шкіри або внутрішніх органів
- Персистуюча молочниця або грибкова інфекція шкіри чи інших органів
- Інфекції, викликані зазвичай нешкідливими бактеріями, наприклад туберкульоз
- Родинний анамнез первинного імунодефіциту

Як бачимо, критерії для дитячого та дорослого віку дещо відрізняються не лише самими критеріями, але й підходом щодо кількості та частоти клінічних проявів. А це викликає основу для гіпотези про те, що критерії для раннього віку дітей будуть також вірогідно відрізнятися від критеріїв, наприклад, для підлітків.

Також, згідно звітів Мережі центрів Джеффрі Моделл, відслідковується тенденція до зміни відносної структури виявлених груп ПІД. Частота ПІД із дефіцитами антитілоутворення – 51,62% у 2011 р., 45,13% у 2018 р., частота імунодефіцитів із синдромальними рисами – 15,62% у 2011 р., 13,23% у 2018 р.

Неуточнені ПІД із третього місця протягом останніх десятиріч за частотою виявлення вийшли на друге місце у 2018 р., склавши 15,04% [85,86].

Якщо відслідкувати критерії різних ПІД, розподілених за типами ураження, можна говорити про більшу значимість одних клінічних маркерів відносно інших. Цю різницю значимості можна розрахувати за допомогою різних статистичних способів.

Наприклад, проведений у Великобританії (Манчестер, Ньюкасл) аналіз даних 563 дітей щодо десяти ознак настороженості Джеффрі Моделл показав, що серед 10 ознак підозри на ПІД наявні більш значимі ознаки, ніж інші [91,92]. 430 пацієнтів були розподілені на підгрупи згідно імунологічних уражень: нейтрофілів, Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, комплементу, а також окрема підгрупа 133 пацієнтів, у яких первинний імунодефіцит лабораторно не підтвердився. До кожної підгрупи застосували 10 ознак настороженості ПІД. Для оцінки запропонованих критеріїв використовували статистичні методи $\chi 2$ та логістичної регресії. За методом $\chi 2$ оцінювалася частота ознак, що зустрічалися у дітей. За допомогою методу логістичної регресії були порівняні відносні ризики клінічних проявів у кожній з цих підгруп щодо підгрупи з лабораторно підтвердженою відсутністю імунодефіциту. Було встановлено, що частіше виявленими ознаками були наявність ПІД у родині пацієнта, наявність в анамнезі пацієнта септичних станів, наявність затримки розвитку (зросту та маси тіла).

Важливість родинного анамнезу заперечити неможливо, цей критерій очевидний. Але слід зазначити, що як всі 10 ознак настороженості, так і 3 більш значимі з них, аналізувалися лише серед пацієнтів, імунну патологію яких у 96% випадках запідозрили лікарі стаціонарів. Ці діти колись вже мали хвороби з показами до госпіталізації – сепсис, пневмонію, іншу гнійну або грибкову патологію. Тому запропонований алгоритм з великою вірогідністю може не ідентифікувати дітей, лікування яких могло бути лише амбулаторним на початку

проявів ПІД (у тому числі з повторними проявами), які ще не проходили лабораторного обстеження щодо ПІД. Тому критерії, що частіше проявилися в британському дослідження, можна використовувати для вже госпіталізованих дітей з важкими, рідкісними або повторними інфекціями, але не для всіх ПІД, прояви яких на ранньому етапі можуть не включати інфекційний синдром або наростати поступово та без ранніх госпіталізацій. Крім цього, основні лабораторні скринінгові методи виявлення імунної патології (оцінка рівня антитіл, нейтрофілів, комплементу) можуть не виявити певні нозології вроджених імунодефіцитів.

Крім десяти ознак настороженості щодо первинних імунодефіцитів існують також інші діагностичні критерії. Відомий ряд німецьких критеріїв наявності первинних імунодефіцитів: дванадцять ознак DSAI (Німецької пацієнтської організації первинних імунодефіцитів), десять ознак AWMF (Асоціації наукових медичних спілок Німеччини) та Дюссельдорфські ознаки настороженості. Методика їх розробки заснована на тих самих принципах, що й десять ознак Джеффрі Моделл, маючи за основу вибірку пацієнтів у Німеччині [93].

У XXI столітті розвиток інформаційних систем продовжує набирати обертів та проникає у ті сфери життя, які раніше були прерогативою лише фундаментальних наукових дисциплін. Інформаційні системи на сьогодні широко застосовуються для реєстрації звернень в медичні центри, для ведення записів процесу діагностики та лікування, а також для комунікації між лікарями, між лікарем та пацієнтом.

Комп’ютерні технології можна застосовувати для виявлення пацієнтів із ПІД. Наприклад, в американському дослідженні медичні записи діагнозів 187 тисяч пацієнтів однієї із клінік Нью-Йорка, що також є референс-центром по ПІД, були оцінені комп’ютерним алгоритмом [94]. В алгоритм було закладено модель бальної оцінки різних встановлених діагнозів (всього 174 діагнози). Одні діагнози були оцінені в 1 бал, інші в 2 бали, а найбільш серйозним було встановлено 3 бали. Якщо

пацієнт набирав 6 балів чи більше, з ним пробували зв'язатися та запрошували на додаткове лабораторне обстеження для виявлення ПІД. Цей підхід має певні недоліки для виявлення ПІД у ранньому дитячому віці. Однак сама модель дослідження дуже важлива з огляну на оцінювання анамнезу великої вибірки реальних пацієнтів за допомогою автоматизованого комп'ютерного сортування.

Нові критерії скринінгу та діагностики первинних імунодефіцитів все далі відходять від класичних 10 ознак настороженості. Ефективність підходів ранньої діагностики залишається не дуже високою, особливо для нових нозологічних груп імунодефіцитів.

Ефективними методами статистичного аналізу власне клінічних критеріїв первинного імунодефіциту як параметричних ознак є різні модифікації методу $\chi 2$. Метод чотирипільної таблиці використаний при аналізі ознак українського реєстру дітей з первинними імунодефіцитами та у згаданих британських статтях. Для оцінки прогностичного значення цих критеріїв корисно порівняти критерії як між обраними групами нозологій первинного імунодефіциту, так і з групою дітей із схожими клінічними ознаками, але без наявності імунної патології. В такому випадку ефективне використання регресійного аналізу. Беручи до уваги поступовий розвиток клінічних ознак у групі пацієнтів з первинним імунодефіцитом та неоднорідність цих ознак, статистичним методом вибору є непараметричний метод логістичної регресії, також використаний у британських статтях. Наявні спроби прогнозування з оцінкою імунодефіцит-пов'язаних діагнозів із бальною шкалою (IDR score) за допомогою комп'ютерного сортування баз даних медичних інформаційних систем. Аналіз за такою методикою показав, що госпіталізації з важкими імунодефіцит-пов'язаними станами трапляються більше в дитячому віці, ніж у дорослому. Бальна оцінка використана в українській роботі щодо дефіцитів антитілоутворення за аналогічною шкалою з деякими змінами.

Таким чином, для розробки критеріїв ранньої діагностики пацієнтів з первинними імунодефіцитами використовувалися різні методики, в тому числі з використанням інформаційних систем та великих баз даних пацієнтів.

Інформування лікарів про ПІД дійсно має позитивний ефект щодо виявлення імуноскомпрометованих пацієнтів. Наприклад, заходи «J Project» у Східній та Центральній Європі підвищили настороженість лікарів щодо вроджених імунодефіцитів [95].

В Україні розробкою клінічних критеріїв ПІД у дітей активно займалися в своїх докторських дисертаціях під керівництвом Чернишової Л. І.: Волоха А. П. (дефіцити антитілоутворення, 2009), Костюченко Л. В. (комбіновані імунодефіцити, 2012), Бондаренко А. В. (створення українського реєстру дітей з первинними імунодефіцитами, 2015).

В роботі Волохи А. П. (2009 р.) «Особливості перебігу первинних імунодефіцитів антитілоутворення у дітей, визначення ранніх критеріїв діагностики та обґрунтування диференційованих підходів до лікування» [96] для вивчення нозологічних форм дефіцитів антитілоутворення у дітей в Україні був використаний методологічний вищезгаданий американський підхід з трибальною шкалою оцінки діагнозів, пов’язаних з вродженими імунодефіцитами. Однак у переважної більшості пацієнтів (68%) з наявністю первинного дефіциту антитілоутворення сумарний показник балів перевищував 4 бали, на відміну від дітей без такого діагнозу (а не 6 балів, які використовувалися при комп'ютерному сортуванні в Нью-Йорку для виявлення підозри на ПІД). Зменшення балів може якісно оцінити ранні прояви, якщо набереться не менше двох проявів інфекційного синдрому дефіцитів антитілоутворення. Проте метод може застосовуватися тільки до дефіцитів антитілоутворення, а це лише половина первинних імунодефіцитів у популяції. Крім цього, чутливсіть методу становить 68%, що є дуже добрим рівнем,

проте частина дітей з дефіцитами антитілоутворення буде залишатися недіагностованою, поки не з'являться наступні інфекційні прояви з віком.

Костюченко Л. В. у роботі «Виявлення, верифікація та медичний супровід первинних комбінованих імунодефіцитів у дітей» досліджувала клінічний та імунний статус дітей з комбінованими імунодефіцитами [97]. З приводу клінічних ознак була оцінена частота патогномонічних симптомів, даних сімейного анамнезу та віку початку проявів при різних нозологічних формах первинних комбінованих імунодефіцитів. Клінічні прояви імунодефіциту також оцінювалися згідно віку пацієнтів, за допомогою кривої Каплана-Мейера було показано виживання пацієнтів з окремими нозологіями первинних комбінованих імунодефіцитів. Подібний спосіб аналізу Каплана-Мейєра ми використали наприкінці свого дослідження для порівняння ефективності нашого способу виявлення пацієнтів із ПІД.

В роботі Бондаренко А. В. «Діагностика та медико-соціальний супровід первинних імунодефіцитів у дітей» [98] було проаналізовано дані 820 виявлених пацієнтів з первинними імунодефіцитами в Україні за попередні 20 років. Було створено український Реєстр пацієнтів з ПІД. Дані частини пацієнтів з цього реєстру ми використали в нашому дослідженні.

У 2017 році на кафедрі дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика було розроблено проєкт РАПІД ("Раннє виявлення первинних імунодефіцитів") [99]. На першому етапі проєкту РАПІД було проведено оцінку 20 критеріїв підозрілого випадку щодо первинного імунодефіциту у дітей [100]. Проєкт проходив у різних областях України (пілотний регіон у 2017 році – Чернігівська область). Клінічні маркери первинних імунодефіцитів були трансформовані нами в анкету з 18 питань, які були б зрозумілі лікарям первинної ланки (рисунок 1).

Позначити наявні покази для консультації дитячим імунологом

плюс або галочка (заповнює лікар!)

☐	Пневмонії: 2 і більше епізодів протягом життя
☐	Остеомієліт, вісцеральний абсцес, менінгіт, флегмона, сепсис або інвазивний мікоз в анамнезі
☐	Рецидивні або хронічні гнійні отити (більше 4 епізодів), гнійні синусити, хронічний бронхіт
☐	Бронхоектази
☐	Інфекції шкіри та м'яких тканин (2 і більше епізодів): поширена піодермія, фурункули, абсцеси, гнійні лімфаденіти, панариції, парапроктити
☐	Затримка відпадіння пуповинного залишку (пізніше 14 доби), погане загоєння ран
☐	Ускладнений перебіг БЦЖ-вакцинації (підтверджений фтизіатром)
☐	Повторні епізоди молочниці у дитини старше 3 місяців, стоматитів, оніхомікозів.
☐	Хронічна діарея (понад 1 місяць) з синдромом мальабсорбції.
☐	Гематологічні порушення (у 2 та більше гемограмах):
☐	тромбоцитопенія - менше 70 * 10^9/л
☐	число паличок + сегментів менше 15% у формулі крові
☐	число лімфоцитів менше 15% у формулі крові
☐	Повторна висока лихоманка без видимої причини з обов'язковою наявністю запальних змін в крові (лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, С-реактивного білка).
☐	Рецидивні безпричинні незапальні набряки шкіри (набряк губ, кінцівок) або слизових оболонок (часті стенози гортані без інших проявів ГРВІ).
☐	Атаксія (підтверджена неврологом), особливо у поєднанні з телеангіектазіями.
☐	Мікроцефалія (окружність голови менша 2δ для відповідного віку та статі).
☐	Поєднання вродженої вади серця з судомами на тлі гіпокальціємії
☐	Наявність імунодефіциту в сімейному анамнезі або смерть дітей в родині від інфекційних / онкологічних захворювань.

Рисунок 1: Анкета для лікарів первинної ланки про анамнез дитини (сторінка 2 з карти учасника проєкту РАПІД)

Спочатку етапі дитячі імунологи проводили навчання лікарів-педіатрів первинної ланки щодо критеріїв вроджених імунодефіцитів. Після цього лікарі-педіатри анкетували батьків на виявлення підозри на ці захворювання у дітей. Наступний етап передбачав консультації дитячими імунологами маленьких пацієнтів, що відповідали критеріям, вказаним в анкеті. В консультаціях брали участь автори цього проєкту.

Аналіз результатів РАПІД показав, що ми стикнулися з проблемою неточності інтерпретації педіатрами формулювань у питаннях анкети. Хоча критерії нам, як дитячим імунологам, здавалися однозначними, однак довелося їх видозмінювати. Наприклад, вказувати граничне число нейтрофілів та лімфоцитів не в абсолютних значеннях, а у відсоткових – менш точно, але більш доступно. Також, наприклад, критерій «рецидивні лихоманки без інших симптомів ГРВІ» можливо міг візуально сприйматися як наявність ГРВІ. Тому питання анкети неодноразово видозмінювалися для різних міст Чернігівської області.

2.3. Розробка клінічних маркерів ПІД

При оцінюванні клінічного перебігу різних варіантів ПІД ми виокремили найчастіші клінічні прояви, які могли б свідчити про підозру на ці захворювання. Для цього ми проаналізували усі епізоди хвороб в анамнезі пацієнтів, які брали участь у дослідження. Також ми врахували десять критеріїв Фундації Джеффрі Моделл, українські двадцять критеріїв підозрілого випадку щодо первинного імунодефіциту у дітей [100], а також формулювання запитань, що ставилися в анкетів проєкту РАПІД [99].

Таким чином, ми отримали 36 клінічних маркерів ПІД: 19 кількісних маркерів, що можуть проявлятися неоднократно (пневмонія, гнійний отит, гнійний синусит, абсцес шкіри, рецидивуючий стоматит, кандидоз, оніхомікоз, панариций, остеомієліт, менінгіт, флегмона, сепсис, інвазивний мікоз, абсцес внутрішнього органу, гнійний лімфаденіт, парапроктит, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія), та 17 якісних маркерів, що можуть бути наявні або відсутні у пацієнта (хронічний бронхіт, бронхоектази, поширене гнійничкове захворювання шкіри, затримка відпадіння пуповинного залишку, погане загоєння ран, ускладнення після щеплення БЦЖ, хронічна діарея, повторна безпричинна

лихоманка із запальними змінами в крові, повторні безпричинні набряки шкіри або слизових оболонок, системне ураження шкіри у вигляді екземи або іхтіозу, спленомегалія, атаксія, телеангіектазії, мікроцефалія, вроджена вада серця в комбінації з судомами, ранні смерті дітей у сім'ї від інфекційних або онкологічних хвороб, діагноз первинного імунодефіциту у родичів).

Оцінивши різні способи виявлення пацієнтів із ПІД можна зробити висновок, що для виявлення таких пацієнтів потрібні два етапи. На першому етапі потрібно запідозрити ПІД за клінічною симптоматикою пацієнта. Другий етап – направити підозрілого пацієнта на консультацію до лікаря-імунолога, який може провести диференційну діагностику між різними нозологіями імунодефіцитів або ж виключити такий діагноз. Етап диференціювання різних варіантів ПІД не менш складний, зате зрозумілий.

Найскладнішим етапом для ранньої діагностики ПІД залишається етап підозри (перший етап) з огляду на те, що ПІД є групою рідкісних захворювань, через що інформація про них непоширена серед широкого загалу як пацієнтів, так і лікарів.

Ми вирішили створити імунологічний онлайн-тест – спеціальний сайт в мережі інтернет, який дозволить оцінювати анамнез педіатричних пацієнтів на предмет наявності клінічних маркерів ПІД.

РОЗДІЛ III

СТВОРЕННЯ ОНЛАЙН-ТЕСТУ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ У ДІТЕЙ ПІДОЗРИ НА ВРОДЖЕНІ ПОМИЛКИ ІМУНІТЕТУ

3.1. Розробка бета-версії імунологічного онлайн-тесту

Формулювання критеріїв, застосовані у проєкті РАПІД, були використані у 2018 році для розробки бета-версії (пробної версії) імунологічного онлайн-тесту. Клінічні маркери частини питань імунологічного онлайн-тесту містять уточнення та формулювання, що відрізняються від паперової анкети проєкту РАПІД. Для пневмоній вказано, що це лише рентгенологічно підтверджені пневмонії, для БЦЖ-ускладнень – лише підтверджені фтизіатром. Для гнійних отитів і синуситів додатково вказано «лише гнійні». Для гнійних синуситів також розписано «гнійні гайморити + етмоїдити + фронтити» для ширшого розуміння пацієнтами. Надані роз'яснення для пацієнтів щодо термінів «абсцес», «кандидоз», «оніхомікоз», «інвазивний мікоз», «панарицій», «атаксія», «телеангіектазія», «мікроцефалія». Також уточнені граничні терміни для затримки відпадіння пуповинного залишку (пізніше 14 днів), а для епізодів кандидозу – про необхідність враховувати їх лише після 3-місячного віку.

Онлайн-користувач тесту, яким може бути як лікар, так і батьки дитини, вводить дату народження та стать дитини (рисунок 2).

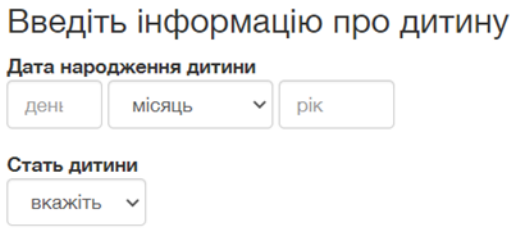

Рисунок 2: Скріншот частини екрану імунологічного онлайн-тесту, режим доступу: immunotest.pp.ua

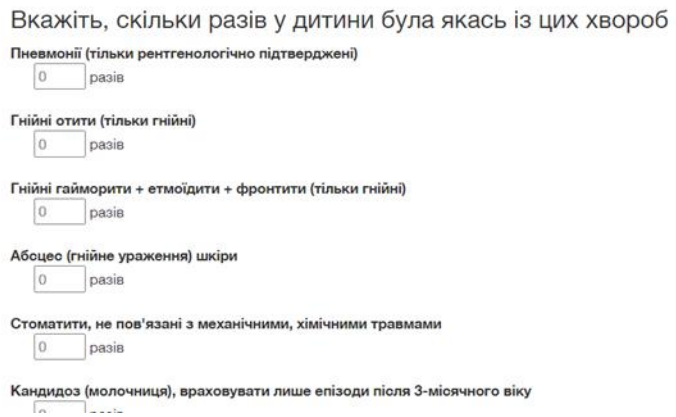

Рисунок 3: Скріншот частини екрану імунологічного онлайн-тесту, режим доступу: immunotest.pp.ua

Далі користувач вводить кількісні показники анамнезу щодо клінічних випадків (рисунок 3):

- Пневмонії (тільки рентгенологічно підтверджені)
- Гнійні отити (тільки гнійні)
- Гнійні гайморити + етмоїдити + фронтити (тільки гнійні)
- Абсцес (гнійне ураження) шкіри
- Стоматити, не пов'язані з механічними, хімічними травмами
- Кандидоз (молочниця), враховувати лише епізоди після 3-місячного віку
- Оніхомікоз (грибок нігтів)
- Панарицій (гнійне запалення м'яких тканин пальців)

Якщо дитина мала госпіталізації, це вказується додатково – відкриваються поля для наступних кількісних показників:

- Остеомієліт

- Менінгіт
- Флегмона
- Сепсис
- Інвазивний мікоз (грибкове захворювання внутрішнього органу)
- Абсцес (гнійне ураження) внутрішнього органу
- Гнійний лімфаденіт
- Парапроктит

Передбачено, що у випадку наявності в користувача результатів загального аналізу крові (від 1 до 3 аналізів), певні дані можна ввести в окреме поле – рівні лейкоцитів, паличкоядерних та сегментоядерних гранулоцитів, лімфоцитів, а також окремо рівні тромбоцитів.

Наступні питання стосуються якісних клінічних даних, наявність яких можна відмітити позначкою «галочка»

- Хронічний бронхіт (встановлений діагноз)
- Бронхоектази
- Поширена піодермія (стійке гнійничкове ураження шкіри)
- Затримка відпадіння пуповинного залишку (пізніше 14 доби)
- Рани загоюються дуже погано
- Ускладнення БЦЖ-вакцинації, підтверджене фтизіатром
- Хронічна діарея із втратою маси тіла (неінфекційний пронос понад 1 місяць)
- Повторна висока лихоманка без видимої причини з обов’язковою наявністю запальних змін в крові (без інфекції, з підвищенням кількості лейкоцитів, ШОЕ, С-реактивного білка);

тобто НЕМАЄ ознак застуди чи інших хвороб, а температура росте вище 38 °С знову і знову з певною періодичністю

- Повторні безпричинні незапальні набряки шкіри (набряк губ, кінцівок) або слизових оболонок (часті стенози гортані), коли НЕМАЄ інших проявів застуди
- Постійні атопічні висипання (екзема) чи лущення шкіри (іхтіоз) близько половини тіла або більше
- Спленомегалія (збільшення селезінки) постійного характеру
- Атаксія (порушення ходи), підтверджена неврологом
- Телеангіектазії (судинні зірочки на шкірі або склерах очей)
- Мікроцефалія (мала окружність голови)
- Вроджена вада серця в комбінації з судомами (судоми внаслідок низького рівня кальцію в крові)
- Ранні смерті дітей у сім'ї або родичів від інфекційних, онкологічних хвороб
- Діагноз первинного імунодефіциту у родичів

Враховуючи симптоматику досліджуваних пацієнтів, були додані критерії системних порушень шкіри (екзема, іхтіоз) та спленомегалії.

Медична складова на момент створення онлайн-тесту передбачала використання системи балів (від 0,5 до 2 балів) кожного клінічного прояву первинного імунодефіциту залежно від його впливу на якість здоров'я та життя. Бали були встановлені емпірично відповідно важкості кожного клінічного стану.

Згідно введених даних імунологічний онлайн-тест здатний виявити відсутність підозри на імунодефіцит або рекомендувати звернутися до дитячого імунолога (після проходження онлайн-тестування висвітлюються варіанти рекомендацій планового або термінового звернення). Якщо користувачем отримана рекомендація спеціалізованої консультації, є можливість вказати дані дитини та того, хто проходив онлайн-тестування, після цього відмітити згоду на обробку персональних даних та роздрукувати рекомендаційне заключення. Введені дані зберігаються зашифрованими в серверних таблицях баз даних.

Отримане рекомендаційне заключення можна пред'явити дитячому лікареві-імунологу на очній консультації. Внизу сторінки онлайн-тесту наявна інтерактивна карта дитячих імунологів України з їх контактними даними, щоб пришвидшити пошук лікаря та запис в той чи інший медичний заклад.

3.2. Технічна реалізація імунологічного-онлайн-тесту

Доступ до імунологічного онлайн-тесту реалізовано через сайт immunotest.pp.ua, також посилання на ресурс надається на інтернет-сторінці Всеукраїнської асоціації дитячої імунології – vadi.org.ua/test.

Для можливості доступу до сайта імунологічного онлайн-тесту користувачу потрібен комп'ютер з будь-якою версією оперативної системи (Microsoft Windows, Apple Mac або Linux) та браузер з виходом у мережу інтернет. Доступ до онлайн-тесту був неоднократно перевірений на належне функціонування з браузерів Google Chrome, Apple Safari, Microsoft Explorer, Microsoft Edge, Opera, Mozilla Firefox як з комп'ютерів, так і мобільних апаратів. Також перевірені мобільні браузери Samsung Internet та Xiaomi Mi Browser. В усіх протестованих браузерах усіх оперативних систем проблем у функціонуванні імунологічного онлайн-теста не було виявлено.

Для функціонування сайту використані серверні потужності провайдера OVH Group SAS, розташовані у Франції та Польщі, а також маршрутизацію через CDN-сервіс Cloudflare, який допомагає пришвидшити доступ до онлайн-ресурсу з перерозподілом швидкості доступу через сервери в усіх частинах світу, в тому числі з сервером у Києві. Таким чином, користувачі з України отримують надзвичайно високу швидкість інтернет-доступу до імунологічного онлайн-тесту.

Для створення імунологічного онлайн-тесту використане програмне забезпечення з відкритими типами ліцензій. Програмна основа (бекенд) написана з використанням мови веб-програмування PHP Hypertext Processor [101]. Ця мова

програмування дозволяє і отримувати дані від користувача, і обробляти їх (в тому числі проводити математичні операції), і виводити код сайта з його візуалізацією в браузері користувача. Візуальна частина (фронтенд) виконаний з використанням відкритого кода Bootstrap, що часто використовується для створення сайтів та веб-додатків, містить шаблони CSS та HTML для типографіки, кнопок, навігації, форм та інших компонентів інтерфейсу [102]. В розробленому тесті використані типи форм з кількісними числовими полями, полями позначок вибору “так-або-ні”, полями вибору варіантів, а також кнопками навігації між етапами онлайн-тесту.

Системою онлайн-тесту передбачені розрахунки вікових коефіцієнтів. Бета-версія системи динамічних вікових коефіцієнтів розроблена відповідно логістичному зростанню кумулятивних клінічних проявів у дитини з первинними імунодефіцитом та виходу кількості проявів з віком на “плато”.

Коефіцієнт автоматично округлюється з точністю до сотих значень відносно посекундного віку пацієнта. Від народження до виповнення 1 року - коефіцієнт поступово знижується від 4 до 2, далі до 7 років включно - поступово зменшується до 1, з 8 до 10 років включно - зберігається на рівні одиниці, а з 11 до 18 років - поступово зменшується від 1 до 0.75. Граничні коефіцієнти закладені нами в інформаційну систему емпірично, враховуючи ряд моментів: важливість ранньої діагностики первинних імунодефіцитів (ризики важкої вродженої інфекції умовно вдвічі більш підозрілі щодо ПІД, ніж аналогічної патології у віці 1 року), частіший початок клінічних проявів у ранньому дитячому віці та кумулятивність клінічних симптомів з віком. Це також означає, що при відсутності в анамнезі раннього віку важких проявів захворювань, у тому числі відсутності госпіталізацій з інфекційною патологією, а дитина вже перейшла у підлітковий вік, коефіцієнт буде ймовірно менший за одиницю.

Сумарний бал наявних клінічних маркерів множиться на віковий коефіцієнт, що в результаті дає вікову шкалу ризиків первинного імунодефіциту. Кілька разів

бали клінічних маркерів змінювалися. Наприклад, бал кандидозу був змінений з 1 на 0,5, оскільки кандидози хоч і є важчими захворюваннями, ніж, приміром, гнійний отит, але їх ризики щодо підозри на первинний імунодефіцит приблизно однакові. Але при цьому, бал одного епізоду інвазивного мікозу ми встановили значно більшим – 1,5 бали.

Щоб отримати заключення імунологічного онлайн-теста, користувач вводить кількісні та якісні значення онлайн-анкети. При натисканні кнопки “Перевірити”, що знаходиться нижче усіх питань, браузер користувача передає на сервер сайта запит типу POST [103], що містить усю введену інформацію. Якщо користувач не ввів дані в обов’язкові поля, наприклад в поле дати народження, йому буде показане попередження про необхідність введення цих даних. Під час завантаження наступної сторінки протягом менше секунди часу сервер аналізує ці дані: перемножує отримані дані клінічних маркерів на відповідні їм (уже закладені в систему) коефіцієнти та сумує ці значення ризику, вираховує посекундний вік пацієнта і віковий коефіцієнт, множить значення ризику на віковий коефіцієнт. Отриманий результат трансформується в один із варіантів: “немає підозри”, “є підозра, планово зверніться до лікаря-імунолога”, “є висока підозра, негайно зверніться до лікаря-імунолога” (рисунок 4).

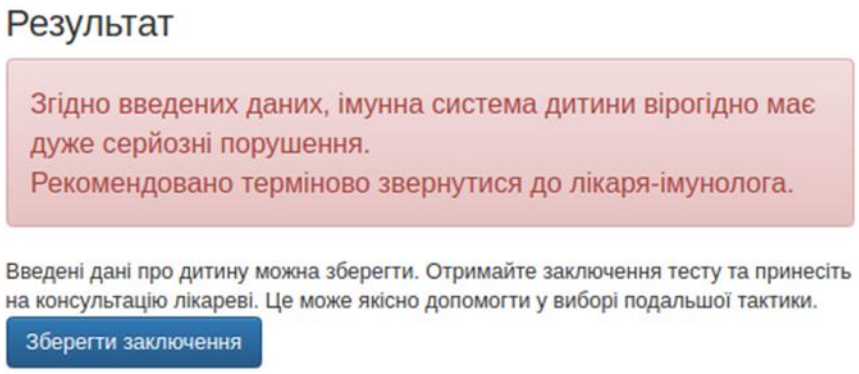

Рисунок 4: Скріншот частини екрану результату імунологічного онлайн-тесту, режим доступу: immunotest.pp.ua

На сторінках імунологічного онлайн-теста є посилання на інтерактивну карту дитячих імунологів України. Карта була створена для полегшення адресного звернення до регіональних спеціалістів, містить дані про місце їх роботи та контактні дані для запису на прийом (рисунок 5).

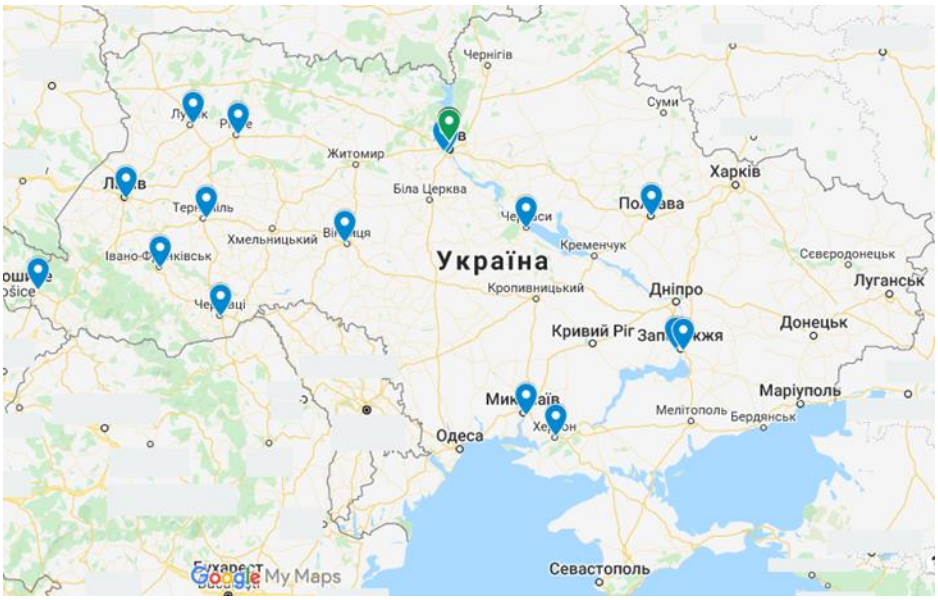

Рисунок 5: Карта дитячих імунологів України, режим доступу: immunotest.pp.ua/karta

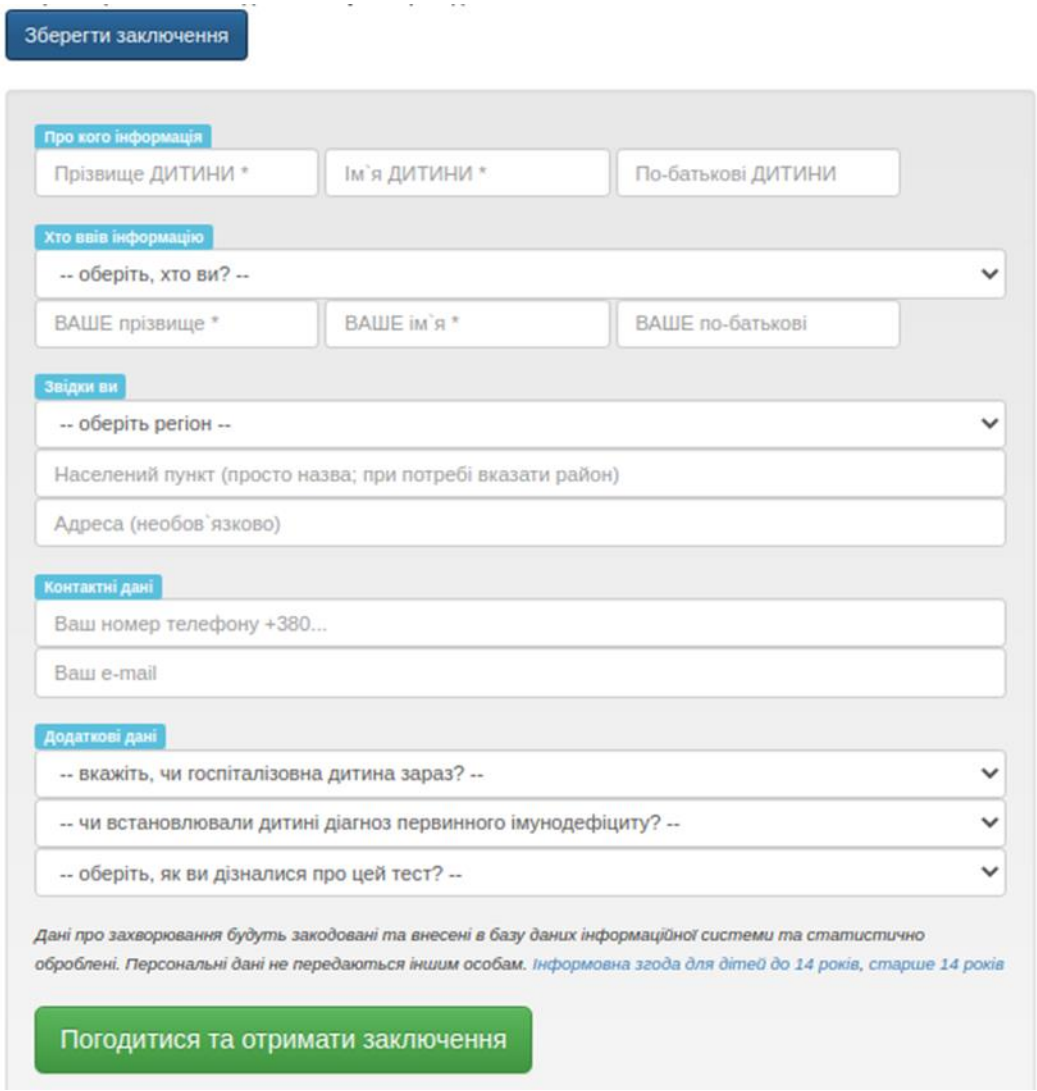

Рисунок 6: Скріншот частини екрану імунологічного онлайн-тесту, режим доступу: immunotest.pp.ua

Якщо користувач забажає зберегти введені дані, щоб показати лікарю на консультації, він може натиснути кнопку “Зберегти заключення”. При цьому відкриються поля нової форми, де можна заповнити дані та отримати заключення листом на електронну пошту (рисунок 6).

Оскільки ця опція вимагає введення особистих даних, кнопка отримання заключення передбачає також погодження з інформованою згодою. Форми інформованих згод для даних дітей до 14 років та для дітей старше 14 років наведені

двома посиланнями над кнопкою “Погодитися та отримати заключення”. Обидві інформовані згоди затверджені етичною комісією Національного університету охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика.

Імунологічний онлайн-тест у 2017-2019 роках використовувався також для опитування деяких пацієнтів, що були госпіталізовані лікарями кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика на базі інфекційно-боксованого відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні №1. Щоб відокремити дані цих пацієнтів для подальшого аналізу, опитування для них передбачало вказання спеціальних додаткових даних, вказаних на рисунку 7.

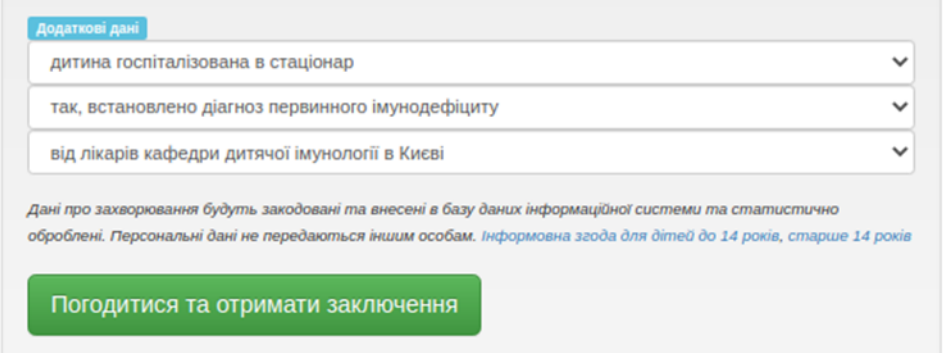

Рисунок 7: Скріншот частини екрану імунологічного онлайн-тесту, режим доступу: immunotest.pp.ua

Дані про користувачів, що дали згоду на їх збереження, записуються PHP-програмою імунологічного онлайн-тесту на сервер в електронну базу даних типу MySQL [104] та зберігаються, починаючи з серпня 2018 року. Структура створеної бази даних MySQL складається із трьох електронних таблиць. При натисканні кнопки «Погодитися та отримати заключення» введена інформація записується в ці таблиці.

Перша електронна таблиця містить персональні дані з такими стовпцями:

- код-ідентифікатор особи;
- ім’я;
- по-батькові;
- прізвище;
- дата народження (вказується для пацієнта);
- стать;
- роль («пацієнт», «лікар», «батько», «мати» або «представник»).

Друга електронна таблиця містить контактні дані користувачів та взаємозв’язки між ними, стовпці наступні:

- порядковий номер запису;
- код-ідентифікатор користувача;
- тип запису: «регіон», «населений пункт», «електронна адреса», «номер телефону», «доступ»);
- дані запису, куди вписуються власне контактні дані, а навпроти типу «доступ» вказується ідентифікатор коду пацієнта з першої таблиці.

Третя електронна таблиця містить дані анамнезу за схемою із такими стовпцями:

- порядковий номер запису;
- номер проведеного тестування;
- тип запису, куди вписуються короткі назви клінічних маркерів, а також код-ідентифікатори користувача, код-ідентифікатор пацієнта і тип запису «час»;
- дані запису, де вказується для кількісних маркерів вказується число випадків, для якісних – одиниця, а для типу запису «час» - власне час моменту проходження тестування (у форматі Unix, тобто як число секунд, що минули від 1 січня 1970 року до обраного моменту).

Доступ до баз даних MySQL та кодів-ідентифікаторів пацієнтів мають лише автори дослідження, оскільки розробка імунологічного онлайн-тесту реалізована без залучення третіх осіб.

Із самого початку роботи системи, з 2017 року, до сторінок тесту був прикріплений код сервіса Google Analytics [105], щоб можна було оцінити частоту використання імунологічного онлайн-тесту в мережі інтернет.

3.3. Оцінка частоти проходження імунологічного онлайн-тестування

Хоча коефіцієнти та бали онлайн-тесту на період його розробки були емпіричними, вони вже дали практичні результати. Частота його використання була проаналізована за допомогою сервісу Google Analytics. Протягом 10 місяців, з 20 липня 2018 року по 20 травня 2019 року, на сторінку бета-версії імунологічного тесту зайшли 14029 осіб. З них пройшли тест 6182 особи. Основна кількість відвідувань тесту відбулася після публікацій тесту в мережі Фейсбук. Про ефективність соціальних мереж можна робити окремі висновки як про окремий спосіб інформування про проблему вроджених імунодефіцитів та можливість перевірити дитину на підозрілий випадок ПІД.

В серверну базу даних тесту користувачі зберегли інформацію про підозрілі випадки ПІД 42 людей (0,68%), з них 40 дітей.

Цікаво відмітити, що жінки активніше цікавилися тестом, ніж чоловіки (пройшло тест – 90,8% жінок, 9,2% чоловіків, дані підозрілих випадків зберегли – 39 мам та 1 батько). Вік опитуваних: 1,6% – 21±3 роки, 52% – 30±5 років, 38% – 40±5 років, 6,6% – 50±5 років, 1,7% – 60±5 років. Переважна зацікавленість була до дітей віком молодше 10 років.

Більшість тих, хто пройшли тест, були з України. Проте, незважаючи на доступність тільки українською та російською мовами, тест пройшли користувачі з 44 країн. Усі пацієнти, результати яких збережені їх батьками, з України.

Клінічні маркери, які найчастіше були обрані користувачами тесту, наведені на рисунку 8. Пневмонії та гнійні отити зустрічалися серед провідних критеріїв первинного імунодефіциту. Маркери кандидозу, стоматиту також обиралися часто.

Рисунок 8: Частота вибору клінічних маркерів користувачами імунологічного онлайн-тесту

Показник виявлення імунологічним онлайн-тестом підозрілих випадків вродженої імунної патології можна порівнювати з даними, представленими іншими дослідниками з використанням комп’ютерного сортування, в роботі яких проаналізовані госпіталізації 187 тисяч пацієнтів нью-йоркської клініки та

виявлено підозрілі випадки первинного імунодефіциту у 533 (0,28%) дітей та дорослих [94]. Серед 2745 опитувань нашим онлайн-тестом виявлено 42 підозрілих випадки ПІД (0,68%).

Таким чином, імунологічний онлайн-тест виявив значну зацікавленість користувачів. Проте щоб виявити справжню ефективність імунологічного онлайн-тесту, його емпіричні коефіцієнти потрібно вдосконалити за допомогою наукового обґрунтованих досліджень на основі аналізу справжніх клінічних випадків ПІД.

РОЗДІЛ IV

АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ МАРКЕРІВ ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

4.1. Вибір статистичних методів дослідження

Ми поставили собі задачу спробувати виявити клінічні ознаки ПІД, коли вони тільки починають проявлятися, щоб такі пацієнти звернулися до лікаря-імунолога в якомога більш ранньому віці, бажано ще до рецидивів тяжкої клінічної симптоматики. Для реалізації зручного способу перевірки підозри на первинний імунодефіцит був створений імунологічний онлайн-тест – спеціально розроблена анкета у мережі інтернет, доступна з будь-якого комп'ютера чи смартфона як для лікарів, так і для батьків дитини - режим доступу immunotest.pp.ua. Початкова версія тесту містила емпіричні коефіцієнти для кожної клінічної ознаки, залежно від їх тяжкості. Емпіричні коефіцієнти є приблизними, тому для удосконалення тесту слід було уточнити їх за допомогою аналізу даних 163 пацієнтів із уже встановленим діагнозом первинного імунодефіциту.

Враховуючи, що первинні імунодефіцити відносяться до рідкісних (орфанних) захворювань, а також відсутність патогномонічних проявів у більшості підвидів імунодефіцитів, вибір методу ґрунтувався на розрахунках частоти клінічних проявів при різних нозологіях вроджених імунодефіцитів.

Загальноприйнятим методом, який ми розглядали на початку дослідження, було б порівняння частоти захворюваності з контрольною групою. Потенційна контрольна група мала б включати пацієнтів з подібною симптоматикою, але з підтвердженою відсутністю первинного імунодефіциту. Наприклад, це могли б бути прояви аутоімунних, гематологічних хвороб, інших орфанних хвороб. Проблемою цього способу була б величезна статистична похибка відносно

загальної популяції носіїв як в досліджуваній, так і в контрольній групах. При цьому варто брати до уваги значну поширеність пневмоній, гнійних отитів, гнійних синуситів, кандидозів, гнійних лімфаденітів як окремих захворювань у дітей без основного хронічного захворювання.

Щоб врахувати навіть таких пацієнтів, інша методологія дослідження могла б бути наступною: порівняти пацієнтів з первинними імунодефіцитами із взагалі всіма пацієнтами, що мають аналогічну симптоматику. Цей спосіб є точнішим, але при цьому дороговартісним та тривалим, оскільки вимагає значні вибірки пацієнтів із залученням численних клінічних центрів, бажано в різних містах. Такими дослідженнями зазвичай займаються національні або міжнародні структури.

Третій спосіб – створити підгрупи із наявних пацієнтів з первинними імунодефіцитами та порівняти їх між собою за клінічними проявами. Отже, у дослідженні ми використали саме цей спосіб за методикою мультиномінальної логістичної регресії [106,107].

4.2. Оцінка клінічних маркерів різних груп первинних імунодефіцитів відносно зміни віку дітей

Були створені 9 підгруп для статистичного аналізу. У досліджуваних пацієнтів були діагнози лише з шести нозологічних груп за чинною класифікацією первинних імунодефіцитів (IUIS, 2019). Ті нозологічні одиниці, які мають свої характерні клінічні симптоми або синдроми, були виділені в чотири окремі підгрупи: синдром Ді-Джорджі, синдром Віскотта-Олдрича, гіпер-IgE-синдром та синдром Ніймеген. Ці захворювання легше виявити серед інших первинних імунодефіцитів, оскільки на ранньому етапі діагностики достатньо консультації фахових спеціалістів та використання неспецифічних методів досліджень.

Наступні п’ять підгруп були виділені згідно чинної класифікації первинних імунодефіцитів: дефекти антитілоутворення, комбіновані імунодефіцити, дефекти імунної дисрегуляції, дефекти фагоцитозу та дефекти вродженого імунітету.

Таблиця 1: Нозологічні підгрупи первинних імунодефіцитів у дослідженні.

Підгрупи ПІД	антитілоутворення	комбіновані	імунної дисрегуляції	фагоцитозу	вродженого імунітету	Вісконтта-Олдрича	Гіпер-IgE	Ді-Джорджі	Ніймеген
Кількість пацієнтів	90	8	4	48	4	3	2	1	3
Частота в популяції, $n*10^{-6}$	45.13	6.166	3.332	5.252	1.476	0.5	0.5	50	0.25-4000

У таблиці 1 наведено кількість досліджуваних в кожній виділеній підгрупі, а також середню частоту, з якою вказана патологія зустрічається в популяції [85,108].

Для аналізу клінічних даних пацієнтів був використаний метод мультиномінальної (поліномінальної) логістичної регресії. Саме цей метод дозволяє не лише порівняти досліджувані підгрупи між собою, але й з’ясувати, який ризик потрапити в кожну із підгруп, якщо у пацієнта є та чи інша ознака. Крім того, деякі клінічні маркери є кількісними, а деякі якісними. І обрана регресійна методика є однією з небагатьох, яка може оцінити обидва види маркерів.

Нашою метою було отримання експоненційного бета-показника Exp(B), що є одним із найважливіших показників результатів мультиномінальної логістичної

регресії. Цей коефіцієнт показує, у скільки разів вищий ризик у пацієнта, що має один випадок конкретної ознаки, потрапити у дану досліджувану підгрупу порівняно з іншими досліджуваними підгрупами. Причому та сама ознака в різних підгрупах матиме різні коефіцієнти. Крім нозологічного розподілу, ми провели окремі розрахунки для різного віку, щоб зрозуміти динаміку ризиків пацієнта з часом.

Таким чином, для кожного клінічного маркера для кожної підгрупи ПІД і для кожного окремого віку ми вирахували та отримали коефіцієнт, який показує ступінь ризику, що саме дана окрема клінічна ознака у даному конкретному віці призвела до встановлення нозологічного діагнозу ПІД у досліджуваного пацієнта. При розрахункові коефіцієнта однієї ознаки метод мультиномінальний метод логістичної регресії ризики інших клінічних ознак для всіх інших підгруп ПІД у вибраному віці, а також (лише для кількісних ознак) додатково частоту випадків, що ставалися у дитини до цього віку. Статистичні обчислення виконані з довірчим інтервалом 0,95 на програмній платформі IBM SPSS Statistics 11.

Отримані результати виявилися подібними до відомої клінічної характеристики досліджуваних ПІД. Проте в подібному варіанті ніхто до нас ще не оцінював кожний клінічний маркер для кожного віку з диференціацією щодо ПІД.

Результуючі дані будуть впроваджені для удосконалення алгоритмів імунологічного онлайн-тесту з використанням іншої регресійної методики – регресії Кокса [109,110]. Цей метод дозволяє розрахувати кумулятивні (сумарні) ризики:

$$hi\ (t) = h0\ (t) + Exp(\ B1X1 + B2X2 + \ldots + BnXn\ )$$

де h0 – базова частота у популяції нозологічної підгрупи (таблиця 1),

Exp(Bn) – коефіцієнти ризику,

Xn – число клінічних епізодів для кількісних маркерів, одиниця для якісних маркерів.

Таким чином імунологічний онлайн-тест можливо видозмінити щодо врахування уточнених кумулятивних ризиків клінічних маркерів. При цьому тест залишиться доступним в ідентичному простому форматі.

Отримані дані представлені на рисунках 9-15 у вигляді графіків, де показана вікова структура ризиків клінічних маркерів за нозологічними підгрупами.

Тут і далі під числовим значенням “ризику клінічного маркера” мається на увазі числове значення Exp(B) для цього клінічного маркера. Ми оцінювали анамнез від 1-місячного віку, розуміючи, що є клінічні ознаки, які наявні в анамнезі будь-якого віку, наприклад, інформація про ранні смерті родичів чи наявність у них ПІД. Проте вплив цих та інших клінічних маркерів на диференціацію конкретних діагнозів був відсутній у віці як 1 місяця, так і 2 та 3 місяців. Диференціація нозологічних підгруп за вибраною статистичною моделлю починає відслідковуватися від віку 6 місяців.

4.2.1. Оцінка відносно віку ризиків клінічних маркерів дефіцитів антитілоутворення

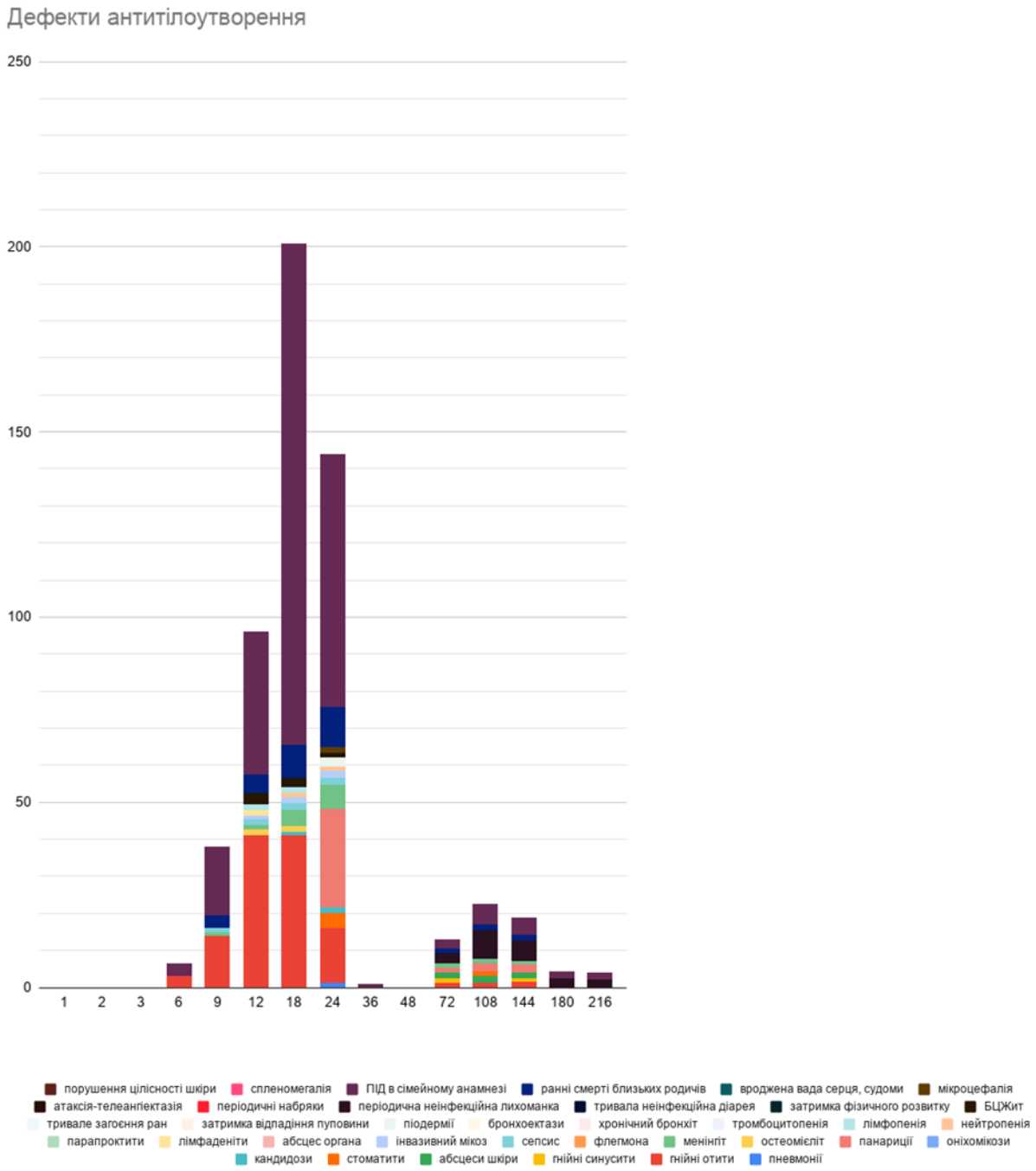

Рисунок 9: Ступінь ризиків наявності дефіцитів антитілоутворення при виявленні окремих клінічних маркерів у анамнезі при опитуванні в різному віці.

За отриманими результатами (методом мультиномінальної логістичної регресії з довірчим інтервалом 95%) у досліджуваних 90 пацієнтів із дефіцитами

антитілоутворення можна переконатися у тенденції ранніх клінічних проявів хвороби від 6-місячного віку. Причому частіше всього підозра саме про дефіцит антитілоутворення відносно інших ПІД відбувається у віці від 9 місяців до 2 років (рисунок 9).

Ризик пневмоній зафіксований при оцінюванні анамнеза у віці 2 років з коефіцієнтом ризику Exp(B) на рівні 1,264.

Гнійні отити мають зафіксовані підвищені ризики при оцінюванні анамнеза у віці 6 місяців (коефіцієнт ризику 3,211), 9 місяців (13,937), 12 місяців (41,167), 18 місяців (41,053), 2 років (14,7), 6, 9 та 12 років (1,186–1,502). Таким чином для гнійних отитів при дефіцитах антитілоутворення є тенденція проявів у будь-якому віці з максимальними ризиками у 12-18 місяців, вищими до 41,167 разів, середній ризик – 14,762.

Гнійні синусити зафіксовані у віці 6 років з коефіцієнтом ризику 1,415 та в 12 років – 1,081. Середній показник ризику – 1,248.

Для абсцесів шкіри вік виявлення також в цьому проміжку: 6 років (1,347), 9 років (1,707) та 12 років (1,535). Середній коефіцієнт – 1,530.

Рецедивні стоматити немаханічного походження при дефіцитах антитілоутворення зафіксовані з більшими ризиками відносно інших нозологій імунодефіцитів у пацієнтів віком 2 років (4,111) та 9 років (1,196). Середній коефіцієнт – 2,652, піковий – у 2 роки.

Рецидивні кандидози – у віці 18 місяців (1,025) та 2 років (1,625). Середній коефіцієнт ризику по цьому клінічному маркеру для дефіцитів антитілоутворення – 1,325.

Панариції та пароніхії виявлялися з вищими ризиками у віці 2 років (26,411), 6 років (1,458), 9 років (2,196), 12 років (1,908). Середній коефіцієнт ризику 7,933 для дефіцитів антитілоутворення. Піковий ризик прояву у 2-річному віці.

Остеомієліти фіксувалися у віці 12 та 18 місяців з ризиками, вищими ніж у інших нозологій у 1,36 та 1,353 рази відповідно, у середньому в 1,357 разів.

Менінгіти – з 9 місяців (1,012) та надалі у 12 місяців (1,487), 18 місяців (4,389), 2 роки (6,731), а також у 6 років (1,238), 9 років (1,436) та 12 років (1,221). Середній коефіцієнт ризику для менінгітів 2,502, найвищі ризики у 2 роки.

Сепсис у пацієнтів з дефіцитами антитілоутворення відносно інших нозологій ПІД проявлявся дещо частіше у віці 9 та 12 місяців (1,012 та 1,297), з подальшим наростанням у 18 та 24 місяці (1,779 та 1,628). Середній коефіцієнт 1,429.

Гнійні лімфаденіти зафіксовані у даній підгрупі досліджуваних пацієнтів з коефіцієнтом ризику 1,600 у віці 12 місяців.

Нейтропенії – у віці 18 місяців (1,193) та 2 років (1,221), середній коефіцієнт 1,207. Лімфопенії – у 12 місяців (1,506), 18 місяців (1,625), середній коефіцієнт 1,566.

Гнійничкові захворювання шкіри – у віці 2 років з коефіцієнтом ризику 2,398.

Ускладнення після БЦЖ-вакцинації фіксувалися в анамнезі цієї вибірки пацієнтів у віці 12, 18 та 24 місяців (відповідно 3,072, 2,436 та 1,308), середній коефіцієнт ризику 2,272.

Повторна лихоманка без інших інфекційних симптомів – з 6-річного віку (2,755), далі у 9 років (7,688), 12 років (5,576), 15 років (2,451) і 18 років (2,170). Таким чином середній Exp(B) для цього клінічного маркера становить 4,128, фіксація в анамнезі у 6-18 років з піком у 9-річному віці.

Ранні смерті близьких родичів проявляли вищі ступені ризику при дефіцитах антитілоутворення щодо інших нозологічних підгруп в анамнезі 9 місяців (3,389), 12 місяців (5,000), 18 місяців (9,064), 2 років (10,885), а також з меншими значеннями для віку 6, 9 та 12 років (відповідно 1,110, 1,303, 1,245). Пік виявлення

впливу цього маркера на встановлення діагнозу – у віці до 2 років, середній коефіцієнт ризику 4,571.

Найвищі ризики розвитку дефіцитів антитілоутворення виявлені у пацієнтів з наявним ПІД в сімейному анамнезі, що не видається дивним – високі ризики зафіксовані в анамнезі від 6 місяців до 18 років: 6 місяців (3,211), 9 місяців (18,604), 12 місяців (38,567), 18 місяців (135,312), 2 роки (68,069), 3 роки (1,016), 6 років (2,403), 9 років (5,816), 12 років (4,824), 15 років (1,936), 18 років (1,747). Середній коефіцієнт ризику 25,591, піковий – 135,312 у 18 місяців. Враховуючи математичну модель методу мультиномінальної логістичної регресії, а також враховуючи вплив такого незмінного для будь-якого віку показника, як наявність ПІД в сімейному анамнезі, можна оцінити певне зменшення числових коефіцієнтів після 3-річного віку для цього клінічного маркера, оглядаючи інші нозологічні підгрупи ПІД. Оскільки саме після 3-4 років розпочинається поява деяких симптомів для інших ПІД. Тому відносні коефіцієнти ризику зменшуються для цього маркера, якщо оцінювати анамнез у 3 або 4 роки, але клінічний ризик залишається високим протягом всього життя пацієнта, особливо при відсутності імунологічного лікування. А імунологічне лікування передбачає пожиттєву замісну терапію препаратами людського імуноглобуліну.

Випадок гіпер-IgM-синдрому

Хлопчик від першої вагітності мав лише у віці 3 місяців гострий пієлонефрит, інших серйозних інфекцій в ранньому віці не мав. У віці 2 років 11 місяців мав гострий герпетичний гінгівостоматит із виразково-некротичним синдромом та супутньою залізодефіцитною анемією, через що був госпіталізований. Було запідозрено первинний імунодефіцит з гіпогамаглобулінемією, можливо з малюковим транзиторним перебігом.

У віці 3 років 2 місяців госпіталізований з позалікарняною інтерстиційною пневмонією, ускладненою двобічним пневмотораксом та пневмомедіастінумом, з дихальною недостатністю третього ступеня.

При дослідженні сироваткових імуноглобулінів виявилося підвищення рівня IgM, при наступних дослідженнях виявлено тенденцію до роступового зниження рівнів IgG. Показники протягом 5 місяців від моменту підозри на ПІД: IgA – в межах 0-0,24 г/л (нижче вікової норми), IgM – 0,36-7 г/л (вікова норма або вище норми в різні місяці), IgG поступово знижувався з 3,89 г/л до 1,649 г/л.

З віку 3 років 3 місяців пацієнт на щомісячній терапії внутрішньовенним імуноглобуліном у до 400 мг/кг. В подальшому у віці 4-5 років були дві спроби тимчасово відмінити щомісячний внутрішньовенний імуноглобулін, чи немає у хлопчика транзиторної гіпогамаглобулінемії. Однак поступове зниження IgG змусило повернутися до постійної періодичної замісної терапії імуноглобуліном.

При появі можливості генетичного обстеження воно було проведене хлопчикові, його мамі та сестрі. У пацієнта виявлено мутацію гену CD40LG, варіант c.508_510delTAT (p.Tyr170del), що пов’язаний з Х-зчепленим синдромом гіпер-IgM-синдрому. У мами виявлено носійство цього ж варіанту гена, а у сестри не виявлено такої мутації.

Наразі хлопчик щомісяця приймає замісне лікування внутрішньовенним імуноглобуліном, має можливість в подальшому обрати як варіант щотижневий підшкірний імуноглобулін. Замісна терапія має високу вартість, потреба в імуноглобуліні росте в часі відповідно до маси тіла пацієнта з ПІД.

На сьогодні в Україні державна програма забезпечує цю замісну терапію не лише дітям, але й уже дорослим. Тому пацієнти з ПІД, що мають прояви дефіциту антитілоутворення, при періодичній замісній терапії мають повноцінне і якісне життя.

4.2.2. Оцінка відносно віку ризиків клінічних маркерів дефектів фагоцитозу

За отриманими результатами (методом мультиномінальної логістичної регресії з довірчим інтервалом 95%) у досліджуваних 48 пацієнтів з дефектами фагоцитозу видно тенденцію ранніх клінічних проявів захворювань від 6-місячного віку протягом усього життя пацієнта (рисунок 10).

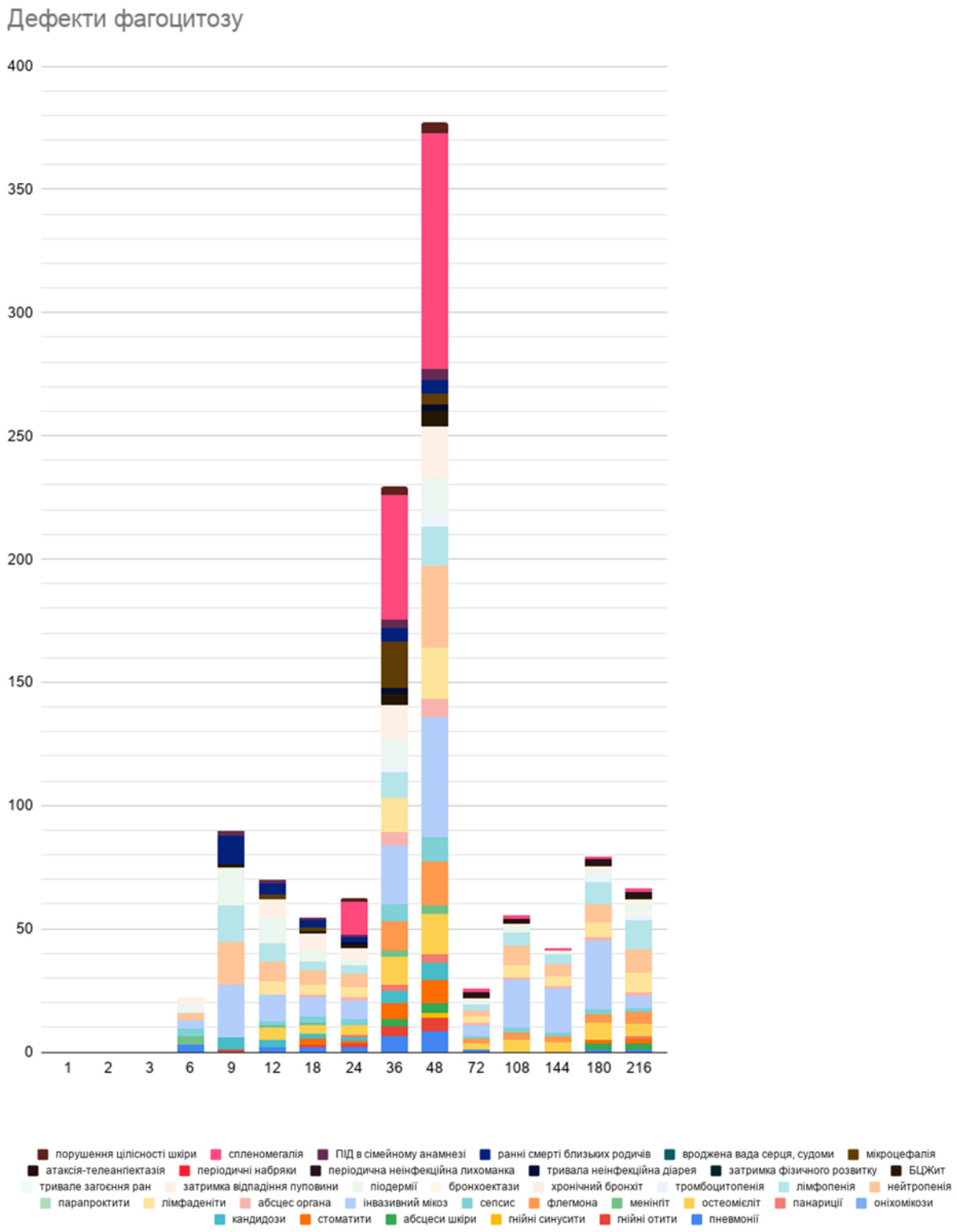

Рисунок 10: Ступінь ризиків наявності дефектів фагоцитозу при виявленні окремих клінічних маркерів у анамнезі при опитуванні в різному віці.

Пневмонії у пацієнтів із дефектами фагоцитозу проявляються при оцінюванні анамнеза в 6 місяців (коефіцієнт ризику Exp(B) на рівні 3,211), далі зафіксовані у 12 місяців (2,060), 18 місяців (1,911), 2 роки (2,111), у 3 роки (6,665), у 4 роки максимум виявлення (8,618), далі дещо менше у 6 років (1,166), а також у старшому віці – в 15 та 18 років (1,133 та 1,084 відповідно). Середній коефіцієнт ризику пневмоній при дефектах фагоцитозу у дітей – 3,107.

Гнійні отити проявлялися також з раннього віку – в 9 місяців (1,028). Далі у 18 місяців (1,085), 2 роки (1,114), ще більше у 3 роки (3,588), максимум ризику проявлення у 4 роки (5,054), надалі високі ризики не реєструвалися. Середній коефіцієнт ризику – 2,374.

Гнійні синусити при дефектах фагоцитозу фіксувалися у 4 роки, коефіцієнт ризику 2,318.

Абсцеси шкіри – у 3 та 4 роки (3,228 і 4,029), у 15 та 18 років (2,372 і 2,490). Середній ризик вищий для абсцесів шкіри у цій підгрупі ПІД у 3,030 разів відносно інших досліджуваних нозологічних підгруп ПІД.

Стоматити, що рецидивують, проявлялися у 18 місяців (2,676), 2 роки (1,305), 3 роки (6,306), 4 роки (9,452), 15 років (1,578) та 18 років (1,716). Середній коефіцієнт ризику – 3,839.

Рецидивні кандидози – з 9 місяців (4,886), з продовженням проявів у 12 місяців (3,045), 18 місяців (1,782), 24 місяці (1,510), 3 роки (4,785) та з максимумом у 4-річному віці (6,504). Середній коефіцієнт ризику для кандидозів – 3,752.

Панариції та пароніхії фіксувалися у 2 роки (1,080), 3 роки (2,932), 4 роки з максимумом (3,576), а також у 18 років (1,240). Середній ризик з коефіцієнтом у 2,207.

Остеомієліти – у віці 12 місяців (4,635), 18 місяців (3,479), 2 роки (3,905), 3 роки (11,219), 4 роки з максимумом коефіцієнта (16,698), 6 років (2,241), 9 років

(4,921), 12 років (4,065), 15 років (6,595), 18 років (4,814). Можна говорити так само про вищі ризики у віці 4 років з коефіцієнтом 16,698 та середній коефіцієнт ризику 6,257. Проте, як бачимо, наявність остеомієліту в анамнезі значно впливає на встановлення діагнозу дефектів фагоцитозу при оцінюванні історії хвороби практично в будь-якому віці дитини.

Менінгіти при дефектах фагоцитозу мають ризики бути виявленими в анамнезі у 6-місячному віці (3,211), далі в 12 місяців (1,108), 18 місяців (1,127), 3 роки (2,328), з максимумом у 4 роки (3,039). Середній коефіцієнт ризику – 2,163.

Флегмони фіксувалися з 3-річного віку: у 3 роки (12,185), в 4 роки максимальний коефіцієнт (18,148), у 6 років (1,938), 9 років (3,199), 12 років (2,506), 15 років (3,892), 18 років (4,888). Середній Exp(B) для флегмон при дефектах фагоцитозу – 6,679.

Сепсис – у віці 6 місяців (3,211), 12 місяців (1,590), 18 місяців (2,125), 2 років (2,151), 3 років (6,917), 4 років (9,557), 6 років (1,342), 9 років (1,546), 12 років (1,324), 15 років (1,725), 18 років (1,634). Максимум коефіцієнта ризику становив 9,557, середній показник – 3,011.

Інвазивні мікози також мали вплив на ризики підозри дефектів фагоцитозу при оцінюванні анамнеза будь-якого віку, починаючи з 6 місяців. Справді, патофізіологія цих нозологій передбачає розвиток грибкової інфекції. Коефіцієнти ризику оцінені для віку 6 місяців (3,211), 9 місяців (21,578), 12 місяців (10,888), 18 місяців (7,988), 2 років (7,413), 3 років (23,638), 4 років (48,697), 6 років (4,227), 9 років (19,542), 12 років (17,652), 15 років (27,578), 18 років (4,888). Як бачимо, локальні екстремуми коефіцієнтів ризику наявні як у дошкільному, так і в підлітковому віці. Максимальний коефіцієнт 48,697, середній – 16,442.

Абсцеси внутрішніх органів – у віці 18 місяців (1,017), у 2 роки (1,500), 3 роки (5,576), в 4 роки максимальний коефіцієнтів (7,749), у 6 років (1,124), 9 років

(1,235), 12 років (1,172), 15 років (1,527), 18 років (1,423). Середній коефіцієнт ризику для цього клінічного маркера 2,480.

Гнійні лімфаденіти, що рецидивують, зафіксовані у 12 місяців (5,669), 18 місяців (4,122), у 2 роки (4,349), 3 роки (13,774), 4 роки (20,741), 6 років (2,314), 9 років (4,984), 12 років (4,061), 15 років (6,356), 18 років (7,813). Максимум коефіцієнта ризику також припадає на 4 роки – 20,741, середній показник – 7,418.

Виявлення нейтропенії в анамнезі дітей з дефектами фагоцитозу найчастіше відбувалося в 9 місяців та в 4 роки: у 6 місяців (3,211), 9 місяців (17,237), 12 місяців (7,614), 18 місяців (5,882), у 2 роки (5,424), в 3-річному віці модель врахувала вплив критерію нейтропенії незначущим для диференціації з іншими ПІД, у 4 роки (33,165), 6 років (2,720), 9 років (7,487), 12 років (5,071), 15 років (7,044), 18 років (9,671). Середній коефіцієнт – 9,502.

Лімфопенії мають найвищі коефіцієнти ризику також у віці 9 місяців, 3 та 4 років, і додатково у 18 років: у 9 місяців (14,707), 12 місяців (7,493), 18 місяців (3,424), у 2 роки (3,104), 3 роки (10,119), 4 роки (15,887), 6 років (2,109), 9 років (5,873), 12 років (3,568), 15 років (9,303), 18 років (11,998). Середній коефіцієнт ризику – 7,962.

Бронхоектази серед досліджуваних дітей з ПІД незначно, з коефіцієнтом 1,086, але все ж вплинули на ризик підозри дефектів фагоцитозу лише при оцінюванні анамнеза 18-річного віку.

А гнійничкові інфекції шкіри фіксувалися як прояв цієї підгрупи ПІД протягом усього життя: у віці 6 місяців (3,211), 9 місяців (15,433), 12 місяців (10,235), 18 місяців (5,194), 2 років (2,940), 3 років (10,780), 4 років (15,879), 6 років (1,622), 9 років (2,054), 12 років (1,546), 15 років (2,384), 18 років (3,058). Максимуми коефіцієнтів ризику – у віці 9-12 місяців та 3-4 років, середній показник – 6,195.

Затримка відпадіння пуповинного залишку була зафіксована у 6 місяців (3,211), 12 місяців (7,436), 18 місяців (6,079), 2 роки (4,294), 3 роки (13,781), 4 роки (13,781 – максимум), 6 років (1,207), 9 років (1,052), 15 років (1,700), 18 років (1,825).

Ускладнення після щеплення БЦЖ фіксувалися в анамнезі як ризикові у віці 9 місяців (1,291), 18 місяців (1,041), 2 років (1,536), 3 років (4,658), 4 років (6,099), 6 років (1,240), 9 років (1,172), 15 років (1,449), 18 років (1,537). Середній коефіцієнт ризику – 2,225.

Хронічна неінфекційна діарея тривалістю понад один місяць зафіксована у віці 2, 3 та 4 років з відповідними ризиками у 1,020, 2,529 та 2,895 разів. Середній коефіцієнт – 2,148.

Повторні безпричинні лихоманки в анамнезі мали вплив на діагноз дефектів фагоцитозу у віці 6 і 9 років (1,117 та 1,032 відповідно), у 15 і 18 років (1,439 та 1,513 відповідно). У середньому розрахований коефіцієнт складає 1,290.

Смерті близьких родичів у ранньому віці від інфекційних або онкологічних хвороб мали ризики при оцінюванні анамнеза у 12 місяців (11,491 – максимум), 18 місяців (4,420), 2 роки (3,152), 3 роки (5,376) і 4 роки (5,803). Середній коефіцієнт ризику 5,315.

Наявність встановленого ПІД у родинному анамнезі вплинула на дефекти фагоцитозу, але не стала топ-маркером, як при дефіцитах антитілоутворення. Цей маркер проявив себе у 12 місяців (2,089), 18 місяців (1,335), 2 роки (1,226), 3 роки (3,410), 4 роки (4,268). Середній коефіцієнт ризику 2,235.

Спленомегалія – у 2 роки (13,523), 3 роки (50,472), 4 роки (95,63 – максимум), 6 років (1,594), 9 років (1,574), 12 років (1,260), 15 років (1,258), 18 років (1,269). Середній коефіцієнт ризику спленомегалії досить високий – 20,823.

Структурні ураження шкіри зафіксовані у 2-річному, 3-річному і 4-річному віці з коефіцієнтами ризику відповідно у 1,206, 3,730 і 4,798. Середній коефіцієнт – 3,245.

Як бачимо, при дефектах фагоцитозу клінічні маркери проявляються протягом усього дитячого віку. При цьому найбільш висока ймовірність встановлення діагнозу дефектів фагоцитозу відносно інших ПІД виявлена у віці 3-4 років, тому важливо вірно оцінити клінічні прояви для більш раннього встановлення діагнозу із цієї групи вроджених імунодефіцитів.

4.2.3. Оцінка відносно віку ризиків клінічних маркерів комбінованих імунодефіцитів

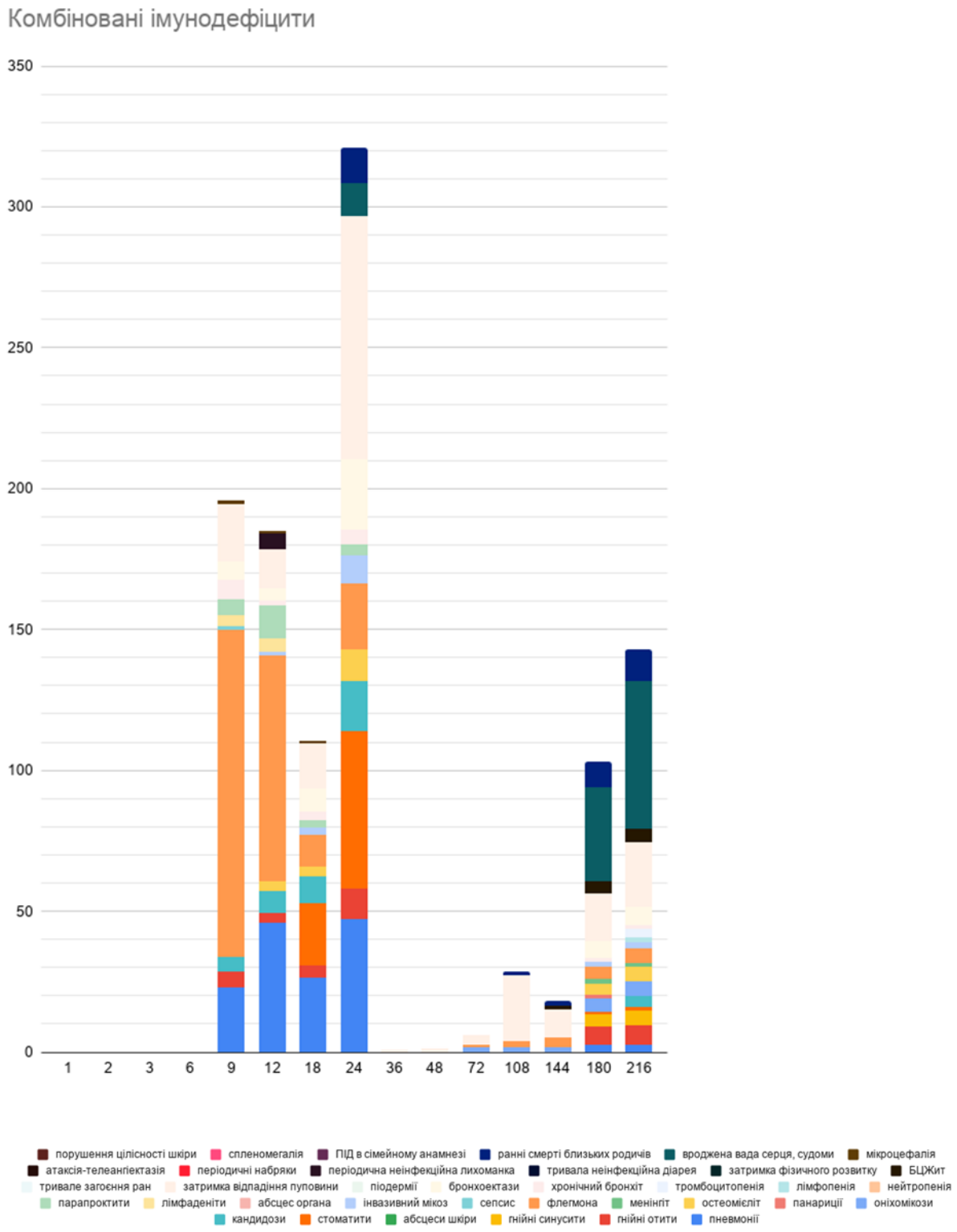

Рисунок 11: Ступінь ризиків наявності комбінованих імунодефіцитів при виявленні окремих клінічних маркерів у анамнезі при опитуванні в різному віці.

Для комбінованих імунодефіцитів ризики певних клінічних маркерів є надмірно високими для їх відображення на графіках, щоб при цьому інші клінічні маркери залишалися наочно доступними. З цією метою коефіцієнти ризику, де Exp(B) > 1000 (маркери менінгітів, абсцесів внутрішніх органів, хронічної діареї), на графіках не вказані.

Пневмонії мали ризики щодо подальшого встановлення діагнозу комбінованого імунодефіциту при оцінюванні анамнезу досліджуваних дітей у віці 9 місяців (22,818), 12 місяців (45,916), 18 місяців (26.372), 2 років (47,204 – максимум), а також 15 років (2,431) та 18 років (2,618). Середній коефіцієнт ризику становить 24,560.

Гнійні отити – у віці 9 місяців (5,707), 12 місяців (3,654), 18 місяців (4,316), у 2 роки (10,919 – максимум), 15 років (6,749), 18 років (6,966). Середній коефіцієнт – 6,385.

Гнійні синусити фіксувалися у 15 та 18 років з відповідними коефіцієнтами ризику 4,095 та 5,219, середнім значенням 4,657.

Рецидивні немеханічні стоматити – у віці 18 місяців (22,054), 2 років (55,608 – максимум), 15 років (1,161), 18 років (1,412). Середній коефіцієнт ризику для цього маркера – 20,059.

Рецидивні кандидози – в 9 місяців (5,181), 12 місяців (7,746), 18 місяців (9,426), 2 роки (18,138 – максимум), а також у 18 років (3,604). Середній коефіцієнт для кандидозів – 8,819.

Оніхомікози поступово наростали в плані коефіцієнтів ризику з віку 6 років (1,585), і далі в 9 років (1,570), 12 років (1,910), 15 років (4,477), 18 років (5,108 – максимум). Середній коефіцієнт ризику 2,930.

Панариції та пароніхії фіксувалися лише в 15 років з незначним коефіцієнтом ризику 1,302.

Остеомієліти небезпечніші щодо клінічної підозри діагнозу комбінованого імунодефіциту: у віці 12 місяців (3,514), 18 місяців (3,723), 2 років (10,914 – максимум), 15 років (4,039), 18 років (5,234).

А менінгіти вперше показали серед маркерів вищеописаних підгруп ПІД перейшли межу коефіцієнта ризику вище тисячі, навіть вище 100 тисяч. Отже, наявність менінгіту в анамнезі ризикова щодо підозри на комбінований імунодефіцит в будь-якому віці: з 9 місяців (116,315), у 12 місяців (182,424), 18 місяців (30,943), 2 роки (146,936), 3 роки (4,605), 4 роки (21,667), 6 років (54,771), 9 років (21931,261), 12 років (113232,763 – максимум), 15 років (82,933), 18 років (139,264). Середній коефіцієнт ризику складає 12358,535. Ми розуміємо, що пацієнт із наявним менінгітом має дуже високу підозру на ПІД. Так, у віці 3-4 років з'являється підозра щодо не лише комбінованого імунодефіциту, але й інших типів ПІД. Тому коефіцієнти ризику для менінгітів при комбінованих імунодефіцитах у цій віковій групі знижуються. Але при менінгіті сумарний ризик підозри на ПІД загалом із будь-якої класифікаційної групи ніяк не менший у будь-якому віці.

Флегмони фіксуються у 15 та 18 років, коефіцієнти відповідно 1,653 і 1,542. Середній коефіцієнт – 1,598.

Сепсис має високі коефіцієнти в ранньому віці, а з віком дещо менші відносно інших нозологій ПІД: у віці 9 місяців (116,315 – максимум), 12 місяців (80,161), 18 місяців (11,405), у 2 роки (23,556), 6 років (1,213), 9 років (2,420), 12 років (3,206), 15 років (4,217), 18 років (5,269). Середній коефіцієнт ризику для септичних станів – 27,529.

Інвазивні мікози проявили себе лише в 9 місяців із незначним впливом – коефіцієнт ризику 1,011.

Абсцеси внутрішніх органів – також дуже високоризикові: у 18 місяців (724,164), 2 роки (1828,684 – максимум), 3 роки (8,259), 4 роки (5,806), 6 років

(7,536), 9 років (255,767), 12 років (451,236), 15 років (18,93), 18 років (31,249). Як бачимо, тенденції впливу ризиків інших ПІД, наприклад, дефектів фагоцитозу, проявляються у віці 3-4 років, проте якщо для менінгітів екстремум впливу припадає на оцінювання анамнезу в підлітковому віці, то для абсцесів внутрішніх органів припадає і на підлітковий вік, і на ранній вік з максимумом коефіцієнта у 2 роки. Середній коефіцієнт ризику у результаті теж високий і складає 370,181.

Лімфаденіти – у віці 12 місяців (1,233), 18 місяців (2,539), 2 років (9,774), а також у 15 і 18 років (1,930 та 1,991). Середній коефіцієнт ризику – 3,493.

Для нейтропеній ризики фіксуються у 9 місяців (4,015) і 12 місяців (4,438) із середнім коефіцієнтом 4,227.

Лімфопенії щодо комбінованих імунодефіцитах мають ризики дещо вищі – у віці 9 місяців (5,632), 12 місяців (11,915 – максимум), 18 місяців (2,542) та в 2 роки (3,890). Середній коефіцієнт ризику лімфопеній – 5,995.

Встановлений діагноз хронічного бронхіту впливає на підозру комбінованого імунодефіциту лише у старшому віці – ризик у 18 років з коефіцієнтом 1,615.

Бронхоектази – також лише у 18 років (3,165).

Гнійничкові інфекції шкіри навпаки, трапляються ще до року: 9 місяців (з максимальним коефіцієнтом 6,835), 12 місяців (1,487), 18 місяців (2,989), 2 роки (5,183), 15 років (1,416), 18 років (1,195). Середній коефіцієнт ризику – 3,184.

Затримка відпадіння пуповинного залишку теж має анамнестичний вплив із 9 місяців (6,835) і надалі в 12 місяців (4,655), 18 місяців (8,196), 2 роки (25,53 – максимум), 15 років (6,04), 18 років (6,621). Середній ризик із впливовим коефіцієнтом 9,646.

Ускладнення БЦЖ-вакцинації при оцінюванні анамнеза ще впливовіші на ризик підозри комбінованого імунодефіциту: у віці 9 місяців (20,259), 12 місяців (13,632), 18 місяців (15,9), у 2 роки (85,9 – максимальний коефіцієнт), 3 роки

(1,035), 4 роки (1,167), 6 років (3,327), 9 років (23,392), 12 років (10,075), 15 років (16,707), 18 років (22,793). Середній коефіцієнт ризику – 19,472.

Хронічна неінфекційна діарея тривалістю понад місяць, як один із найбільш клінічно значимих ранніх маркерів комбінованого імунодефіциту, проявив себе надмірно високими коефіцієнтами ризику, з максимумом вище 100 тисяч: у віці 9 місяців (366,229), 12 місяців (856,81), 18 місяців (951,357), 2 років (113961,482), 3 років (237,281), 4 років (95,193), 6 років (19,333), 9 років (1226,45), 12 років (4201,019), 15 років (645,524), 18 років (1279,277). Середній ризик має коефіцієнт 11258,178, що відносно ідентичний такому при менінгітах.

Періодична безпричинна лихоманка характерна для старшого віку – у 12 років (1,151), 15 років (4,364), 18 років (4,738). Середній коефіцієнт ризику – 3,418.

Наявність ПІД у сімейному анамнезі має незначні ризики щодо підозри на комбіновані імунодефіцити у 9 місяців (1,017), 12 місяців (1,044) та 2 роки (1,087). Середній коефіцієнт – 1,049.

Спленомегалія фіксується у віці 2 років (11,629), 15 років (33,503) та з максимальним ризиком у 18-річному віці (52,788). Середній ризик спленомегалії має коефіцієнт 32,640.

Структурні ураження шкіри – у 2 роки (12,883 – максимум), 9 років (1,354), 12 років (1,775), 15 років (9,016), 18 років (10,936). Середній коефіцієнт ризику – 7,193.

Отже, бачимо чітку картину значних впливів одних клінічних маркерів, надмірних впливів інших маркерів, різний вік початку їх проявів. Це важливий момент, з якого можна робити висновок, що у різних пацієнтів з тим самим діагнозом може бути зовсім різна клінічна картина, різна динаміка проявів. А незмінним залишається висока небезпека та летальність комбінованих імунодефіцитів при відсутності лікувальних заходів, особливо враховуючи

необхідність радикальної терапії методом ТГСК для більшості нозологічних діагнозів комбінованих імунодефіцитів.

Випадок хронічного шкірно-слизового кандидозу

Хлопчик від третьої вагітності народився з масою тіла 3900 грамів, зростом 56 сантиметрів. Був щеплений проти гепатиту В та вакциною БЦЖ. Має здорових брата і сестру.

З віку одного місяця спостерігався кандидозний стоматит, що став постійним. З цього ж віку почалися бронхолегеневі інфекції, що призвели через місяць до госпіталізації. З 4-місячного віку спостерігалося блювання 1-2 рази на день. У віці до року протигрибкова та антибактеріальна терапія мала слабкий або короткочасний ефект, відбувся регрес рухових навичок, хлопчик перестав ходити і потребував підтримки сидячи. Дитина майже не набирала вагу. Маса тіла в один рік становила 7500 грамів. У віці 15 місяців хлопчика привели на консультацію до дитячого імунолога, госпіталізували у клініку у важкому стані: дихальна недостатність, постійний кашель, хрипи з обох боків легень з крепітацією у нижніх відділах справа, блювання до 6 разів на день густим слизом, загальна слабкість, поганий апетит, порушення рухів (колихання при ходьбі), повільність рухів, відставання у фізичному розвитку. На слизовій оболонці порожнини рота спостерігалася масивна білувата молочниця. На шкірі навколо рота та заднього проходу були еритематозні бляшки з мацерованою поверхнею – кандидозні інтертриго.

Відзначався хронічний запальний процес у легенях із симптомами гіперпневматозу при рентгенографії, катарального ендобронхіту при бронхоскопії, кандидозного езофагіту та високого гастроезофагеального рефлюксу при езофагогастродуоденоскопії. Спостерігався значний ріст Candida в культурі зі

слизової оболонки порожнини рота та стравоходу. Мікроорганізмів у посіві крові не виявлено.

Зміни клітинного імунітету: зниження CD3+ Т-клітин (1752/мкл, нормальні діапазони: 2100-6200/мкл) внаслідок зниження CD3+CD4+ Т-клітин до 21,02%. Зниження IgA – 0,29 г/л (діапазон норми – 0,4-1,7), але інші імуноглобуліни були в межах норми: IgG – 13,59 г/л (діапазон норми – 3,5-13,6), IgM – 1,15 г/л (діапазон норми – 0,3-1,9).

Виключення ВІЛ було необхідним, оскільки було зменшення Т-лімфоцитів CD3+ CD4+.

Важливо також виключити туберкульоз, оскільки хлопчик із комбінованим імунодефіцитом вакцинований БЦЖ в пологовому будинку. Шкірний тест на туберкулін був негативним.

Рецидивні інфекції різними патогенами, що призводять до серйозних проявів захворювання, комбінований імунодефіцит при лабораторному дослідженні дали змогу запідозрити шкірно-слизовий кандидоз або менделівську схильність до мікобактеріальних захворювань.

Генетичне дослідження виявило патогенний варіант мутації c.1154C>T (p.Thr385Met) в гені STAT1, характерний для осіб з аутосомно-домінантним хронічним шкірно-слизовим кандидозом із STAT1-gof (gain-of-function) – посиленням функції STAT1. Патогенної мутації у STAT1, c.1154C>T (p.Thr385Met), у членів родини (брат, сестра, мати та батько) не виявлено.

Лікування: піперацилін-тазобактам, лінезолід, флуконазол. Внутрішньовенне введення вориконазолу мало короткочасний позитивний ефект. Подальша профілактика – протигрибкова терапія: флуконазол 100 мг/добу один раз на добу під контролем регіонального дитячого імунолога. Продовжують прийом сульфаметоксазолу-триметоприму в профілактичній дозі 2,5 мг/кг/добу один раз на

день протягом 3 місяців. Амоксицилін-клавуланат у дозі 320 мг/добу двічі на день. Терапевтичні та профілактичні призначення дали ефект, але лише тимчасовий.

У віці 20 місяців, зважаючи на неконтрольоване важке ураження легенів, рефрактерний до лікування кандидоз ротової порожнини та стравоходу, імунологічний статус, що відповідає комбінованому імунодефіциту ХШСК, загальне зниження якості життя пацієнта, постало питання про проведення ТГСК. Рішення щодо вибору ТГСК як методу лікування було важким, враховуючи, що при імунодефіциті в результаті мутації із посиленням функції в STAT1 немає єдиної думки щодо використання трансплантації кісткового мозку як лікування через високу смертність пацієнтів із таким діагнозом. У той же час на користь радикального способу лікування були дані про те, що в пацієнтів з мутаціями STAT1-gof, які вижили після ТГСК, відбувалося повне відновлення імунітету. Рішення було прийнято спільно з батьками пацієнта, які, незважаючи на всі ризики, наполягали на ТГСК через низьку якість життя дитини та всієї родини, а також через відсутність надії на покращення.

Донором за згодою батьків стала сестра хлопчика, яка мала повну з ним сумісність за результатами HLA-типування. Трансплантація кісткового мозку виконувалася під контролем дитячих онкогематологів в Національній дитячій спеціалізованій лікарні «Охматдит». Після госпіталізації в онкогематологічний центр у віці 22 місяців стан хлопчика був важким через основне захворювання, дихальну недостатність першого ступеня, білково-енергетичну недостатність другого ступеня, анемію середнього ступеня. Хлопчик підлягав серйозній хіміопідготовці, щоб усі інфекційні процеси були відсутні перед трансплантацією: системна антибактеріальна та протигрибкова терапія (меропенем, вориконазол), внутрішньовенний людський імуноглобулін 10%, часткове парентеральне харчування, терапія парентеральним залізом та еритропоетином. Стан дитини стабілізувався, маса збільшилася на 1600 грамів. Комплексне

передтрансплантаційне обстеження пацієнта та донора не показали абсолютних протипоказань до алло-ТГСК. Соматичний статус до процедури алло-ТГСК за шкалою Ланського становив 70%.

Після ТГСК пацієнт вижив, однак, в процесі трансплантації спостерігалися ускладнення у вигляді гострої і хронічної реакції «трансплантат проти хазяїна», що вимагало подальшого контролю спеціалістів, лікування паралельних запальних процесів у легенях, наднирниках, кишківнику.

Імунологічне відновлення у хлопчика все ж відбулося, інфекційний процес надалі не проявлявся. Пацієнт став активним і в даний час в своєму фізичному розвитку не відрізняється від однолітків.

Таким чином, необхідність якомога більш ранньої діагностики відіграє ключову роль для усіх ПІД, що вимагають ТГСК. Лише тоді пацієнти із важкими формами ПІД можуть мати шанс на вихід із кола повторних важких інфекцій.

4.2.4. Оцінка відносно віку ризиків клінічних маркерів хвороб імунної дисрегуляції

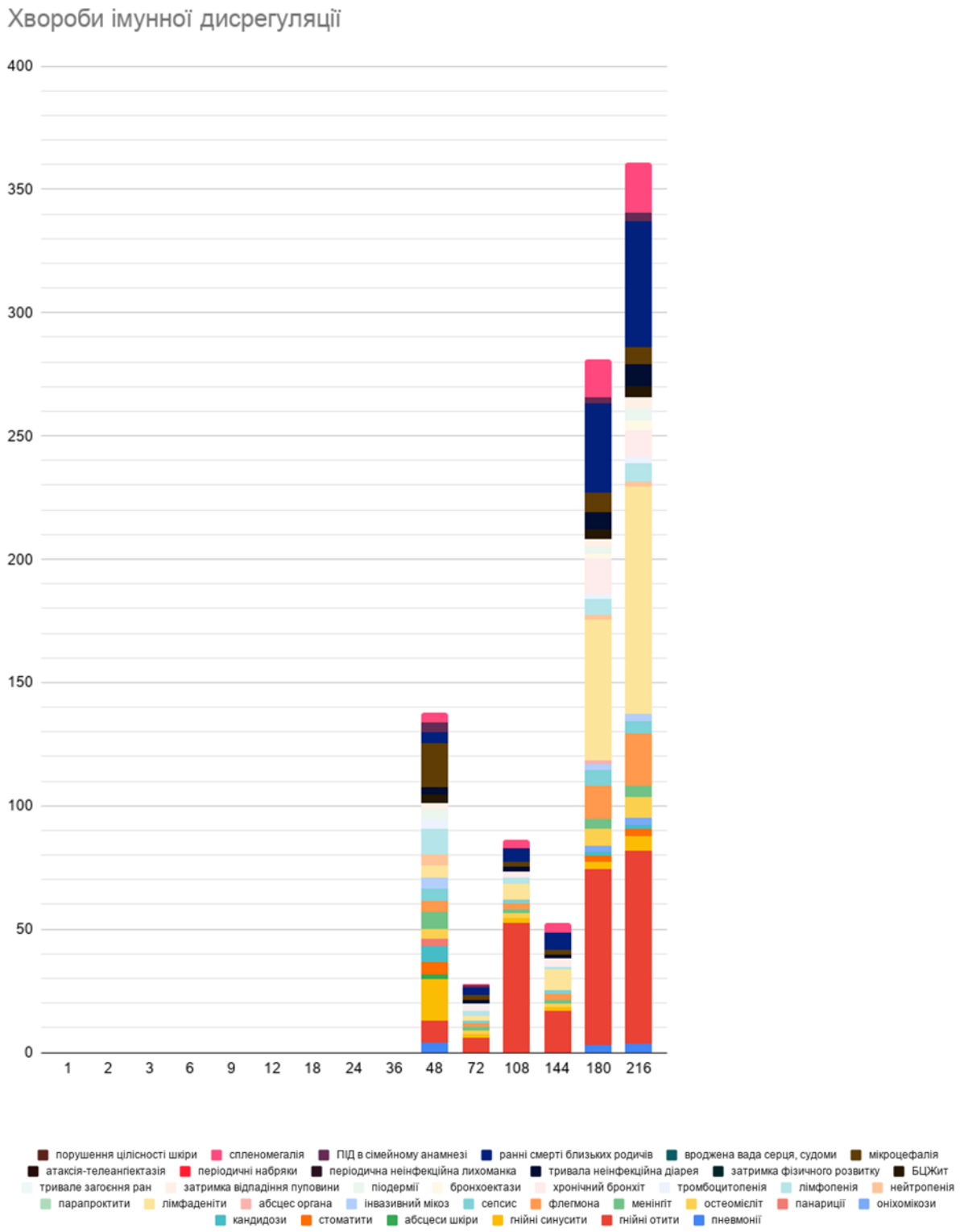

Рисунок 12: Ступінь ризиків наявності хвороб імунної дисрегуляції при виявленні окремих клінічних маркерів у анамнезі при опитуванні в різному віці.

За отриманими результатами (методом мультиномінальної логістичної регресії з довірчим інтервалом 95%) у досліджуваних 4 пацієнтів з хворобами імунної дисрегуляції бачимо вплив клінічних маркерів на встановлення діагнозу такого типу ПІД лише з 4-річного віку (рисунок 12).

Можна допустити невірну здогадку про меншу кількість досліджуваних пацієнтів із вказаної підгрупи, проте видно високі коефіцієнти ризиків у старшому дитячому віці для багатьох клінічних маркерів, тому вплив критеріїв на ризик потрапляння в підгрупу існує значний. Єдиний мінус меншої вибірки деяких підгруп може дати відсутність проявів в певних вікових групах залежно від індивідуальних особливостей клінічної маніфестації хвороб у досліджуваних пацієнтів.

Пневмонії в анамнезі пацієнтів із хворобами імунної дисрегуляції мають вплив щодо підозри на діагноз у віці 4 років (3,861), 15 років (2,900), 18 років (3,258). Середній коефіцієнт ризику – 3,340.

Гнійні отити – у 4 роки (9,103), 6 років (5,782), 9 років (52,623), 12 років (16,703), 15 років (71,258) та максимальний коефіцієнт ризику у 18 років (78,329). Середній коефіцієнт – 38,966.

Гнійні синусити – в 4 роки (16,75 – максимум), 6 років (1,900), 9 років (2,027), 12 років (1,525), 15 років (3,148), 18 років (6,206). Середній коефіцієнт ризику при дефектах імунної регуляції складає для гнійних синуситів 5,259.

Абсцеси шкіри зафіксовані у 4 роки з коефіцієнтом ризику 1,995.

Рецидивні немеханічні стоматити – у 4 роки (4,924), 15 років (2,669), 18 років (3,055). Середній коефіцієнт – 3,549.

Кандидози – у віці 4 років (6.559), 15 років (1,476), 18 років (1,570). Середнє значення ризику – 3,202.

Оніхомікози – у 15 та 18 років з коефіцієнтами ризику 2,402 та 2,775, у середньому 2,589.

Панариції або пароніхії лише зафіксовані в 4-річному віці з коефіцієнтом 2,874.

Остеомієліти – у віці 4 років (3,790), 6 років (1,358), 9 років (1,893), 12 років (1,629), 15 років (6,813), 18 років (8,325 – максимум). Середній коефіцієнт ризику – 3,968.

Менінгіти при хворобах імунної дисрегуляції – в 4 роки (7,180), 6 років (1,191), 9 років (1,393), 12 років (1,377), 15 років (3,935), 18 років (4,746). Середній коефіцієнт – 3,304.

Флегмони мали значний вплив з наростанням показника ризику з віком – у 4 роки (4,374), 6 років (1,569), 9 років (2,323), 12 років (2,699), 15 років (13,413), 18 років (21,048 – максимум). Середній коефіцієнт – 7,517.

Сепсис – у віці 4 років (4,902), 6 років (1,290), 9 років (1,516), 12 років (1,582), 15 років (6,424), 18 років (4,984). Середній коефіцієнт ризику для сепсису – 3,450.

Інвазивні мікози вплинули на підозру щодо хвороб імунної дисрегуляції при зборі анамнезу не для кожного віку, а лише в 4 роки (4,520 – максимум), 15 років (2,713) та 18 років (2,957). Середній коефіцієнт ризику – 3,397.

Абсцеси внутрішніх органів влинули на ризик підозри лише в 15 років з коефіцієнтом 1,323.

Гнійні лімфаденіти – в 4 роки (5,234), 6 років (2,004), 9 років (6,484), 12 років (8,247), далі різке наростання у 15 років (56,976) та максимум у 18 років (92,141). Середній ризик такого епізоду має коефіцієнт 28,514.

Для нейтропеній обчислення дали результати в 4 роки (3,999), 15 років (1,875) і 18 років (1,986). Середній коефіцієнт – 2,620.

Для лімфопенічних станів ризики виявилися більш впливовими – у віці 4 років (10,770 – максимальний коефіцієнт), 6 років (1,802), 9 років (2,736), 12 років (1,048), 15 років (6,620), 18 років (7,764). Середній показник – 5,123.

Тромбоцитопенії – у 4 роки (3,926), 15 років (2,036), 18 років (2,425). Середній коефіцієнт ризику – 2,796.

Діагноз хронічного бронхіту в анамнезі не мав впливу в 4 роки, далі ризики проявлялися у віці 6 років (1,863), 9 років (2,609), 12 років (3,147), 15 років (14,048 – максимум), 18 років (10,964). Середній коефіцієнт – 6,526.

Наявність бронхоектазів – у 15 та 18 років (2,069 та 3,875) з середнім коефіцієнтом ризику 2,972.

Піодермії – у віці 4 та 6 років (3,655 і 1,228), 15 та 18 років (3,158 і 4,808). Середній показник для гнійничкових захворювань шкіри – 3,212.

Затримка відпадіння пуповинного залишку мали вплив при оцінюванні анамнезу в 4-річному віці (2,605), у 15 років (3,107) і максимально у 18 років (4,286). Середній коефіцієнт ризику 3,333 для цього клінічного маркера при хворобах імунної дисрегуляції.

Мали значення також ускладнення після протитуберкульозного щеплення БЦЖ – з впливом на ризик підозри у 4 роки (3,319), 15 років (3,604), 18 років (4,439). Середній коефіцієнт – 3,787.

Хронічна неінфекційна діарея тривалістю понад один місяць – у 4 роки (3,448), 6 років (1,299), 9 років (1,844), 12 років (1,822), 15 років (7,246), 18 років (9,304 – максимум). Середній коефіцієнт ризику 4,161.

Наявність ПІД4 і в анамнезі родини при оцінюванні анамнезу – у віці 4 та 6 років (4,390 і 1,177), 15 та 18 років (2,644 і 3,506). Середній показник ризику – 2,929.

Ранні смерті близьких родичів від інфекційних хвороб або онкозахворювань виявлялися важливими при оцінюванні анамнезу, особливо у більш старшому віці:

в 4 роки (4,061), 6 років (2,828), 9 років (5,266), 12 років (7,032), 15 років (36,024), 18 років (50,901 – максимум). Середній коефіцієнт досить впливовий – 17,685.

Структурні ураження шкіри – у віці 4 років (3,855), 6 років (3,539), 9 років (3,676), 12 років (3,814), 15 років (15,14), 18 років (максимум, 20,055). Середній коефіцієнт – 7,847.

Найбільші підозри діагнозу хвороб імунної дисрегуляції відносно інших ПІД викликає наявність спленомегалії: у 4 роки (4,103), 6 років (79,213), 9 років (811,756), 12 років (1845,474), 15 років (6718,432), 18 років (16470,095 – максимум). Середній коефіцієнт ризику спленомегалії становить 4321,512. Даний клінічний маркер не представлений у графіку внаслідок коефіцієнту Exp(B) понад 1000.

4.2.5. Оцінка відносно віку ризиків клінічних маркерів дефектів вродженого імунітету

За отриманими результатами (методом мультиномінальної логістичної регресії з довірчим інтервалом 95%) у досліджуваних 4 пацієнтів з дефектами вродженого імунітету логістичний вплив коефіцієнтів з’являється лише з 6-річного віку (рисунок 13).

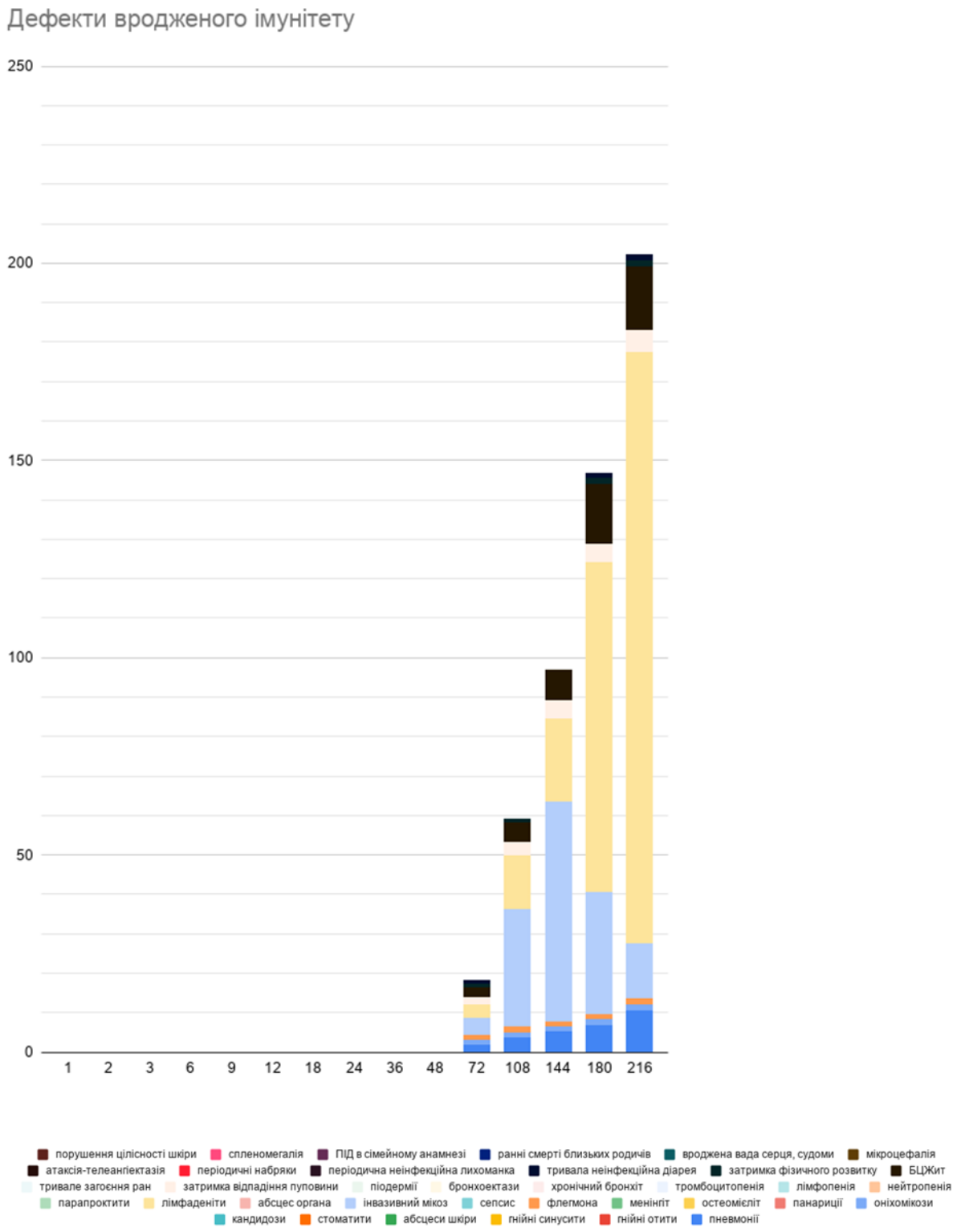

Рисунок 13: Ступінь ризиків наявності дефектів вродженого імунітету при виявленні окремих клінічних маркерів у анамнезі при опитуванні в різному віці.

Подібно до попередньої оцінюваної підгрупи ПІД, хвороб імунної дисрегуляції, це пов'язано з індивідуальними особливостями маніфестації хвороб у незначній вибірці досліджуваних пацієнтів. З іншого боку, ми розраховуємо не лише вікові коефіцієнти, але й середній показник коефіцієнта ризику, тому для удосконалення імунологічного онлайн-теста ці дані будуть також використані.

Пневмонії зафіксовані у даній вибірці пацієнтів у віці 6 років (1,962), 9 років (3,833), 12 років (5,327), 15 років (6,851), 18 років (максимум, 10,545). Середній коефіцієнт ризику – 5,704.

Оніхомікози з незначними коефіцієнтами, але їх вплив в анамнезі пацієнтів наявний: в 6 років (1,035), 9 років (1,121), 12 років (1,195), 15 років (1,474), 18 років (максимум, 1,634). Середній показник – 1,292.

Флегмони так само із невисокими коефіцієнтами: у віці 6 років (1,282), 9 років (1,680 – максимум), 12 років (1,072), 15 років (1,301), 18 років (1,415). Середній коефіцієнт ризику – 1,350.

Абсцеси внутрішніх органів – у 6 років (4,384), 9 років (29,662), 12 років (56,064 – максимальний коефіцієнт), 15 років (30,811), 18 років (13,877). У середньому показник ризику має значення 26,960.

Також з високим коефіцієнтом ризику при дефектах вродженого імунітету відносно інших ПІД показали себе парапроктити, проявляючи поступове наростання ризиків: у 6 років (3,455), 9 років (13,684), 12 років (20,874), 15 років (83,816) і максимально у 18 років (150,149). Середній показник – 54,396.

Найвищими ризиками проявив себе клінічний маркер інвазивних мікозів: у віці 6 років (28,008), 9 років (2091,1), 12 років (4482,579), 15 років (72110,100 – максимум), 18 років (3811,603). Середній коефіцієнт ризику склав 16504,691. Так само, як інші маркери з показниками вище 1000, цей маркер не візуалізований на графіку.

Погане загоєння ран характерне в анамнезі у віці 6 років (1,881), 9 років (3,256), 12 років (4,602), 15 років (4,583), 18 років (5,417). Середній коефіцієнт ризику – 3,948.

Затримка фізичного розвитку в досліджувані підгрупі проявлялася в анамнезі з поступовим постійним наростанням: у 6 років (2,309), 9 років (4,853), 12 років (7,947), 15 років (15,188), 18 років (16,138). Середній коефіцієнт – 9,287.

Діарея неінфекційного характеру понад один місяць також була наявна в анамнезі, однак із незначним впливом: у 6 років (1,045), 9 років (1,16), 15 років (1,525), 18 років (1,642 – максимум). Середній коефіцієнт ризику – 1,343.

Подібний вплив мав і маркер повторних безпричинних лихоманок: у віці 6 років (1,017), 15 років (1,346), 18 років (1,449 – максимум). Середній коефіцієнт – 1,271.

Таким чином, для дефектів вродженого імунітету переважна більшість клінічних маркерів, які все ж мали прояви у досліджуваних пацієнтів, з віком посилювали свій вплив на підозру такого діагнозу.

4.2.6. Оцінка відносно віку ризиків клінічних маркерів гіпер-IgE-синдрому

За отриманими результатами (методом мультиномінальної логістичної регресії з довірчим інтервалом 95%) у досліджуваних 2 пацієнтів з гіпер-IgE-синдромом логістичний вплив коефіцієнтів показаний на графіку лише з 6-річного віку (рисунок 14). Проте клінічний маркер абсцесів внутрішніх органів має вирахувані коефіцієнти з 4 років, має надмірне числове значення, тому на графіку відсутній.

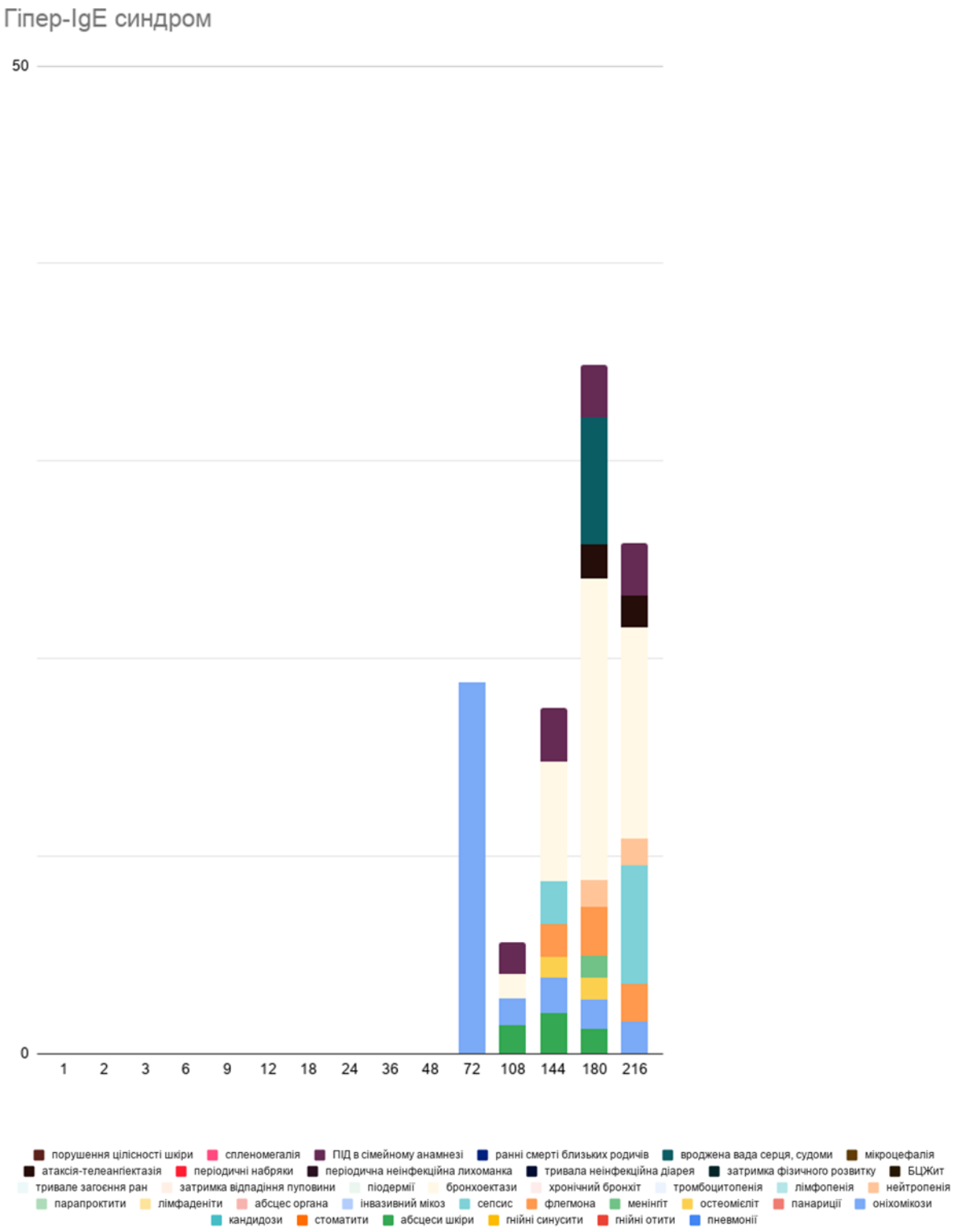

Рисунок 14: Ступінь ризиків наявності гіпер-IgE-синдрому при виявленні окремих клінічних маркерів у анамнезі при опитуванні в різному віці.

Отже, абсцеси внутрішніх органів дають ризик підозри на гіпер-IgE-синдром при оцінюванні анамнезу досліджуваних дітей в 4 роки (41,888*109), 6 років (максимальний, 1,7 * 10^{11}), 9 років (398,483), 12 років (804,884), 15 років (3850,883), 18 років (1,267). Середній коефіцієнт ризику близько 35 мільярдів – 35,334*109.

Абсцеси шкіри – у віці 9 років (1,413), 12 років (2,010 – максимум), 15 років (1,256). Середній ризик із показником 1,560.

Оніхомікози – у 6 років (18,796 – максимум), 9 років (1,396), 12 років (1,818), 15 років (1,478), 18 років (1,606). Середній коефіцієнт ризику – 5,019.

Остеомієліти – у 12 та 15 років (1,058 та 1,093) з середній коефіцієнтом 1,076.

Менінгіт при гіпер-IgE-синдромі проявився в оцінюванні анамнезу в 15-річному віці також із незначним коефіцієнтом ризику 1,108.

Флегмони – у 12, 15 та 18 років з коефіцієнтами ризику відповідно 1,689, 2,477 та 1,915. Середній показник – 2,027.

Сепсис – у 12 та 15 років (2,158 та 6,009) з середнім коефіцієнтом 4,084.

Лімфопенія при гіпер-IgE-синдромі – в 15 та 18 років (1,337 і 1,328) з середнім коефіцієнтом 1,333.

Гнійничкові захворювання шкіри – в 9 років (1,220), 12 років (6,048), 15 років (15,278 – максимум), 18 років (10,709). Середній коефіцієнт – 8,314.

Ранні смерті близьких родичі від інфекційних або онкологічних хвороб фіксувалися як впливові щодо анамнезу при синдромі гіперімуноглобулінемії Е відносно інших ПІД в 15-річному віці з коефіцієнтом ризику 6,437.

Системні ураження шкіри мали коефіцієнти ризиків у віці 9 років (1,568), 12 років (2,736), 15 років (2,631), 18 років (2,640), середнє значення – 2,394.

Високе значення (понад 1000, без зображення на графіку) мав клінічний маркер спленомегалії: у 9 років (978,099), 12 років (8440,728), 15 років (5148,849), 18 років (13189,254 – максимум). Середній коефіцієнт ризику склав 6939,233.

4.2.7. Оцінка відносно віку ризиків клінічних маркерів синдрому Віскотта-Олдрича

За отриманими результатами (методом мультиномінальної логістичної регресії з довірчим інтервалом 95%) у досліджуваних 3 пацієнтів з синдромом Віскотта-Олдрича бачимо поступове наростання симптоматики з віком (рисунок 15), що дійсно характерно для патогенезу цього захворювання. Логістичні коефіцієнти ризику проявляють себе щодо анамнезу досліджуваних пацієнтів з віку 3 років, хоча симптоматика їх, особливо маркер тромбоцитопенії, можна виявити у реальності ще до віку одного року. Так, у дослідженні маркер тромбоцитопенії виявився надмірно високим (до 39 мільйонів), тому на графіку не візуалізований.

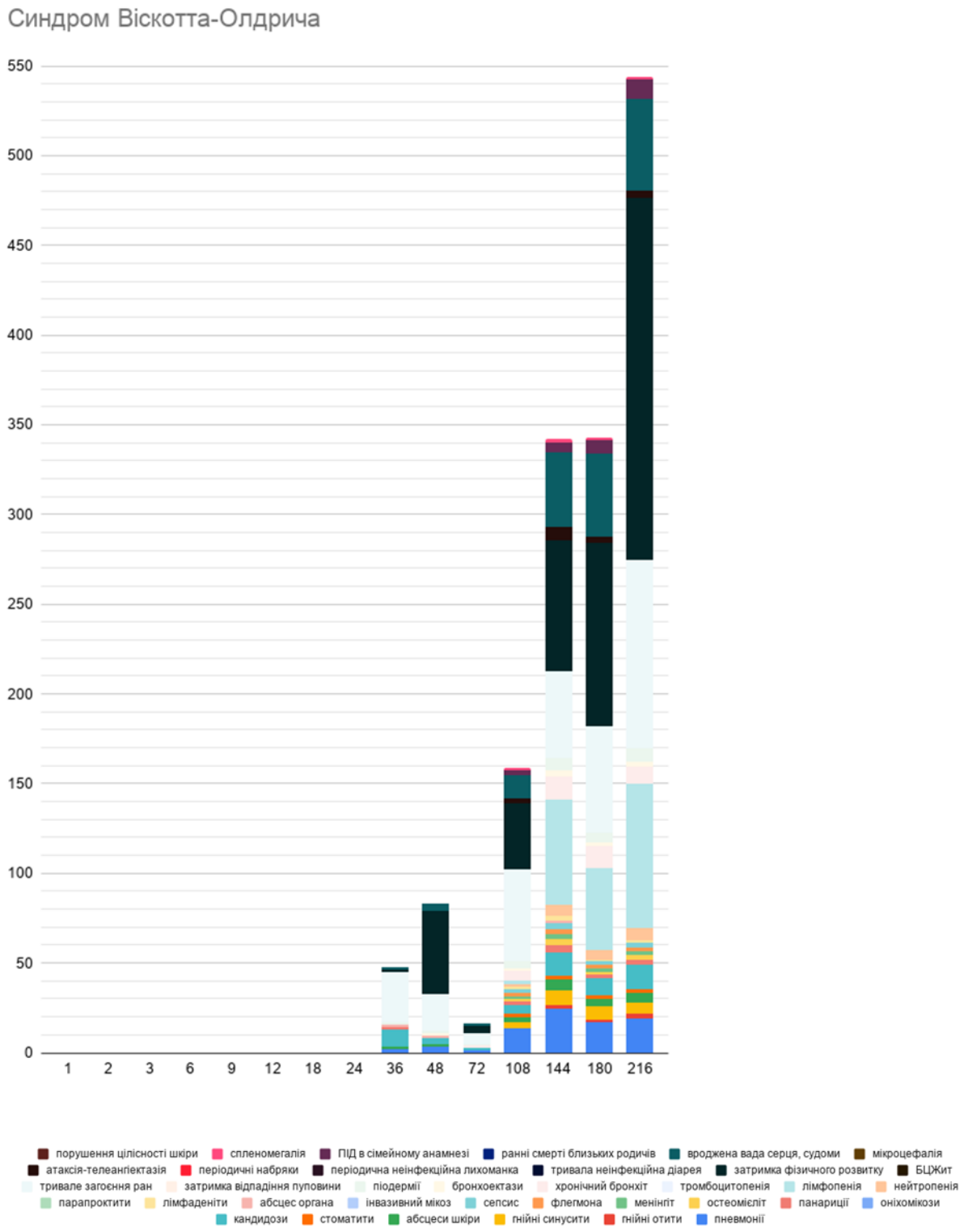

Рисунок 15: Ступінь ризиків наявності синдрому Віскотта-Олдрича при виявленні окремих клінічних маркерів у анамнезі при опитуванні в різному віці.

Пневмонії при синдромі Віскотта-Олдрича фіксуються при оцінюванні анамнезу в різному віці як такі, що мають ризики щодо підозри саме цього діагнозу в 3 роки (2,259), 4 роки (3,425), 6 років (1,362), 9 років (13,371), 12 років (24,645 – максимум), 15 років (17,041), 18 років (19,379). Середній коефіцієнт ризику – 11,640.

Гнійні отити в анамнезі мають вплив у 12, 15 та 18 років, відповідно коефіцієнти ризику 1,950, 1,425 та 2,256 із середнім значенням у 1,877.

Гнійні синусити – у віці 9 років (3,369), 12 років (7,903 – максимум), 15 років (7,211), 18 років (6,355). Середній коефіцієнт – 6,210.

Абсцеси шкіри – у 3 роки (1,451), 4 роки (1,085), 9 років (2,978), 12 років (6,318 – максимум), 15 років (4,448), 18 років (5,744). У середньому коефіцієнт ризику складає 3,671 для абсцесів шкіри.

Рецидивні немеханічні стоматити – у 9 років (1,947), 12 років (2,391 – максимум), 15 років (1,752), 18 років (1,982). Середній ризик з коефіцієнтом 2,018.

Кандидози – у віці 3 років (9,301), 4 років (3,970), 6 років (1,279), 9 років (5,161), 12 років (12,861), 15 років (9,384), 18 років (масимальний, 13,284). Середній коефіцієнт ризику – 7,891.

Панариції та пароніхії – у 3 роки (1,336), 9 років (1,595), 12 років (4,194 – максимум), 15 років (2,165), 18 років (3,028). Середній коефіцієнт – 2,464.

Остеомієліти вплинули на підозру щодо WAS в анамнезі, оціненому в 9 років (1,683), 12 років (максимум, 2,941), 15 років (1,688), 18 років (2,304). Середній коефіцієнт ризику – 2,154.

Менінгіти – у віці 9 років (1,479), 12 років (максимум, 2,679), 15 років (2,149), 18 років (2,516). У середньому коефіцієнт 2,206 для менінгітів.

Флегмони також в аналогічному віці: у 9 років (1,532), 12 років (максимум, 2,825), 15 років (1,557), 18 років (1,979). Середній коефіцієнт – 1,973.

Септичні стани – у 9 років (2,116), 12 років (максимум, 3,792), 15 років (2,046), 18 років (2,496). Середнє значення – 2,613.

Абсцеси внутрішніх органів із не дуже значними коефіцієнтами ризику – у 3 роки (1,242), 4 роки (1,018), 12 років (1,355 – максимум). В середньому – 1,205.

Гнійні лімфаденіти – у віці 9 років (1,433), 12 років (2,473 – максимум), 15 років (1,216), 18 років (1,365). Середній коефіцієнт ризику – 1,622.

Нейтропенічний стан – у 9 років (1,416), 12 років (6,436), 15 років (5,198), максимальний у 18 років (7,035). Середній коефіцієнт – 5,021.

Лімфопенії – у 9 років (2,219), 12 років (58,431), 15 років (45,403), 18 років (80,235 – максимум). Середній коефіцієнт ризику – 46,572.

Тромбоцитопенії – у 3 роки (16,365*106), 4 роки (157630,651), 6 років (15104,810), 9 років (10,697*106), 12 років (1,605*106), 15 років (5,802*106), 18 років (39,439*106). Середній коефіцієнт ризику – 10,583*106.

Бронхоектази – у віці 6 років (1,279), 9 років (5,161), 12 років (12,861 – максимум), 15 років (16,645 – також на рівні максимуму), 18 років (9,698). Середній коефіцієнт ризику – 8,329.

Гнійничкові захворювання шкіри – у 4 роки (1,116), 9 років (1,638), 12 років (3,228 – максимум), 15 років (1,993), 18 років (2,870). Середній коефіцієнт – 2,179.

Затримка відпадіння пуповинного залишку в анамнезі впливає на ризики запідозрити WAS у віці 3 років (1,460), 4 років (1,786), 6 років (1,122), 9 років (4,110), 12 років (6,891), 15 років (5,413), 18 років (6,993 – максимум). Середнє значення – 3,968.

Ускладнення після БЦЖ-вакцинації мали значимі показники при оцінюванні анамнезу в 3-річному віці (28,195), у 4 роки (20,109), 6 років (5,563), 9 років (51,335), 12 років (48,779), 15 років (59,299), 18 років (105,259 - максимум). Середній коефіцієнт – 45,506.

Хронічна неінфекційна діарея понад один місяць в анамнезі також була достатньо значима: у 3 роки (1,399), 4 роки (46,218), 6 років (4,645), 9 років (36,736), 12 років (72,611), 15 років (102,150), 18 років (201,649 – максимум). Середній коефіцієнт ризику – 66,487.

Значення ранніх смертей близьких родичів внаслідок інфекційних або онкологічних захворювань також наростало з часом при оцінюванні анамнезу: у віці 3 років (1,111), 4 років (4,333), 6 років (1,292), 9 років (12,968), 12 років (41,544), 15 років (46,601), 18 років (максимум, 51,437). Середній коефіцієнт ризику щодо підозри WAS – 22,755.

Спленомегалія – у 9 років (2,581), 12 років (5,228), 15 років (7,636), 18 років (10,755 – максимум). Середній показник ризику – 6,550.

Системні ураження шкіри – у віці 9 років (1,262), 12 років (2,112 – відносний максимум), 15 років (1,266), 18 років (1,467). Середній коефіцієнт ризику – 1,527.

Отримані значення підтверджують патогенез захворювання із залученням форменних елементів крові, оскільки при синдромі Віскотта-Олдрича можливі і нейтропенії, і лімфопенії, і тромбопенії, але саме останні при значному зниженні в крові дають безперечні ризики запідозрити WAS серед усіх інших ПІД.

4.2.8. Оцінка відносно віку ризиків клінічних маркерів синдромів Ніймеген та Ді-Джорджі

Для синдромів Ніймеген та Ді-Джорджі ми вирішили не оцінювати вікову динаміку клінічних проявів. По-перше, крім інфекційного синдрому вони мають певні патогномонічні ознаки: мікроцефалія для синдрому Ніймеген, аплазія тимуса, вроджені вади серця та гіперкальціємія для синдрому Ді-Джорджі. По-друге, ми отримали дуже високі значення Exp(B) саме для цих клінічних маркерів (мікроцефалія, аплазія тимуса). Тому якщо є інші прояви, за якими можна було б

запідозрити первинний імунодефіцит у ранньому віці, наявність мікроцефалії збільшує наявні ризики у 5.62 * 1067 разів. Аналогічно з аплазією тимуса, Exp(B) якої для синдрому Ді-Джорджі сягає 6.45 * 1015.

Враховуючи, що інші клінічні маркери ПІД у досліджуваних пацієнтів із вказаними синдромами проявлялися у незначній кількості, наявність маркерів із високими значеннями буде зміщувати усю підозру на ПІД саме на синдром Ніймеген при мікроцефалії чи синдром Ді-Джорджі при аплазії тимуса та судомним синдромом.

4.3. Практичне значення коефіцієнтів ризику клінічних маркерів

Ми оцінили клінічні ознаки за віковою динамікою у дітей, які вже мали встановлений діагноз первинного імунодефіциту. Результати характеризуються дуже широкими діапазонами співставлення коефіцієнтів ризику: одні клінічні ознаки трапляються частіше лише при певних нозологіях, але більшість проявів фіксуються у багатьох різних підгрупах ПІД. Отримані дані дозволяють оцінити, на які клінічні ознаки або їх комбінації варто звертати увагу для кожної підгрупи вроджених імунодефіцитів. Високі значення коефіцієнтів ризику виокремлені в таблиці 2, де представлені клінічні маркери кожної підгрупи ПІД, що мали Exp(B) вище 10, а також вік, в якому фіксувалися такі значення.

Таблиця 2: Вік виявлення клінічних проявів з високими ступенями ризику, Exp(B) > 10, щодо наявності окремих первинних імунодефіцитів

Підгрупа ПІД	Клінічний маркер	Найвищий ступінь ризику, Exp(B)	Вік виявлення у досліджуваній підгрупі клінічних маркерів з Exp(B) > 10
Дефекти антитілоутворення	наявність ПІД у родині	135.312	до 2 років
	гнійний отит	41.167	до 2 років
	панарицій	26.411	2 роки
	ранні смерті родичів	10.885	до 2 років
Дефекти фагоцитозу	спленомегалія	95.63	3-4 роки
	інвазивний мікоз	48.697	усі вікові групи
	нейтропенія	33.165	усі вікові групи
	затримка відпадіння пуповинного залишку	21.039	6 міс. - 4 роки
	гнійний лімфаденіт	20.741	усі вікові групи
	флегмона	18.148	3-4 роки, після 9 років
	остеомієліт	16.698	1-4 роки
	лімфопенія	15.887	усі вікові групи
	гнійничкові захв. шкіри	15.879	9 міс. - 4 роки
	ранні смерті родичів	11.491	9 міс.

Комбіновані імунодефіцити	хронічна діарея	113961.5	до 2 років
	менінгіт	113232.8	усі вікові групи
	абсцес внутр. органу	1828.7	після 18 міс.
	сепсис	116.315	9 міс. - 2 роки
	ускладнення БЦЖ	85.9	9-12 міс.
	рецидивуючий стоматит	55.608	18-24 міс.
	спленомегалія	52.788	15-18 років
	пневмонія	45.916	9-24 міс.
	структурні ураження шкіри	12.883	2 роки, 15-18 років
Хвороби імунної дисрегуляції	спленомегалія	16470.1	наростання з 4 років
	гнійний лімфаденіт	92.141	наростання з 4 років
	гнійний отит	78.329	наростання з 9 років
	ранні смерті родичів	50.901	наростання з 12 років
	флегмона	21.048	15-18 років
	хронічний бронхіт	14.048	15-18 років
Дефекти вродженого імунітету	інвазивний мікоз	72110.1	наростання з 6 років
	парапроктит	150.159	наростання з 6 років
	абсцес внутр. органу	56.064	наростання з 6 років

	затримка фіз. розвитку	16.138	наростання з 6 років
	пневмонія	10.545	наростання з 6 років
Гіпер-IgE-синдром	абсцес внутр. органу	$1.7 * 10^{11}$	4-6 років
	спленомегалія	13189.25	9-18 років
	оніхомікоз	18.796	6 років
	гнійничкові захв. шкіри	15.278	15-18 років
Синдром Віскотта-Олдрича	тромбцитопенія	$3.94 * 10^{7}$	поступове наростання
	неінфекц. діарея понад 1 міс.	201.649	4-18 років
	ускладнення БЦЖ	105.259	3-18 років
	лімфопенія	80.235	12-18 років
	ранні смерті родичів	51.437	9-18 років
	пневмонія	24.645	9-18 років
	кандидоз	13.284	12 та 18 років
	бронхоектази	12.861	12-15 років
	спленомегалія	10.755	18 років
Синдром Ді-Джорджі	аплазія тимуса	$6.45 * 10^{15}$	3 міс.
Синдром Ніймеген	мікроцефалія	$5.62 * 10^{67}$	1-18 років

Отримані дані дають змогу удосконалити алгоритми уже існуючого імунологічного онлайн-тесту. Використання такого тестування в педіатричній галузі дозволить фіксувати в анамнезі пацієнта характерні клінічні прояви, може дозволити запідозрити вроджений імунодефіцит у ранньому віці та направити пацієнта на вчасну консультацію дитячого імунолога.

РОЗДІЛ V

ПОЕТАПНЕ ВИЯВЛЕННЯ ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ У РАННЬОМУ ВІЦІ З ВИКОРИСТАННЯМ УДОСКОНАЛЕНИХ ІНФОРМАЦІЙНИХ СИСТЕМ

Для удосконалення онлайн-тесту можна використати усі отримані коефіцієнти – як із високим, так і з меншим значенням. При цьому можна зберегти доступність онлайн-тесту як лікуючим лікарям, так і батькам маленьких пацієнтів, оскільки спосіб внесення даних про вік та анамнез пацієнта можна залишити тим самим, що вже закладений в імунологічному онлайн-тесті. Удосконалення тесту передбачає згадану вище (у розділі 4.4) методику з використанням регресії Кокса. Тому результати, які, залежно від введених даних, видає онлайн-тест, стають більш точними та обґрунтованими.

5.1. Складові імунологічного онлайн-теста, що були удосконалені

Починаючи з квітня 2021 року, імунологічний онлайн-тест працює за удосконаленим алгоритмом та видає додаткові результати. При цьому користувач проходить тестування та тією ж адресою в мережі інтернет, заповнює дані в ті самі візуальні форми. Тобто імунологічний онлайн-тест не зазнав ускладнень для користувача, було змінено лише алгоритм обчислення та видачі результатів.

Для клінічних маркерів, що мали незначні коливання коефіцієнтів ризику Exp(B) в усіх вікових групах, менше, ніж удвічі, для удосконаленого варіанту онлайн-теста обирався найвищий із подібних коефіцієнтів. Для тих маркерів, де залежно від віку коефіцієнти ризику відрізнялися більше, ніж удвічі, високий коефіцієнт був обраний для відповідного такому коефіцієнтові віку, а для всіх інших вікових груп в онлайн-тест закладено середній коефіцієнт ризику.

Також в імунологічний онлайн-тест закладені середні популяційні частоти кожної підгрупи, на які ми розподілили ПІД в нашому дослідженні (таблиця 1, розділ 4.4).

Таким чином, удосконалена версія імунологічного онлайн-тесту проводить розрахунки коефіцієнтів ризиків клінічних маркерів для кожного окремого віку дитини та кожної окремої нозологічної підгрупи. Тобто за тими самими введеними користувачем клінічними маркерами аналізується одночасно кожна підгрупа ПІД, але для кожної підгрупи тестування обирає свої коефіцієнти відповідно конкретному віковому проміжку.

Після цього для кожної підгрупи алгоритм обчислює ризик наявності ПІД за методом регресії Кокса. Отриманий сумарний ризик наявності всіх підгруп ПІД ділиться на суму популяційних ризиків ПІД, і отримане число демонструється користувачеві (рисунок 16).

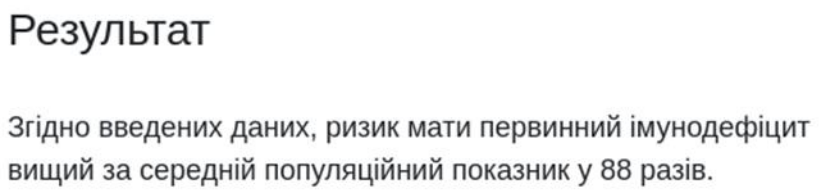

Рисунок 16: Скріншот частини екрану результату імунологічного онлайн-тесту, режим доступу: immunotest.pp.ua

Якщо результат, у скільки разів введені дані підвищили ризик відносно середнього популяційного ризику, більший за одну тисячу, в результаті вказано “у тисячі разів”, якщо більший за 10 тисяч — вказано “у десятки тисяч разів”, більший за 100 тисяч — вказується “у сотні тисяч разів”, більший за мільйон — “у мільйони разів”, більший за мільярд — “у мільярди разів”.

Уточнювати в числовому еквіваленті надзвичайно високі відносні показники ризику було б вкрай недоречно, оскільки ризик, вищий за популяційний у понад 10 тисяч разів, буде означати шанси вірогідності вище одиниці (тобто понад сто відсотків), а в реальному житті такі шанси все одно рівні одиниці. З тих самих причин числові значення результату округлюються до цілих чисел у більшу сторону.

Демонструвати ризики у числових еквівалентах можна, але клінічне значення як для пацієнта, так і лікаря-спеціаліста матиме не отриманий показник, а нозологічна підгрупа, підозру на яку варто оцінити під час консультації у лікаря та при подальших медичних дослідженнях. З цією метою в імунологічний онлайн-тест додатково закладені ризики для синдромів Ніймеген (маркер мікроцефалії) та Ді-Джорджі (маркер вроджених вад серця, комбінованого з гіпокальцічними судомами).

Хоча ми не проводили обчислення коефіцієнтів ризику для пацієнтів з синдромом Луї-Бар та для пацієнтів із аутозапальними захворюваннями, все ж попередня версія онлайн-теста містила клінічні питання відносно підозри на ці захворювання. Відмовлятися від можливості скринінгу маркерів в тому числі і цих нозологічних синдромів ПІД ми не могли з медичної точки зору. Тому, при виборі обох клінічних маркерів атаксії та телеангіектазії онлайн-тест буде підвищувати ризик цієї патогномонічної комбінації проявів для синдрому Луї-Бар. А для аутозапальних захворювань, окремої групи за поточною міжнародною класифікацією ПІД, хоча повторна безпричинна лихоманка загалом не є патогномонічним симптомом, проте є провідною ознакою цих захворювань, тому при виборі таких лихоманок як маркера онлайн-тест демонструватиме підвищені ризики аутозапальних захворювань.

Таким чином, щоб наш тест міг показати більші ризики одних нозологічних підгруп ПІД над іншими, але при цьому не виключав подальшу консультацію

лікаря-спеціаліста щодо усіх ПІД, в результаті імунологічного онлайн-теста відображається список підгруп ПІД. У цьому списку вище розташовані ті нозологічні підгрупи, популяційні ризики яких вищі згідно введених користувачем клінічних даних (рисунок 17).

Диференційну діагностику у лікаря-спеціаліста варто провести у такому порядку:

1. Комбіновані імунодефіцити
2. Дефіцити антитілоутворення
3. Хвороби імунної дисрегуляції
4. Синдром Віскотта-Олдрича
5. Дефекти фагоцитозу
6. Дефекти вродженого імунітету
7. Гіпер-IgE-синдром
8. Синдром Луї-Бар
9. Аутозапальні захворювання
10. Синдром Ніймеген
11. Синдром Ді-Джорджі

Рисунок 17: Скріншот частини екрану результату імунологічного онлайн-тесту, режим доступу: immunotest.pp.ua

Збереження результату і надалі залишається без змін — опцією, яку пацієнт обирає за бажанням, надає згоду на обробку особистих даних, лише тоді система онлайн-тесту зберігає дані, а користувач може зберегти заключення як файл на пристрої або роздрукувати, щоб принести на консультацію до лікаря-імунолога.

5.2. Ефективність імунологічного онлайн-тесту відносно віку дітей

Вік в місяцях, у якому досліджуваним пацієнтам був встановлений їх імунологічний діагноз, наведений на рисунку 18 (аналіз методом Каплана-Мейєра) [111].

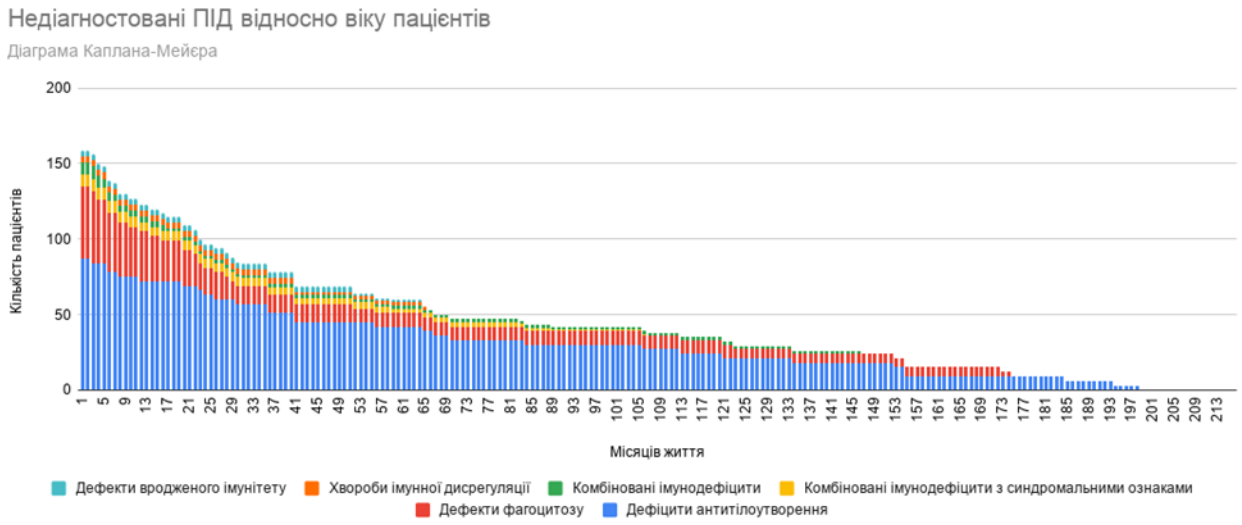

Рисунок 18: Аналіз Каплана-Мейєра щодо віку встановлення діагнозу ПІД. Режим доступу: immunotest.pp.ua/data/kaplan-meier.png

На рисунку видно, що у досліджуваних пацієнтів, у яких був діагностований ПІД, такий діагноз лише в половині випадків встановлювався до настання шкільного віку.

Щоб упевнитися в тому, що оновлена версія імунологічного онлайн-теста дійсно може допомогти запідозрити ПІД у більш ранньому віці, ми провели тестування усіх досліджуваних 163 пацієнтів відповідно клінічного анамнезу, що був наявний у кожного з них у вказані вікові періоди. При підозрі на ПІД після імунологічного онлайн-тестування будемо вважати що направлення до дитячого імунолога призвело б до спеціалізованої консультації, і діагноз був би вчасно запідозрений та встановлений лікарем.

Для цього всі дані анамнезу для досліджуваних 163 пацієнтів, а саме 1127 записів клінічних випадків їх захворювань з помісячною прив’язкою до віку, ми внесли в окрему базу даних. Були створені додаткові три таблиці електронних баз даних MySQL.

Перша електронна таблиця даних містила наступні стовпці про кожного пацієнта:

- стать;
- дата народження;
- вік у місяцях до початку терапії ПІД;
- нозологічний діагноз ПІД;
- підгрупа ПІД;
- код-ідентифікатор пацієнта.

Друга електронна таблиця містила анамнестичні дані у наступних стовпцях:

- порядковий номер;
- код-ідентифікатор пацієнта;
- вік у місяцях, коли проявився клінічний епізод;
- тип клінічного епізоду (клінічний маркер);

На основі даних із цих двох електронних таблиць було проведено 2119 тестувань (13 разів для 163 пацієнтів) удосконаленим імунологічним онлайн-тестом.

Тестування автоматично записувало в третю електронну таблицю бази даних наступні параметри:

- порядковий номер;
- код-ідентифікатор пацієнта;
- помісячний вік, анамнез для якого враховувався;
- отриманий після тестування коефіцієнт ризику.

Отримані дані виявлення ПІД після тестування досліджуваних пацієнтів наведені у таблиці 3.

Таблиця 3: Виявлення ПІД серед досліджуваних пацієнтів відносно їх віку, n=163.

Вік	Кількість досліджуваних пацієнтів зі встановленим діагнозом	Кількість пацієнтів, у яких імунологічний онлайн-тест виявив підозру на ПІД
3 міс.	7 (4,3%)	36 (22,1%)
6 міс.	24 (14,7%)	50 (30,7%)
1 рік	40 (24,5%)	68 (41,7%)
1 рік 6 міс.	48 (29,4%)	82 (50,3%)
2 роки	66 (40,5%)	86 (52,8%)
3 роки	85 (52,1%)	104 (63,8%)
4 роки	94 (57,7%)	124 (76,1%)
6 років	116 (71,2%)	133 (81,6%)
9 років	125 (76,7%)	136 (83,4%)
12 років	137 (84,0%)	139 (85,3%)
12 років 8 міс.	*139 (85,3%)*	*139 (85,3%)*
15 років	154 (94,5%)	139 (85,3%)
18 років	163 (100%)	142 (87,1%)

Згідно цих даних, ефективність імунологічного онлайн-тесту щодо підозри на ПІД та направлення до дитячого імунолога у ранньому віці значно випереджає реальну історію хвороб цих самих пацієнтів до їх направлення до дитячого імунолога. Особливо помітна різниця у ранній підозрі на ПІД до 2-річного віку. У дошкільному та ранньому шкільному віці імунологічний онлайн-тест також

виявляє підозрілі випадки ПІД ефективніше. Проте у підлітків (після 12 років 8 місяців у досліджуваних пацієнтів) тестування не виявляє частину пацієнтів. Варто відмітити, що той самий пацієнт тієї ж вікової групи при порівнянні реальних діагнозів та підозри онлайн-тестом може потрапити в обидві порівнювані підгрупи або ж потрапити тільки в одну з них. Тому ефективність онлайн-тесту не зменшується з часом, але чутливість його не стовідсоткова.

5.3. Чутливість та специфічність імунологічного онлайн-тесту

Вирахувати точну специфічність будь-якого кроку діагностики первинних імунодефіцитів непросто – причини в тому, що на сьогодні навіть генетичне спростування вродженого імунодефіциту у дитини з імуноскомпрометованою симптоматикою не може повністю виключати можливості, що в майбутньому буде описане нове захворювання саме такого первинного імунодефіциту. Для виявлення специфічності імунологічного онлайн-тесту ми зв’язалися з 42 людьми, що пройшли тестування в проміжку від липня 2018 року по травень 2019 року (описано в пункті 3.3 «Оцінка частоти проходження імунологічного онлайн-тестування»). З п’ятьма особами нам не вдалося зв’язатися, серед інших 37 осіб було 11 осіб, які або мали інші захворювання (в основному ревматологічні, алергологічні, отоларингологічні), або недостатньо точно вписали число випадків одного з питань. Тому лише 26 осіб з 37 дійсно потребували консультації дитячого імунолога для подальшої діагностики первинного імунодефіциту. Таким чином, досліджена специфічність імунологічного онлайн-тесту склала 70,3%.

Однак специфічність відіграє більшу роль у виявленні поширених захворювань серед інших подібних йому станів, наприклад, виявлення збудника грипу або виявлення збудника коронавірусної хвороби COVID-19 вимагають

високої специфічності, щоб діагностичний метод не переплутав їх ні між собою, ні з іншими збудниками респіраторних захворювань.

При виявленні рідкісних медичних станів на перше місце із двох характеристик виходить саме чутливість. Тому саме чутливість імунологічного онлайн-тесту відіграє роль відносно підозри на ПІД, щоб не пропустити ці рідкісні (орфанні) хвороби у дитини.

Згідно уже згаданих даних (у таблиці 3) чутливість імунологічного онлайн-тесту в нашому дослідженні склала 87,1%.

5.4. Поетапний скринінг пацієнта за клінічними даними щодо підозри на ПІД

Використання імунологічного онлайн-теста надає дві додаткові можливості. По-перше, знання будь-якого лікаря про наявність цього способу первинної перевірки клінічного імунного статусу пацієнтів розширює межі поширення інформації про ПІД. По-друге, онлайн-тест є певним бар'єром в направленні до дитячого імунолога пацієнтів, які мають лише часті ГРВІ без рецидивних важких захворювань та не потребують спеціалізованої консультації та діагностики.

Проєкт РАПІД ("Рання діагностика первинних імунодефіцитів"), що був передумовою створення імунологічного онлайн-теста, якраз містив спочатку освітній етап для лікарів первинної ланки, і пізніше етап відбору лікарями серед своїх пацієнтів тих, кого було б варто направити для консультування до дитячих імунологів. Імунологічний онлайн-тест об'єднує ці два етапи, причому може використовуватися і лікарями первинної ланки, і дитячими імунологами, і лікарями інших спеціальностей в будь-який час із будь-якої точки світу, де є інтернет. Крім цього, тестування можуть проходити батьки пацієнтів самостійно.

Другим етапом для скринінгового виявлення підозри на ПІД є звернення до дитячого імунолога на спеціалізовану консультацію після проходження

імунологічного онлайн-тесту. Якщо тестування проводив лікуючий лікар пацієнта, це теж може бути вказано при збереженні результату тестування. Або батьки пацієнта можуть самостійно знайти регіонального дитячого імунолога на карті України. Візуальна карта доступна за посиланням immunotest.pp.ua/karta внизу кожної сторінки онлайн-теста та внизу отриманого результату тестування.

Таким чином, до дитячого імунолога зможуть звертатися пацієнти з уже пройденим опитуванням за 36 клінічними маркерами ПІД, витративши на це 3-4 хвилини. І тоді для пацієнта наступить третій етап скринінгу на ПІД — власне консультування дитячого імунолога з виключенням ПІД або попереднім діагнозом певної групи ПІД.

Четвертий етап скринінгу — підтвердження діагнозу, якщо підозра зберігається після очного консультування спеціалістом. Для підтвердження діагнозу ПІД зазвичай використовуються серологічні та генетичні лабораторні методи.

Таким чином, ми дослідили пацієнтів з підтвердженими ПІД, на основі отриманих даних створили удосконалений імунологічний онлайн-тест. Цей тест допомагає направити підозрілу щодо ПІД дитину до дитячого імунолога, де лікар-спеціаліст може продовжити наступні етапи по підтвердженню діагноза ПІД.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Первинні імунодефіцити – гетерогенна група генетичних захворювань, що проявляються порушеннями в роботі імунної системи. Згідно із статистичними даними Фундації Джеффрі Моделл та Міжнародної пацієнтської організації з ПІД, ці захворювання виявляються у 5-10 разів рідше відносно їх реальної поширеності в людській популяції. Згідно даних Міжнародного союзу імунологічних товариств, наразі відомо про 416 захворювань, які можна віднести до ПІД, щороку виявляються нові генетичні причини рідкісних імуноскомпрометованих станів. За останні 7 років кількість відомих ПІД подвоїлася, а за останні 12 років – зросла майже вп’ятеро, що спільно із важкими клінічним проявами цих захворювань робить ПІД актуальною проблемою педіатрії.

У доступній літературі вказується на генетичні причини ПІД, їх патогенез, характерну клінічну симптоматику та небезпеку відкладання терапії. Разом з тим роль клінічних маркерів окреслена неповністю – існують чимало різних способів запідозрити ПІД за клінічними ознаками. Залишаються неуточненими особливості ризиків ПІД відносно кумулятивного накопичення важкої клінічної симптоматики з віком.

У зв’язку з цим, нами проведені дослідження, метою яких стало удосконалення прогнозування підозри на первинний імунодефіцит у дітей на підставі вивчення клінічних проявів, особливостей перебігу захворювання у різних вікових групах дітей та з використанням інформаційних систем.

Для реалізації поставленої мети передбачено вирішення наступних основних задач:

1. Встановити клінічні прояви первинних імунодефіцитів в залежності від нозологічної групи захворювання.

2. Розробити окремі клінічні маркери, характерні для різних первинних імунодефіцитів.

3. Розробити імунологічний онлайн-тест для виявлення підозрілих випадків первинного імунодефіциту.

4. Встановити ризики окремих клінічних маркерів та їх впливу на підозру щодо первинного імунодефіциту залежно від динаміки перебігу захворювання у різні періоди дитячого віку.

5. На основі результатів дослідження удосконалити імунологічний онлайн-тест для поетапного виявлення первинних імунодефіцитів у ранньому віці.

Досліджувався клінічний анамнез дітей віком до вісімнадцяти років із встановленим діагнозом первинного імунодефіциту, що мали повні дані анамнезу з помісячною прив'язкою до віку від народження до часу встановлення імунологічного діагнозу і початку спеціалізованої терапії. Дані 63 дітей були відібрані відповідно до критеріїв повного та точного анамнезу з понад 800 дітей українського Реєстру пацієнтів з первинними імунодефіцитами. Дані ще 100 дітей були зібрані під час клінічного спостереження на базі Імунологічного центру Київської міської дитячої клінічної лікарні №1. Таким чиному у дослідження було включено дані 163 пацієнтів.

Було виділено 36 клінічних маркерів, характерних для первинних імунодефіцитів: 19 кількісних маркерів (пневмонія, гнійний отит, гнійний синусит, абсцес шкіри, рецидивуючий стоматит, кандидоз, оніхомікоз, панариций, остеомієліт, менінгіт, флегмона, сепсис, інвазивний мікоз, абсцес внутрішнього органу, гнійний лімфаденіт, парапроктит, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія) та 17 якісних маркерів (хронічний бронхіт, бронхоектази, поширене гнійничкове захворювання шкіри, затримка відпадіння пуповинного залишку, погане загоєння ран, ускладнення після щеплення БЦЖ, хронічна діарея, повторна безпричинна лихоманка із запальними змінами в крові, повторні

безпричинні набряки шкіри або слизових оболонок, системне ураження шкіри у вигляді екземи або іхтіозу, спленомегалія, атаксія, телеангіектазії, мікроцефалія, вроджена вада серця в комбінації з судомами, ранні смерті дітей у сім'ї від інфекційних або онкологічних хвороб, діагноз первинного імунодефіциту у родичів). За цими маркерами в анамнезі досліджуваних дітей виявлено 1127 епізодів з помісячною прив'язкою до віку.

Серед діагнозів первинного імунодефіциту у досліджуваних дітей сформовано дев'ять нозологічних підгруп: дефекти антитілоутворення, дефекти фагоцитозу, комбіновані імунодефіцити, хвороби імунної регуляції, дефекти вродженого імунітету, гіпер-IgE-синдром, синдром Віскотта-Олдрича, синдром Ді-Джорджі, синдром Ніймеген.

Щоб оцінити числові значення ризиків окремих клінічних маркерів у різних вікових та нозологічних підгрупах, проведено статистичний аналіз за методом мультиномінальної логістичної регресії окремо в кожному віковому проміжку, що дозволило порівняти між собою нозологічні підгрупи первинних імунодефіцитів і за кількісними, і за якісними клінічними маркерами. Один із отриманих показників логістичної регресійної моделі – коефіцієнт Exp(B), який власне нас і цікавив, дозволив оцінити в числовому еквіваленті ступінь, у скільки разів при наявності одного епізоду конкретного клінічного маркера зростає ризик мати первинний імунодефіцит окремої нозологічної підгрупи в окремо взятому віці. Тому отримані коефіцієнти ми назвали коефіцієнтами ризику. Крім цього, ми побачили динаміку наростання, спадання або стабілізації ризиків різних первинних імунодефіцитів як загалом, так і для окремих клінічних ознак.

Дефекти антитілоутворення найчастіше проявляли симптоматику у віці від 6-9 місяців до 2 років. Дефекти фагоцитозу – в усіх вікових групах, але найчастіше до 3-4 років. Комбіновані імунодефіцити – від 9 місяців до 2 років, а також у підлітковому віці, що підтверджує різноманітність нозологій комбінованої імунної

патології. Хвороби імунної дисрегуляції проявили наростання клінічної симптоматики від 4 років до підліткового віку. Підгрупа дефектів вродженого імунітету та підгрупа гіпер-IgE-синдрому – аналогічне наростання від 6 років до 18 років. Синдром Віскотта-Олдрича проявив поступове кумулювання клінічних симптомів у пацієнтів від 3 років до 18 років.

Результати характеризуються широкими діапазонами коефіцієнтів ризику: одні клінічні ознаки трапляються частіше лише при певних нозологіях, але більшість проявів фіксуються одразу у багатьох підгрупах первинних імунодефіцитів, але з різною віковою динамікою коефіцієнтів ризику. Для кожного із 36 клінічних маркерів були виокремлені ті, які виявилися впливовим щодо підозри на первинний імунодефіцит (тобто мали коефіцієнт ризику вище одиниці), було встановлено окреме значення для кожної з 12 вікових підгруп із кожної з 9 нозологічних підгруп.

Встановлено, що для деяких маркерів коефіцієнти приблизно стабільні, особливо ті, які стосуються родинного анамнезу, однак при аналізі анамнезу в різному віці для більшості клінічних маркерів коефіцієнти ризику для тієї ж нозологічної підгрупи можуть відрізнятися. Наприклад, гнійні отити мають значний вплив на підозру щодо дефектів антитілоутворення до 2 років: у віці 6 місяців коефіцієнт ризику становить всього 3,211, у 9 місяців – 13,937, в 12 місяців – 41,167, в 18 місяців – 41,053, у 2 роки коефіцієнт знову зменшується – до 14,7, а в ранньому шкільному та підлітковому віці становить від 1,34 до 1,502.

Про підозру наявності дефектів антитілоутворення найбільші значення ризиків мають прояви гнійних отитів (максимальний коефіцієнт ризику 41,167), панариціїв (26,411), наявність такого захворювання у родинному анамнезі (135,312) та ранні смерті близьких родичів (10,885).

Дефекти фагоцитозу характеризуються підвищеними ризиками підозри при розвитку нейтропенії (максимальний коефіцієнт ризику 33,165), лімфопенії

(15,887), затримці відпадіння пуповинного залишку (21,039), при інвазивному мікозі (48,697), спленомегалії (96,63), гнійних лімфаденітах (20,741), флегмоні (18,148), остеомієліті (16,698), гнійничкових захворюваннях шкіри (15,879) та ранніх смертях близьких родичів (11,491).

Високі ризики підозри на комбіновані імунодефіцити виявлені при розвитку в дитини хронічної неінфекційної діареї понад один місяць (максимальний коефіцієнт ризику 113961,5), менінгіту (113232,8), абсцесу внутрішніх органів (1828,7), сепсису (116,315), серйозних ускладнень після щеплення БЦЖ (85,9), спленомегалії (52,788), пневмонії (45,916), сепсису (116,315).

Для хвороб імунної дисрегуляції клінічна підозра вища при розвиткові гнійних лімфаденітів (92,141), гнійних отитів (78,329), флегмони (21,048), хронічного бронхіту (14,048), наявності ранніх смертей у родичів (50,901).

Дефекти вродженого імунітету можна запідозрити, якщо в анамнезі дитини наявні такі клінічні маркери, як інвазивний мікоз (72110,1), абсцес внутрішнього органу (56,064), парапроктит (150,159), пневмонія (10,545), затримка фізичного розвитку (16,138).

Щодо синдрому гіперімуноглобулінемії Е (гіпер-IgE-синдрому) визначено, що прояви імуноскомпрометованості найчастіше характеризується абсцесами внутрішніх органів, спленомегалією, гнійничковими захворюваннями шкіри, оніхомікозами. Однак коефіцієнти ризику для гіпер-IgE-синдрому не настільки важливі, оскільки для різних варіантів цього захворювання уже існує бальна шкала, що також включає порушення розвитку скелета та зубів. Тому такий діагноз можна виявити з віку 6-12 місяців.

При синдромі Віскотта-Олдрича тромбоцитопенія поступово посилюється вже після народження (коефіцієнт ризику поступово наростає до 39439054.9). Із достатніми значеннями проявили себе також маркери хронічної діарея (201,649), ускладення після щеплення БЦЖ (105,259), лімфопенія (80,235), ранні смерті

близьких родичів (51,437), пневмонії (24,645), кандидози (13,284), спленомегалія (10,755) та виявлені бронхоектази (12,861).

Статистичний аналіз підтверджує клінічний перебіг синдрому Віскотта-Олдрича, одного з відносно давно відомих синдромів первинного імунодефіциту. Тромбоцитопенії практично не зустрічаються серед інших нозологічних підгруп вродженої імунної патології, тому коефіцієнт ризику тромбоцитопенії при цьому синдромі настільки високий ($3,94 * 10^7$). При наявності такої клінічної ознаки синдром Віскотта-Олдрича у пацієнта потрібно підозрювати у першу чергу відносно інших підгруп вроджених імунодефіцитів.

Таким чином, коефіцієнти ризику показують не лише ступінь впливу на імовірність первинного імунодефіциту, але й дозволяють диференціювати різні нозології. Це має важливе практичне значення для раннього виявлення рідкісних захворювань, оскільки допомагає звузити та пришвидшити діагностичний пошук під час клінічного ведення підозрілого випадку, швидше уточнити імунологічний діагноз.

Багато інших маркерів мали менш впливові (менше 10) числові значення коефіцієнтів ризику підозри на різні первинні імунодефіцити. А синдром Ді-Джорджі, синдром Ніймеген проявили свої патогномонічні маркери у такому високому ступені, що для виявлення пацієнтів підозрою на ці два стани достатньо лише їх основних характерних проявів – комбінації аплазії тимуса (коефіцієнт ризику $6,45 * 10^{15}$), вади серця та судом для синдрому Ді-Джорджі, мікроцефалії (коефіцієнт ризику $5,62 * 10^{67}$) для синдрому Ніймеген.

Розроблена у 2018 році бета-версія імунологічного онлайн-тесту була вдосконалена у 2020-2021 роках на основі отриманих результатів коефіцієнтів ризику та з використанням з використанням статистичного методу регресії Кокса. Імунологічний онлайн-тест – це спеціальна інформаційна система, доступний як лікуючим лікарям, так і батькам пацієнтів. Для користування імунологічним

онлайн-тестом достатньо будь-якого комп'ютера чи смартфона з виходом в інтернет (режим доступу: immunotest.pp.ua). Інформаційна система дозволяє провести первинний скринінг анамнезу на підозру вроджених імунодефіцитів за клінічними маркерами із врахуванням віку дитини. Отриманий результат включає числове значення ступеня ризику наявності імунологічного діагнозу (у скільки разів вищі шанси мати діагноз відносно середніх популяційних ризиків), а також включає ранжований список нозологічних підгруп первинних імунодефіцитів – від більш підозрілих захворювань до менш підозрілих. Після такого тестування за потреби надається рекомендація звернутися до регіонального дитячого лікаря-імунолога для подальших етапів діагностики вродженого імунної патології.

Для перевірки ефективності імунологічного онлайн-тесту ми вирішили перевірити, наскільки рано зміг би наш тест виявити підозру на первинний імунодефіцит у досліджуваних нами пацієнтів. І порівняти результат із тим, скільки було виявлено цих же пацієнтів у різні вікові проміжки при їх звичайних консультаціях на первинній, вторинній і третинній ланках надання медичної допомоги.

Ефективність імунологічного онлайн-тесту щодо підозри на первинні імунодефіцити склала 87,1%. З приводу ранньої діагностики у різних вікових проміжках онлайн-тестування значно випередило реальну історію виявлення хвороби у цих самих пацієнтів: тест зміг виявити більше пацієнтів із первинним імунодефіцитом, ніж стандартна система надання медичної допомоги (за історіями хвороб пацієнтів): у 2-5 разів більше пацієнтів у різні місяці віку до одного року, до 1,7 разів більше – до дворічного віку. У старшому віці імунологічний онлайн-тест також демонстрував у близько півтора рази краще виявлення пацієнтів, ніж стандартні методи. Ефективність тестування зберігалася у дослідженні до віку в понад 12 років.

Звісно, імунологічний онлайн-тест не являється альтернативою звичайним консультація лікарів різних ланок медичної допомоги, а може стати сучасним доповненням – в такому разі ефективність раннього виявлення вродженої імунної патології у дітей може виявитися точно не нижчою, а вірогідно вищою за отримані результати.

Проведений нами аналіз клінічних маркерів первинних імунодефіцитів дозволив створити нові прогностичні моделі для раннього виявлення пацієнтів із підозрою на цю рідкісну педіатричну патологію, що, на наш погляд, буде сприяти підвищенню ефективності діагностики первинних імунодефіцитів. Саме рання діагностика цих захворювань має значний вплив на вчасний початок лікування та уникнення небажаних виходів хвороби. Результат імунологічного онлайн-тестування може якісно вплинути на вибір подальших методів обстеження пацієнта. А це ще раз свідчить про необхідність розширення і доповнення стандартних методів скринінгу первинних імунодефіцитів з урахуванням сучасних можливостей.

ВИСНОВКИ

1. Доведена важливість вікової динаміки клінічного перебігу первинних імунодефіцитів для удосконалення їх раннього виявлення у дітей.

2. Визначено клінічні маркери, характерні для вродженої імунної патології – майже всі вони непатогномонічні, а лише їх комбінації дозволяють ставити питання про ймовірність первинного імунодефіциту у дітей.

3. Встановлено коефіцієнти ризику для 36 клінічних маркерів відносно нозологій первинних імунодефіцитів та вікової динаміки з використанням методу мультиномінальної логістичної регресії. Метод дозволив охарактеризувати в цифровому вигляді окремі клінічні прояви, що можуть змінюватися з віком і відрізняються для окремих підгруп первинних імунодефіцитів.

4. Розроблено імунологічний онлайн-тест на основі встановлених клінічних маркерів, який удосконалено з використанням методу регресії Кокса.

5. Встановлено, що імунологічний онлайн-тест може поетапно доповнити діагностичний пошук дітей з первинними імунодефіцитами шляхом первинного скринінгу анамнезу педіатричних пацієнтів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Імунологічний онлайн-тест (immunotest.pp.ua) пропонується для використання в усіх можливих випадках підозри імунної патології у пацієнта дитячого віку як лікуючим лікарям, так і батькам дитини. Онлайн-тест є сучасним механізмом первинного скринінгу анамнезу дитини на ймовірність наявності вродженого імунодефіциту. Результат такого тестування може якісно вплинути на вибір першочергових методів обстеження пацієнта, покращуючи загальний діагностичний процес.

Імунологічний онлайн-тест пропонується до використання усім лікарям перед направленням їх пацієнтів до дитячого імунолога. Також імунологічний онлайн-тест можуть використовувати батьки дітей для самостійного планування консультації дитячого імунолога.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1 Cooper MA, Pommering T, Koranyi K. Primary immunodeficiencies. AFP. 2003;68(10):2001-2008.

2 Condino-Neto A, Espinosa-Rosales FJ. Changing the lives of people with primary immunodeficiencies (Pi) with early testing and diagnosis. Front Immunol. 2018;9:1439.

3 Locke BA, Dasu T, Verbsky JW. Laboratory diagnosis of primary immunodeficiencies. Clinic Rev Allerg Immunol. 2014;46(2):154-168.

4 Nijman IJ, van Montfrans JM, Hoogstraat M, et al. Targeted next-generation sequencing: A novel diagnostic tool for primary immunodeficiencies. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014;133(2):529-534.e1.

5 García JM, Español T, Gurbindo MD, Casas CC. Update on the treatment of primary immunodeficiencies. Allergologia et Immunopathologia. 2007;35(5):184-192.

6 Leiding JW, Forbes LR. Mechanism-based precision therapy for the treatment of primary immunodeficiency and primary immunodysregulatory diseases. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2019;7(3):761-773.

7 Fischer A, Provot J, Jais J-P, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017;140(5):1388-1393.e8.

8 Riaz IB, Faridi W, Patnaik MM, Abraham RS. A systematic review on predisposition to lymphoid (B and T cell) neoplasias in patients with primary immunodeficiencies and immune dysregulatory disorders (Inborn errors of immunity). Front Immunol. 2019;10:777.

9 Tavakol M, Jamee M, Azizi G, et al. Diagnostic approach to the patients with suspected primary immunodeficiency. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets

(Formerly Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders). 2020;20(2):157-171.

10 Platt CD, Zaman F, Bainter W, et al. Efficacy and economics of targeted panel versus whole-exome sequencing in 878 patients with suspected primary immunodeficiency. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021;147(2):723-726.

11 Abolhassani H, Rezaei N, Mohammadinejad P, Mirminachi B, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Important differences in the diagnostic spectrum of primary immunodeficiency in adults versus children. Expert Review of Clinical Immunology. 2015;11(2):289-302.

12 Sewell WAC, Khan S, Dore PC. Early indicators of immunodeficiency in adults and children: protocols for screening for primary immunological defects. Clin Exp Immunol. 2006;145(2):201-203.

13 Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2005;94(5):S1-S63.

14 Rezaei N, Hedayat M, Aghamohammadi A, Nichols KE. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011;127(6):1329-1341.e2.

15 McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018;14(S2):61.

16 Shultz W. Ueber eigenartige Halserkraunkungen. Apropos unusual diseases of the pharynx. Dtsch Med Wochenschr. 1922;48:1495-1497.

17 Syllaba L., Henner K. Contribution a L’independence de l’athetose double idiopathique et congenital: atteinte familiale, syndrome distrophique, signe du reseau vasculaire conjonctival, integrite psychique. Rev Neurol. 1926;1:541-562.

18 Louis-Bar D. Sur un syndrome progressif comprenant des télangiecstasies capillaries cutaneés et conjonctivales symétriques à dispositions naevoïde et de truobles cérébelleux. Conf Neurol. 1941;4:32-42.

19 Wiskott A. Familiärer, angeborener Morbus Werlhofii? Monatsschr Kinderheikld. 1936;68:212-216.

20 Hitzig WH. The discovery of agammaglobulinaemia in 1952. Eur J Pediatr. 2003;162:289-304.

21 Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the iuis phenotypical classification. J Clin Immunol. 2020;40(1):66-81.

22 Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2002;109(4):581-591.

23 Marsh RA, Orange JS. Antibody deficiency testing for primary immunodeficiency. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2019;123(5):444-453.

24 Fiorini M, Franceschini R, Soresina A, et al. BTK: 22 novel and 25 recurrent mutations in European patients with X-linked agammaglobulinemia. Hum Mutat. 2004;23(3):286-286.

25 Ameratunga R, Lehnert K, Woon S-T, et al. Review: diagnosing common variable immunodeficiency disorder in the era of genome sequencing. Clinic Rev Allerg Immunol. 2018;54(2):261-268.

26 Filion CA, Taylor-Black S, Maglione PJ, Radigan L, Cunningham-Rundles C. Differentiation of common variable immunodeficiency from igg deficiency. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2019;7(4):1277-1284.

27 Etzioni A, Ochs HD. The hyper IgM syndrome—an evolving story. Pediatr Res. 2004;56(4):519-525.

28 Pan Q, Hammarström L. Molecular basis of IgG subclass deficiency. Immunol Rev. 2000;178:99-110.

29 Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: Fact or fancy? Curr Allergy Asthma Rep. 2002;2(5):356-360.

30 Justiz Vaillant AA, Wilson AM. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. In: StatPearls Internet. StatPearls Publishing; 2021. PMID: 31335076.

31 Yel L. Selective IgA deficiency. J Clin Immunol. 2010;30(1):10-16.

32 Rose ME, Lang DM. Evaluating and managing hypogammaglobulinemia. Cleve Clin J Med. 2006 Feb;73(2):133-7,140,143-4.

33 Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. Arthritis Res Ther. 2005;7(5):208.

34 Zeidler C, Welte K. Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia. Seminars in Hematology. 2002;39(2):82-88.

35 Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. Seminars in Hematology. 2002;39(2):89-94.

36 Dror Y. Shwachman-Diamond syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2005;45(7):892-901.

37 Holland SM. Chronic granulomatous disease. Clinic Rev Allerg Immunol. 2010;38(1):3-10.

38 Heyworth PG, Cross AR, Curnutte JT. Chronic granulomatous disease. Current Opinion in Immunology. 2003;15(5):578-584.

39 Nunoi H, Yamazaki T, Tsuchiya H, et al. A heterozygous mutation of -actin associated with neutrophil dysfunction and recurrent infection. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999;96(15):8693-8698.

40 Gombart AF, Koeffler HP. Neutrophil specific granule deficiency and mutations in the gene encoding transcription factor C/EBPε. Current opinion in hematology. 2002;9(1): 36-42.

41 Hart TC, Shapira L. Papillon-Lefèvre syndrome. Periodontology. 2000;6(1):88-100.

42 Patra J. Juvenile Periodontitis: An Overview. Indian Journal of Public Health Research & Development. 2019;10(11).

43 Filipe-Santos O, Bustamante J, Chapgier A, et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-γ-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. Seminars in Immunology. 2006;18(6):347-361.

44 Gennery AR. Diagnosis of severe combined immunodeficiency. Journal of Clinical Pathology. 2001;54(3):191-195.

45 Lipstein EA, Vorono S, Browning MF, et al. Systematic evidence review of newborn screening and treatment of severe combined immunodeficiency. Pediatrics. 2010;125(5):e1226-e1235.

46 Fischer A, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S, et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. Immunol Rev. 2005;203(1):98-109.

47 Aleman K, Noordzij JG, de Groot R, van Dongen JJ, Hartwig NG. Reviewing Omenn syndrome. Eur J Pediatr. 2001;160(12):718-725.

48 NIHR BioResource–Rare Diseases Consortium, Lawless D, Lango Allen H, et al. Predicting the occurrence of variants in rag1 and rag2. J Clin Immunol. 2019;39(7):688-701.

49 Moshous D, Callebaut I, de Chasseval R, et al. Artemis, a novel dna double-strand break repair/v(D)j recombination protein, is mutated in human severe combined immune deficiency. Cell. 2001;105(2):177-186.

50 Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. The european society for immunodeficiencies (Esid) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2019;7(6):1763-1770.

51 Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. Nat Genet. 2000;25(2):173-176.

52 Wei ML. Hermansky-Pudlak syndrome: a disease of protein trafficking and organelle function. Pigment Cell Res. 2006;19(1):19-42.

53 Jung J. Identification of a homozygous deletion in the AP3B1 gene causing Hermansky-Pudlak syndrome, type 2. Blood. 2006;108(1):362-369.

54 Bohn G, Allroth A, Brandes G, et al. A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. Nat Med. 2007;13(1):38-45.

55 Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome: Current Opinion in Hematology. 2008;15(1):22-29.

56 Sneller MC, Dale JK, Straus SE. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. Current opinion in rheumatology. 2003;15(4):417-421.

57 Straus SE, Sneller M, Lenardo MJ, Puck JM, Strober W. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: the autoimmune lymphoproliferative syndrome. Ann Intern Med. 1999;130(7):591-601.

58 Bride K, Teachey D. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: more than a FAScinating disease. F1000Res. 2017;6:1928.

59 Rigaud S, Fondanèche M-C, Lambert N, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. Nature. 2006;444(7115):110-114.

60 Panchal N, Booth C, Cannons JL, Schwartzberg PL. X-linked lymphoproliferative disease type 1: a clinical and molecular perspective. Front Immunol. 2018;9:666.

61 Mu J, Xue D, Li M, Wang T, Ma Q, Dong H. Fatal unexpected death due to X-linked lymphoproliferative disease. Legal Medicine. 2021;52:101900.

62 Allen M, De Fusco C, Legrand F, Clementi R, Conter V, Danesino C, Aricò M. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? Haematologica. 2001;86(5):499-503.

63 Mahto B, Kundu P, Ghosh A, Dhar S. A novel case of chronic mucocutaneous candidiasis: Overlap between autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy syndrome and hyper IgE syndrome. Indian J Paediatr Dermatol. 2018;19(3):241.

64 Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo M-G. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation: IPEX syndrome and FOXP3. Ann NY Acad Sci. 2018;1417(1):5-22.

65 Park JH, Lee KH, Jeon B, et al. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (Ipex) syndrome: A systematic review. Autoimmunity Reviews. 2020;19(6):102526.

66 Kawai T, Nishikomori R, Heike T. Diagnosis and treatment in anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. Allergology International. 2012;61(2):207-217.

67 Kawai T, Malech HL. WHIM syndrome: congenital immune deficiency disease: Current Opinion in Hematology. 2009;16(1):20-26.

68 De Jong SJ, Imahorn E, Itin P, et al. Epidermodysplasia verruciformis: inborn errors of immunity to human beta-papillomaviruses. Front Microbiol. 2018;9:1222.

69 Brinkmann MM, Spooner E, Hoebe K, Beutler B, Ploegh HL, Kim Y-M. The interaction between the ER membrane protein UNC93B and TLR3, 7, and 9 is crucial for TLR signaling. Journal of Cell Biology. 2007;177(2):265-275.

70 Mielcarska MB, Bossowska-Nowicka M, Toka FN. Functional failure of TLR3 and its signaling components contribute to herpes simplex encephalitis. Journal of Neuroimmunology. 2018;316:65-73.

71 Picard C. Pyogenic bacterial infections in humans with irak-4 deficiency. Science. 2003;299(5615):2076-2079.

72 Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. Journal of Medical Genetics. 1993;30(10):852-856.

73 Kraus C, Vanicek T, Weidenauer A, et al. DiGeorge syndrome: Relevance of psychiatric symptoms in undiagnosed adult patients. Wien Klin Wochenschr. 2018;130(7-8):283-287.

74 The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Nijmegen breakage syndrome. Archives of Disease in Childhood. 2000;82(5):400-406.

75 Kostyuchenko L, Makuch H, Kitsera N, Polishchuk R, Markevych N, Akopian H. Nijmegen breakage syndrome in Ukraine: diagnostics and follow-up. Cent Eur J Immunol. 2009;34(1):46-52.

76 Wolska-Kuśnierz B, Gregorek H, et al. Nijmegen breakage syndrome: clinical and immunological features, long-term outcome and treatment options – a retrospective analysis. J Clin Immunol. 2015;35(6):538-549.

77 Riboldi GM, Samanta D, Frucht S. Ataxia Telangiectasia. In: StatPearls Internet. StatPearls Publishing; 2021. PMID: 30137827.

78 Tomanin R, Sarto F, Mazzotti D, Giacomelli L, Raimondi F, Trevisan C. Louis-Bar syndrome: spontaneous and induced chromosomal aberrations in lymphocytes and micronuclei in lymphocytes, oral mucosa and hair root cells. Hum Genet. 1990;85(1).

79 Ochs H, Thrasher A. The wiskott-aldrich syndrome. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2006;117(4):725-738.

80 Notarangelo LD, Miao CH, Ochs HD. Wiskott-Aldrich syndrome: Current Opinion in Hematology. 2008;15(1):30-36.

81 Candotti F. Clinical manifestations and pathophysiological mechanisms of the wiskott-aldrich syndrome. J Clin Immunol. 2018;38(1):13-27.

82 Soltész B, Tóth B, Shabashova N, et al. New and recurrent gain-of-function STAT1 mutations in patients with chronic mucocutaneous candidiasis from Eastern and Central Europe. J Med Genet. 2013;50(9):567-578.

83 Soltész B, Tóth B, Shabashova N, et al. New and recurrent gain-of-function STAT1 mutations in patients with chronic mucocutaneous candidiasis from Eastern and Central Europe. J Med Genet. 2013;50(9):567-578.

84 Zhang Q, Boisson B, Béziat V, Puel A, Casanova J-L. Human hyper-IgE syndrome: singular or plural? Mamm Genome. 2018;29(7-8):603-617.

85 Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. Immunol Res. 2018;66(3):367-380.

86 Modell V, Gee B, Lewis DB, et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI) – diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. Immunol Res. 2011;51(1):61-70.

87 Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. Immunol Res. 2016;64(3):736-753.

88 Defining the term “malaria case”. WHO update of malaria terminology, Annex 1. World Health Organization. 2015. URL: https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-sept2015-terminology-annex1.pdf

89 Guidelines for measles and rubella outbreak investigation and response in the WHO European Region. World Health Organization. 2013. URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/217164/OutbreakGuidelines-updated.pdf

90 Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018. Weekly epidemiological record. 2018;16:P.201-220.

91 Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. Ann N Y Acad Sci. 2011;1238:7-14.

92 Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. Pediatrics. 2011;127(5):810-816.

93 Lankisch P, Schiffner J, Ghosh S, Babor F, Borkhardt A, Laws H-J. The duesseldorf warning signs for primary immunodeficiency: is it time to change the rules? J Clin Immunol. 2015;35(3):273-279.

94 Cunningham-Rundles C, Sidi P, Estrella L, Doucette J. Identifying undiagnosed primary immunodeficiency diseases in minority subjects by using computer sorting of diagnosis codes. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(4):747-755.

95 Maródi L, Casanova J-L. Primary immunodeficiency diseases: the J Project. Lancet. 2009;373(9682):2179-2181.

96 Волоха АП. Особливості перебігу первинних дефіцитів антитілоутворення у дітей, визначення ранніх критеріїв діагностики та обгрунтування диференційованих підходів до лікування: автореферат дис. д-ра мед. наук. 2009;1-40.

97 Костюченко ЛВ. Виявлення, верифікація та медичний супровід первинних комбінованих імунодефіцитів у дітей: автореферат дис. д-ра мед. наук. 2012;1-40.

98 Бондаренко АВ. Діагностика та медико-соціальний супровід первинних імунодефіцитів у дітей : автореф. дис. д-ра мед. наук. 2016;1-46.

99 Проєкт РАПІД. Громадська організація «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології». 2017. URL: https://www.vadi.org.ua/rapid

100 Чернишова ЛІ, Бондаренко АВ, Волоха АП. Критерії підозрілого випадку щодо первинного імунодефіциту у дітей (покази до обов’язкового направлення до дитячого імунолога). Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров’я №226. 2015.

101 Prokofyeva N, Boltunova V. Analysis and practical application of php frameworks in development of web information systems. Procedia Computer Science. 2017;104:51-56.

102 Gaikwad SS, Adkar P. A Review Paper on Bootstrap Framework. IRE Journals. 2019:2(10); 349-351.

103 Brooks DR. Html tables, forms, lists, and frames. In: Brooks DR, ed. Programming in HTML and PHP: Coding for Scientists and Engineers. Undergraduate Topics in Computer Science. Springer International Publishing; 2017:33-63.

104 Bulger B, Greenspan J, Wall D. MySQL/PHP Database Applications. John Wiley & Sons. 2003;1-816.

105 Plaza B. Google Analytics for measuring website performance. Tourism Management. 2011;32(3):477-481.

106 Češnovar R, Štrumbelj E. Bayesian Lasso and multinomial logistic regression on GPU. Wang J, ed. PLoS ONE. 2017;12(6):e0180343.

107 Lee K, Ahn H, Moon H, Kodell RL, Chen JJ. Multinomial logistic regression ensembles. Journal of Biopharmaceutical Statistics. 2013;23(3):681-694.

108 Van Zelm MC, Condino-Neto A, Barbouche M-R. Editorial: primary immunodeficiencies worldwide. Front Immunol. 2020;10:3148.

109 Hughey JJ, Rhoades SD, Fu DY, Bastarache L, Denny JC, Chen Q. Cox regression increases power to detect genotype-phenotype associations in genomic studies using the electronic health record. BMC Genomics. 2019;20(1):805.

110 Zhang Z, Reinikainen J, Adeleke KA, Pieterse ME, Groothuis-Oudshoorn CGM. Time-varying covariates and coefficients in Cox regression models. Ann Transl Med. 2018;6(7):121.

111 Rich JT, Neely JG, Paniello RC, Voelker CCJ, Nussenbaum B, Wang EW. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;143(3):331-336.