

УДК 616-053.2-056.7:612:017]-07

*С.А. Бегларян, Л.І. Чернишова*

## Підходи до розробки клінічних критеріїв випадків, підозрілих щодо первинного імунodefіциту (огляд літератури)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.8(96):92-98; doi 10.15574/SP.2018.96.92

Станом на 2018 рік відомо понад 350 нозологій первинних (вроджених) імунodefіцитів (ПІД). Більшість випадків вроджених імунodefіцитів залишаються не діагностованими через відсутність патогномонічних симптомів і низьку настороженість лікарів щодо цієї патології. Наразі ПІД не є фатальними, їх можна лікувати. У випадку раннього встановлення діагнозу ПІД у дітей з'являється шанс на повноцінне життя та нерідко — на повне одужання. Важливою є розробка критеріїв для визначення випадків, підозрілих на ПІД.

**Мета:** вивчення підходів до розробки клінічних критеріїв виявлення ПІД.

**Матеріали і методи.** Проведено збір та аналіз літературних джерел, що стосуються клінічних критеріїв, пов'язаних з проявами ПІД. Проаналізовано 13 робіт.

**Результати.** У світі, у тому числі в Україні, розроблено ряд критеріїв, які можуть бути клінічними маркерами підозри на вроджений імунodefіцит. Підходи до розробки клінічних критеріїв ПІД були різними: методи розрахунку частоти ознак хвороби, використання чотирипольної таблиці  $\chi^2$ , регресійного аналізу, створення імунodefіцит-пов'язаного показника для оцінки діагнозів госпіталізованих пацієнтів шляхом комп'ютерного скринінгу. Існує лише одна робота, у якій розроблено критерії окремо для дітей і дорослих.

**Висновки.** Для виявлення пацієнтів з ПІД застосовуються різні методики. Існуючі підходи можуть бути передумовою для подальшої розробки клінічних критеріїв раннього виявлення ПІД.

**Ключові слова:** дитяча імунологія, первинні імунodefіцити, клінічні критерії.

## Approaches to the development of clinical criteria for cases suspected of primary immunodeficiency (literature review)

*S.A. Beglaryan, L.I. Chernyshova*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**Topicality.** For 2018, there are more than 350 nosologies of primary immunodeficiencies. Most cases of congenital immunodeficiencies remain undiagnosed due to the absence of pathognomonic symptoms with them and the low level of doctors' awareness of this pathology. Primary (congenital) immunodeficiencies are not fatal nowadays, as they can be treated. In case of the early diagnosing, children get a chance for a full life and, often, a complete recovery. So, development of criteria for identifying cases suspected of primary immunodeficiency is important.

**Objective:** Study of existing approaches to the development of clinical criteria for the detection of primary immunodeficiencies.

**Material and methods.** Collection and analysis of existing literature on clinical criteria related to manifestations of primary immunodeficiencies.

**Results.** We analyzed 13 works about development of criteria for primary immunodeficiencies diagnosis. Throughout the world, including Ukraine, a number of criteria have been developed, which may be clinical markers of suspected congenital immunodeficiency. There were different approaches for the development of clinical criteria for primary immunodeficiencies such as calculating the symptoms frequency, the  $\chi^2$  fourfold table, regression analysis and making of an immunodeficiency-related score for assessing the hospitalized patients' diagnoses through the computer screening. One work shows separately developed criteria for children and adults.

**Conclusions.** The analysis of literature showed different methods for identifying patients with primary immunodeficiencies. Existing approaches can be a precondition for the further clinical criteria development for the early detection of primary immunodeficiencies.

**Key words:** paediatric immunology, primary immunodeficiencies, clinical criteria.

## Подходы к разработке клинических критериев случаев, подозрительных относительно первичного иммунодефицита (обзор литературы)

*С.А. Бегларян, Л.И. Чернышова*

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

По состоянию на 2018 год известно свыше 350 нозологий первичных (врожденных) иммунодефицитов (ПИД). Большинство случаев врожденных иммунодефицитов остаются не диагностированными из-за отсутствия патогномонических симптомов и низкой настороженности врачей относительно данной патологии. В настоящее время ПИД не являются фатальными, их можно лечить. В случае ранней постановки диагноза ПИД у детей появляется шанс на полноценную жизнь и нередко — на полное выздоровление. Важна разработка критериев для определения случаев, подозрительных на ПИД.

**Цель:** изучение подходов к разработке клинических критериев выявления ПИД.

**Материалы и методы.** Проведен сбор и анализ литературных источников, касающихся клинических критериев, связанных с проявлениями ПИД. Проанализировано 13 работ.

**Результаты.** В мире, в том числе в Украине, разработан ряд критериев, которые могут быть клиническими маркерами подозрения на врожденный иммунодефицит. Подходы к разработке клинических критериев ПИД были разными: методы расчета частоты признаков болезни, использование четырехпольной таблицы  $\chi^2$ , регрессионного анализа, создание иммунодефицит-связанного показателя для оценки диагнозов госпитализированных пациентов путем компьютерного скрининга. Существует только одна работа, где разрабатывались критерии отдельно для детей и взрослых.

**Выводы.** Для выявления пациентов с ПИД применяются различные методики. Существующие подходы могут быть предпосылкой для дальнейшей разработки клинических критериев раннего выявления ПИД.

**Ключевые слова:** детская иммунология, первичные иммунодефициты, клинические критерии.

### Вступ

Первинні імунodefіцити (ПІД) — група генетично обумовлених порушень імунної системи з різноманітними проявами. Значна частка ПІД проявляються у дитячому віці.

Для педіатричної практики важливо не просто виявляти пацієнтів з ПІД, а виявляти їх якомога раніше. Це дозволяє уникнути тривалих та вартісних госпіталізацій, інвалідизації та летальності. Рано встановлений діагноз сприяє вчасному лікуванню, що можливо для значної частини цих захворювань. Лікування ПІД надає пацієнтам шанс тривалого повноцінного життя.

За наявності великої кількості пацієнтів впродовж тривалого часу в центрах, які займаються проблемою вродженої імунної патології, часто формують реєстри пацієнтів. Реєстри пацієнтів з ПІД стали сучасним ефективним інструментом аналізу такої захворюваності. Кожна країна зазвичай формує свій національний реєстр, також існують міжнародні реєстри. Статистичні звіти реєстрів публікуються або за весь період дослідження, або зазвичай за останні 5 років. Наприклад, у реєстрах пацієнтів з ПІД України за 20 років (1995–2014 рр.), Тунісу за 25 років (1988–2012 рр.), Великобританії за 2008–2012 рр. та 2012–2017 рр., звітах ESID на основі Європейського реєстру можна помітити, що з роками не лише підвищується кількість нових пацієнтів за кожний наступний рік, але й з'являються нові діагнози, змінюючи співвідношення нозологічних груп ПІД [4,21,24,25]. Власне цю тенденцію було проаналізовано у дослідженні «Первинні імунodefіцити у світі: більш часті, ніж зазвичай здається» після аналізу 169 статей, присвячених усім доступним і національним, і міжнародним реєстрам ПІД [18].

В Україні ведеться Реєстр пацієнтів з первинними імунodefіцитами [4], за даними якого частота діагностованих ПІД в Україні становить 1,19 на 100000 населення. Згідно з даними Європейського реєстру, цей показник на 100000 населення у Польщі становить 1,44, в Австрії — 1,178, у Словаччині — 1,049, однак в Угорщині цей показник вищий — 3,76, а у Франції максимальний — 6,164 [1]. За даними реєстру UKPID, у Великобританії кількість діагностованих ПІД становить 5,9 на 100000 населення [26].

Реальна частота наявних пацієнтів з ПІД — приблизно 1:10000 (не враховуючи дефіцит IgA, який трапляється приблизно в 1 на 700

пацієнтів) [17]. Тобто на мільйон чоловік населення припадає 100 таких пацієнтів. Дослідження точної частоти ПІД непрості, оскільки ці захворювання почали виявляти лише із середини минулого століття та досі є новим напрямом у медицині.

Отже, за даними українського Реєстру первинних імунodefіцитів у дітей, вроджена патологія імунної системи діагностується лише у 1,19:100000 дітей. Тобто зі статистично прогнозованих 100 таких пацієнтів на мільйон населення в Україні виявляється лише 12 пацієнтів. Діагностика їх ускладнена тим, що, по-перше, практикуючі лікарі не мають настороженості щодо ПІД, по-друге, переважна більшість ПІД не мають клінічних патогномічних ознак.

У світі, за сприяння Jeffrey Modell Foundation, щодо ПІД широко використовуються 10 ознак настороженості [19]. Передусім вони спрямовані на виявлення проявів інфекційного синдрому. Оскільки значну частку ПІД становлять дефіцити антитілоутворення, ці 10 ознак дуже важливі. Однак для раннього виявлення усіх груп ПІД потрібні розширені критерії з додатковими ознаками. На сьогодні відомо понад 350 нозологічних форм ПІД, щороку відкриваються десятки нових. Клінічний перебіг цих недавно відкритих захворювань досить різноманітний. Інфекційний синдром не завжди є першочерговим їх проявом, а іноді взагалі відсутній. Серед певних груп ПІД клінічні прояви можуть починатися з автоімунної, автозапальної, онкологічної патології. Тому розробка критеріїв виявлення ПІД триває.

**Мета:** вивчення існуючих підходів до розробки клінічних критеріїв раннього виявлення ПІД.

### Матеріал і методи дослідження

Проведено збір та аналіз літературних джерел, що стосуються клінічних критеріїв, пов'язаних з проявами ПІД.

### Результати дослідження та їх обговорення

Стани, які пізніше були ідентифіковані як прояви імунodefіциту, були описані ще у 20-х рр. ХХ ст. У 1922 р. Шульц описав дорослих пацієнтів з важкою нейтропенією та гангренозними нальотами глотки [22]. У 1926 р. описані неврологічні прояви з атаксією та телеангіектазією [23], а в 1941 р. у роботах Луї—Бар це захворювання описане як нозологічна одиниця [27]. У 1937 р. Альфред Віскотт виділив в окре-

мий синдром патологію новонароджених хлопчиків з двох родин, які мали вроджену тромбоцитопенію зі зменшенням розмірів тромбоцитів, а також повторні середні отити [29]. У 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 починається з дефіцитів антитілоутворення, коли американський педіатр Огден Брутон у 1952 р. відкрив захворювання з відсутністю гаммаглобулінової фракції у молодого хлопця [10]. Пізніше це захворювання отримало назву агаммаглобулінемії Брутона (Вtk, X-зчеплена агаммаглобулінемія).

В останній затвердженій класифікації ПІД (International Union of Immunology Societies, 2017) наведено вже 354 нозології, для кожної з яких вказані найбільш характерні ознаки [16]. Ці прояви зазвичай свідчать про розвиток розгорнутої клініки і не завжди є ранніми ознаками хвороби.

У 1993 р. працівники Jeffrey Modell Foundation одними з перших розробили 10 ознак настороженості щодо ПІД, які постійно уточнювалися шляхом опитування лікарів клінічних та академічних баз Мережі центрів Jeffrey Modell, що включає дані з понад 80 країн [13,14,15]. Також серед рекомендацій Jeffrey Modell описані окремо 10 підозрілих ознак ПІД для дорослих. Передбачається, що наявність двох ознак з наведених десяти свідчить про випадок підозри на ПІД. Тобто фактично це критерії підозрілого випадку за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я для інших нозологічних форм захворювань [8,9,20].

Також, відповідно до звітів Мережі центрів Jeffrey Modell, спостерігається тенденція до зміни відносної структури відомих груп ПІД. Частота дефіцитів антитілоутворення становить 51,62% у 2011 р., 45,13% у 2018 р., частота імунодефіцитів із характерними синдромами — 15,62% у 2011 р., 13,23% у 2018 р. Група неуточнених ПІД з третього місця протягом останніх десятиріч за кількістю пацієнтів вийшла на друге місце у 2018 р., склавши 15,04% [13,14].

Десять ознак настороженості Jeffrey Modell щодо ПІД були проаналізовані у ретроспективному дослідженні даних 563 дітей у Регіональних центрах дитячої імунології Королівського дитячого госпіталю Манчестера та Головного госпіталю Ньюкасла [6,28]. З них 430 вже мали встановлений діагноз ПІД. А в 133 дітей, що

мали підозру, діагноз ПІД після детального обстеження не був підтверджений.

Аналіз також показав, що серед 10 ознак підозри на ПІД наявні більш значущі ознаки, ніж інші [28]. Пацієнти були розподілені на підгрупи за імунологічними ураженнями: нейтрофілів, Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, комплекменту. Також окремо виділену підгрупу пацієнтів, у яких ПІД 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 було порівняно відносні ризики клінічних проявів у кожній з цих підгруп щодо підгрупи з лабораторно підтвердженою відсутністю імунодефіциту. Було встановлено, що такі ознаки, як наявність ПІД у родині пацієнта, наявність в анамнезі пацієнта сепсису (із введенням внутрішньовенних антибактеріальних або противірусних препаратів), наявність затримки росту та маси тіла, трапляються частіше, тому в якості критеріїв можуть застосовуватися першочергово. В анамнезі пацієнтів групи дослідження зі встановленим діагнозом ПІД ці три ознаки ідентифікували 96% дітей з дефіцитами нейтрофілів та комплекменту і 89% дітей з імунодефіцитами Т-клітинної ланки.

Важливість родинного анамнезу заперечити неможливо, цей критерій очевидний. Але слід зазначити, що як всі 10 ознак настороженості, так і 3 більш значущі з них, аналізувалися лише серед пацієнтів, імунопатологію яких у 96% випадках запідозрили лікарі стаціонарів. Ці діти колись вже мали хвороби з показаннями до госпіталізації — сепсис, пневмонію, іншу гнійну або грибкову патологію. Тобто запропонований алгоритм з великою вірогідністю не ідентифікує дітей, які ще не були госпіталізовані, яким ще не проводилися серологічні та генетичні дослідження, але у яких перші ознаки імуноскопрометованості вже проявилися, лікування яких могло бути амбулаторним, у тому числі повторним. Тому запропонований авторами дослідження алгоритм 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, без ранніх госпіталізацій. Крім того, основні лабораторні скринінгові методи виявлення імуноної патоло-

гії (оцінка рівня антитіл, нейтрофілів, комплекменту) можуть не виявити певні нозології вроджених імунodefіцитів.

Ще в наведеній вище роботі показано, що 96% пацієнтів з підозрою на ПІД були виявлені лікарями, які працюють у стаціонарах. 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 імунodefіцитів [12].

Крім 10 ознак настороженості щодо ПІД існують також інші діагностичні критерії. Відомий ряд німецьких критеріїв наявності ПІД: 12 ознак DSAI (Німецької пацієнтської організації первинних імунodefіцитів), 10 ознак AWMF (Асоціації наукових медичних спілок Німеччини) та Дюссельдорфські ознаки настороженості. Методика їх розробки заснована на тих самих принципах, що й 10 ознак Jeffrey Modell Foundation, маючи в основі вибірку пацієнтів у Німеччині [11]. Оцінка частотності критеріїв показала важливість сімейного анамнезу, наявності важкого інфекційного синдрому та затримки росту й маси тіла як першочергових критеріїв. Результат аналізу німецьких критеріїв підтвердив результат наведеного вище дослідження 10 критеріїв Jeffrey Modell Foundation щодо групи пацієнтів з ПІД у Великобританії.

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

Л.В. Костюченко у роботі «Виявлення, верифікація та медичний супровід первинних комбінованих імунodefіцитів у дітей» досліджувала клінічний та імунний статус дітей з комбінованими ПІД [3]. Було вивчено особливості клінічної маніфестації та перебігу окремих форм комбінованих імунodefіцитів у дітей в Україні з оцінкою значущості окремих синдромів. З приводу клінічних ознак була оцінена частота патогномонічних симптомів, даних сімейного анамнезу та віку початку проявів при різних нозологічних формах первинних комбінованих імунodefіцитів. Клінічні прояви імунodefіциту також оцінювалися за віком пацієнтів,

за допомогою кривої Каплана—Мейера було показано виживання пацієнтів з окремими нозологіями первинних комбінованих імунodefіцитів.

У роботі А.В. Бондаренко «Діагностика та медико-соціальний супровід первинних імунodefіцитів у дітей» [1] було проаналізовано дані 820 виявлених пацієнтів з ПІД в Україні за попередні 20 років. Було створено реєстр пацієнтів. На основі анамнезу 402 пацієнтів з ПІД та 915 дітей групи порівняння без ПІД та з використанням чотирипільної таблиці (латинський квадрат) були оцінені клінічні ознаки ПІД, а саме чутливість, специфічність та прогностичне діагностичне значення клінічних ознак. Крім оцінювання частоти клінічних проявів, у роботі розглядалися вік та локуси саме перших клінічних проявів ПІД.

У 2015 р. у рамках науково-дослідницької роботи «Клініко-імунологічна характеристика первинних імунodefіцитів у дітей, розробка критеріїв ранньої діагностики первинних імунodefіцитів» (2012–2016) кафедри дитячих хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика під керівництвом проф. Л.І. Чернишової був розроблений Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №226–2015 «Критерії підозрілого випадку щодо первинного імунodefіциту у дітей (покази до обов'язкового направлення до дитячого імунолога)». Було запропоновано 20 критеріїв настороженості [5].

Цікавий підхід до вивчення захворюваності та госпіталізацій був запропонований в американському дослідженні «Виявлення недіагностованих первинних імунodefіцитних захворювань у суб'єктів національних меншин шляхом використання комп'ютерного сортування діагностичних кодів» (Cunningham-Rundles, Sidi, Estrella, Doucette, 2004). У США ситуація з ПІД подібна до загальносвітової. Вроджена імунна недостатність зустрічається в усіх популяціях, проте лише невелика їх частка діагностується. Автори дослідження намагалися виявити дієвий метод ідентифікації пацієнтів, яким діагноз не встановлений, але прояви імунodefіциту наявні [7]. Методика дослідження передбачала визначення імунodefіцитпов'язаних діагнозів, оцінку кожного такого діагнозу та подальший їх комп'ютерний аналіз. Було розроблено оціночний алгоритм та метод комп'ютерного скринінгу на основі госпіталізацій та кодів хвороб. Медичний центр



«Гора Синай» обслуговує в основному східний, південний та центральний Гарлем, район Нью-Йорка. Також медичний центр є референс-центром для пацієнтів з ПІД, проводить їх лікування.

Були відібрані 174 діагнози (МКХ-9) відповідно до проявів ПІД за даними медичних публікацій. Відібрані діагнози вказані як коди IDR (immunodeficiency disease-related, імунодефіцит-пов'язані). Враховувалися пацієнти віком до 60 років з двома або більше госпіталізаціями з такими діагнозами. Особи з вторинним імунодефіцитом (наприклад, ВІЛ-інфекція, онкопатологія, стан після трансплантацій) були виключені з групи дослідження. Кожний імунодефіцит-пов'язаний діагноз був оцінений у 3, 2 або 1 бали (від клінічно важчих до легших захворювань), сума цих балів була названа як імунодефіцит-пов'язаний показник (IDR score). Хронічні діагнози враховувалися у пацієнта лише по одному разу. Вік, стать, географічні та інші дані пацієнтів групи включення, які мали імунодефіцит-пов'язаний показник 6 і більше балів, порівнювалися з іншими госпіталізованими за той самий період пацієнтами віком до 60 років.

Цей методологічний підхід з трибальною шкалою оцінки діагнозів, пов'язаних з вродженими імунодефіцитами, був використаний для вивчення нозологічних форм дефіцитів антитілоутворення у дітей в Україні в роботі (2009 р.) А.П. Волохи «Особливості перебігу первинних імунодефіцитів антитілоутворення у дітей, визначення ранніх критеріїв діагностики та обґрунтування диференційованих підходів до лікування» [2]. Також, використовуючи модель регресійного аналізу зв'язку сумарної оцінки клінічних ознак та імунодефіциту, був розроблений критерій комплексної оцінки клінічних ознак. Цей інтегральний показник (сума балів характерних проявів, оцінених згідно з важкістю у від 1 до 3 балів) у переважній більшості пацієнтів (68%) з наявністю первинного дефіциту антитілоутворення перевищував 4 бали, на відміну від дітей без такого діагнозу. Такий метод 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 ПІД у популяції. Точність методу становить 68%, що є добрим рівнем, проте у частини дітей з дефіцитами антитілоутворення вони будуть залишатися не діагностованими до наступних інфекційних проявів.

Продовжуючи тему дослідження пацієнтів клініки Нью-Йорка [7], комп'ютерний скринінг 187093 пацієнтів (321754 візити стаціонару з 01.01.1995 до 01.10.2001) виявив 533 особи (0,28%), які мали часті госпіталізації. Оскільки дефіцити антитіл складають значну частку ПІД, вибраним програмою пацієнтам робилися аналізи крові на рівні загальних імуноглобулінів, субкласів IgG та поствакцинальних антитіл. Інші маркери крові (лімфопроліферація, нейтропенія, порушення ланки комплементу) були протестовані за наявності показань. Лабораторна діагностика вказаних 533 пацієнтів виявила імунні порушення у 59 з них. Серед цих 59 осіб після лабораторних тестів у 17 були діагностовані різні форми ПІД, у 13 пацієнтів — ознаки, асоційовані з вторинним імунодефіцитом (наприклад, серпоподібноклітинна анемія, імуносупресія або апластична анемія). У решти 29 пацієнтів лабораторних імунних дефектів не виявлено. Деякі з них мали бронхіальну астму або інші хронічні захворювання, тому й були відібрані програмою як пацієнти з повторними епізодами хвороб. Домінуючими діагнозами у 935 відібраних програмою пацієнтів з хоча б однією госпіталізацією з імунодефіцит-пов'язаними діагнозами серед 2683 госпіталізацій були пневмонії: неуточнені — 813 разів, вірусні або грибові — 66, інші бактеріальні пневмонії — 56; септицемія — 136, затримка розвитку — 127, емпієма — 61, бронхоектази — 57, остеомієліт — 24. Враховуючи вік досліджуваних пацієнтів (до 60 років), серед 48% відібраних програмою осіб із сумою імунодефіцит-пов'язаного показника у 6 або більше балів були такі діагнози, як бронхіальна астма (перетиналася у 17% із пневмоніями), серпоподібноклітинна анемія, цукровий діабет, респіраторний колапс, серцево-судинні захворювання, що не мають відношення до діагнозу імунодефіциту. У пацієнтів із сумою імунодефіцит-пов'язаних діагнозів у 6 балів вікова медіана становила 6,6 року (IQR 2,5–23 роки). Тривалість їх госпіталізації з медіаною 4 дні (IQR 2–7 днів). Інші враховані пацієнти, молодші 60 років та не вибрані комп'ютером як підозрілі щодо ПІД, мали вікову медіану 32,6 року (IQR 13–51,6 року;  $P < 0,0001$ ), а термін їх госпіталізації — з медіаною 3 дні (IQR 2–6 днів;  $P < 0,001$ ). Це свідчить про те, що більше госпіталізацій з важкими імунодефіцит-пов'язаними станами трапляються у дитячому віці.

Автори наводять приклад, що враховуючи статистичні дані реальної поширеності ПІД

[17] та дослідження групи 533 пацієнтів, відібраних комп'ютерним скринінгом, пневмонії (410 пацієнтів з 813 епізодами), ПІД може бути наявним у 41 з них (статистично 10%). Водночас діагноз підтверджений у 17 (29%) із 59 осіб, відібраних комп'ютерним оцінюванням. Представлений метод комп'ютерного оцінювання діагнозів з бальною системою не є ідеальним. Але він вже використовувався при аналізі великих груп пацієнтів, наприклад, для оцінки малокової смертності, зв'язку HDL-холестеролу з коронарними захворюваннями серця, для визначення вартості лікування серпоподібноклітинної анемії. Відносно ПІД при застосуванні всіх алгоритмів комп'ютерний метод пропускає деяких пацієнтів з імунними дефектами та ідентифікує інших без таких дефектів.

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

### Висновки

Таким чином, серед оглянутих 13 робіт, що мають відношення до розробки критеріїв підозрілого випадку ПІД, запропоновані підходи розробки критеріїв підозри з використанням різних методик. Для оцінки міжнародної структури вродженої імунної патології, для створення 10 критеріїв Jeffrey Modell Foundation та німецьких критеріїв настороженості щодо ПІД була врахована частота ознак, що проявлялися в клінічних випадках підтвердженого ПІД.

Цей простий, але важливий, метод дозволив описати, оцінити та постійно уточнювати, як проявляються різні вроджені імунodefіцити.

Ефективними методами статистичного аналізу власне клінічних критеріїв ПІД як параметричних ознак є різні модифікації методу  $\chi^2$ . Метод чотирипільної таблиці використаний при аналізі ознак українського реєстру дітей з ПІД та у згаданих британських статтях. Для оцінки прогностичного значення цих критеріїв корисно порівняти критерії як між обраними групами нозологій ПІД, так і з групою дітей зі схожими клінічними ознаками, але без наявності імунної патології. У такому випадку ефективне використання регресійного аналізу. Беручи до уваги поступовий розвиток клінічних ознак у групі пацієнтів з ПІД та неоднорідність цих ознак, статистичним методом вибору є непараметричний метод логістичної регресії, також використаний у британських статтях. Наявні спроби прогнозування з оцінкою імунodefіцитпов'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 імунodefіцитпов'язаними станами частіше трапляються у дитячому віці, ніж у дорослому. Бальна оцінка використана в українській роботі щодо дефіцитів антитілоутворення за аналогічною шкалою з деякими змінами.

Найбільш ефективні методики можуть бути передумовою для подальшої розробки клінічних критеріїв раннього виявлення випадків, підозрілих щодо імовірності ПІД.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бондаренко АВ. (2016). Діагностика та медико-соціальний супровід первинних імунodefіцитів у дітей. Автореферат дис. Київ: 46.
2. Волоха АП. (2009). Особливості перебігу первинних дефіцитів антитілоутворення у дітей, визначення ранніх критеріїв діагностики та обґрунтування диференційованих підходів до лікування. Автореферат дис. Київ: 40.
3. Костюченко ЛВ. (2012). Виявлення, верифікація та медичний супровід первинних комбінованих імунodefіцитів у дітей. Автореферат дис. Київ: 40.
4. Чернишова ЛІ, Бондаренко АВ, Волоха АП. (2015). Критерії підозрілого випадку щодо первинного імунodefіциту у дітей (покази до обов'язкового направлення до дитячого імунолога). Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №226. Київ: 4.
5. Чернишова ЛІ, Бондаренко АВ, Костюченко ЛВ, Савво ОМ, Волоха АП, Рабош ОВ. (2015). Епідеміологія первинних імунodefіцитів в Україні за даними реєстру пацієнтів. Здоров'я ребенка. 7: 16–23.
6. Arkwright PD, Gennery AR. (2011). Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci.* 1238:7–14.
7. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F et al. (2013). Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 33(1):1–7.
8. Cunningham-Rundles C, Sidi P, Estrella L, Doucette J. (2004). Identifying undiagnosed primary immunodeficiency diseases in minority subjects by using computer sorting of diagnosis codes. *J Allergy Clin Immunol.* 113(4):747–55.
9. Defining the term «malaria case». WHO update of malaria terminology. August 2015, Geneva, Switzerland. <http://www.who.int/malaria/mpac/mpac-sept2015-terminology-annex1.pdf>
10. Edgar JD, Buckland M, Guzman D et al. (2014). The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) Registry: report of the first 4 years' activity 2008–2012. *Clin Exp Immunol.* 175(1):68–78.
11. Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G. (2012). The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol.* 167(3):479–91.
12. Hitzig WH. (2003). The discovery of agammaglobulinaemia in 1952. *Eur J Pediatr.* 162:289–304.
13. Lankisch P, Schiffner J, Ghosh S, Babor F, Borkhardt A, Laws HJ. (2015). The Duesseldorf warning signs for primary immunodeficiency: is it time to change the rules? *J Clin Immunol.* 35(3):273–9.
14. Louis-Bar D. (1941). Sur un syndrome progressif comprenant des telangiectasies capillaires cutanees et conjonctivales symetriques a dispositions naevoide et de troubles cerebelleux. *Conf Neurol (Basel).* 4:32–42.

15. Marodi L, Casanova JL. (2009). Primary immunodeficiency diseases: the J Project. *The Lancet*.373(9682):2179–2181.
16. Mellouli F, Mustapha IB, Khaled MB et al. (2015). Report of the Tunisian Registry of Primary Immunodeficiencies: 25-Years of Experience (1988–2012). *J Clin Immunol*.35(8):745–53.
17. Modell V, Gee B, Lewis DB et al. (2011). Global study of primary immunodeficiency diseases (PI) — diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol Res*.51(1):61–70.
18. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. (2018). 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*.
19. Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. (2016). Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res*.64(3):736–53.
20. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W et al. (2018). International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *Journal of Clinical Immunology*.38(1):96–128.
21. Primary Immunodeficiency Diseases Report of an IUIS Scientific Committee (1999, Oct). *Clinical and Experimental Immunology*. 118(1):1–28.
22. Primary immunodeficiency resource center. (2018, April). [www.info4pi.org](http://www.info4pi.org)
23. Shillitoe B, Bangs C, Guzman D, et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. (2018). *Clin Exp Immunol*.192(3):284–291.
24. Shultz W. (1922). Ueber eigenartige Halskraunkungen. (Apropos unusual diseases of the pharynx). *Dtsch Med Wochenschr*. 48:1495–1497.
25. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM et al. (2011). Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics*.127(5):810–6.
26. Syllaba L, Henner K. (1926). Contribution a L'independance de l'athetose double idiopathique et congenital: atteinte familiale, syndrome dystrophique, signe du reseau vasculaire conjonctival, integrite psychique. *Rev Neurol (Paris)*. 1:541–562.
27. WHO. (2013). Guidelines for measles and rubella outbreak investigation and response in the WHO European Region.. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/217164/OutbreakGuidelines-updated.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/217164/OutbreakGuidelines-updated.pdf)
28. WHO. (2018, April). Rabies vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record*. 16:201–220. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf>
29. Wiskott A. (1936). Familiärer, angeborener Morbus Werlhofii? *Monatsschr Kinderheilkd*. 68:212–216.

### Сведения об авторах:

**Бегларян Степан Арутюнович** — аспирант каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. +38 (044) 201-32-04.

**Чернышова Людмила Ивановна** — д.мед.н., проф. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. +38 (044) 201-32-04

Статья поступила в редакцию 21.07.2018, принята к печати 01.12.2018.



### Dear Colleagues and Friends!

The European Society for Paediatric Urologists (ESPU) will celebrate its 30th anniversary in the International Congress Center of Lyon on April 24–27, 2019.

From a small gathering of friends in Rotterdam in 1989 to the largest world society of Paediatric Urology in 2019, a lot of work and energy have been spent by many experts from all around the world. This 30th anniversary will be a nice opportunity to thank the numerous contributors of this success story. This meeting will cover all fields of Paediatric Urology and we are expecting a strong attendance of experts from all the world including some famous stars of our specialty like Paul Mitrofanoff and Robert Whitaker who will receive the Honorary Membership medal on that occasion.

Lyon is a great Roman city to stay and visit. It is the world capital of gastronomy and is wonderfully located between the Beaujolais and Burgundy in the North, and the Rhone Valley in the South. It was the capital of Gaule (27 BC) and is a UNESCO world heritage city. Walking through the middle age part is a delight with wonderful food, books and art markets, museums and shops. Lyon has a strong medical history with leading Hospitals and Universities. It is where the International Agency for Research on Cancer is. Lyon is close to the mountains and the sea. Its access is very easy by plane, train or car.

It is a pleasure and an honour for me to welcome you all as the local organizer of this meeting. It has a very special meaning for me as I was one of the co-founders of this Society 30 years ago, along with Roelof Scholmeijer, Rien Nijman, Jos de Vries and Patrick Duffy. The local organization is lead by Claude–Bernard University Congress Center and the overall organization is supervised by the ESPU team. Enjoy Lyon and its area and enjoy the scientific content of the 30th ESPU meeting.

Pierre Mouriquand, MD, FRCS(Eng), FEAPU  
 Professor and head of the Department of Paediatric Urology  
 Universite Claude-Bernard – Hospices Civils de Lyon

**More information:** <https://congress2019.espu.org>