

МНОГОСТУПЕНЧАТЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ СКРИНИНГА ПАЦИЕНТОВ НА НАЛИЧИЕ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА, РАЗРАБОТАННЫЙ ДЛЯ ВРАЧЕЙ- НЕИММУНОЛОГОВ (ОБНОВЛЕНИЕ ОТ 2011 г.)*

- Э. де Вриз (E. de Vries)**, клиника педиатрии, Больница имени Иеронима Босха, Хертогенбос, Нидерланды;
- А. Альварес Кардона (A. Alvarez Cardona)**, отдел исследования первичного иммунодефицита, Национальный институт педиатрии, Мексиканский автономный университет, Мехико, Мексика;
- А.Х. Абдул-Латиф (A.H. Abdul Latiff)**, отделение клинической иммунологии и педиатрии медицинского факультета, Университет имени Монаша, филиал Санвэй в Бандар-Санвэй, Малайзия;
- Р. Бадолато (R. Badolato)**, кафедра педиатрии Университета Брешиа (корреспонденцию направлять в больницу Spedali Civili), Брешиа, Италия;
- Н. Бродзки (N. Brodzki)**, клиника детской иммунологии Лундской университетской больницы, Лунд, Швеция;
- Э. Дж. Кант (A.J. Cant)**, Большая Северная детская больница, Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания;
- Х. Карбоне (J. Carbone)**, клиника иммунологии, Больница им. Грегорио Мараньона, Мадрид, Испания;
- Дж.Т. Каспер (J.T. Casper)**, Медицинский колледж Висконсина, кафедра педиатрии, иммунологии и трансплантации костного мозга, Исследовательский центр Фонда «Спортсмены Среднего Запада против детского рака» (Фонд МАСС), Милуоки, США;
- П. Чижняк (P. Čížňár)**, 1-ая кафедра педиатрии, медицинский факультет Университета им. Яна Коменского, Детская университетская больница, Братислава, Словакия;
- А.В. Кочино (A.V. Cochino)**, кафедра педиатрии, Медико-фармацевтический университет имени Кароля Давилы, Бухарест, Румыния;
- Б. Дерфальви (B. Derfalvi)**, 2-ая клиника педиатрии, отделение иммунологии-ревматологии-нефрологии, Семелвейский медицинский университет Будапешта, Будапешт, Венгрия;
- Г.Й. Дриссен (G.J. Driessen)**, клиника детских инфекционных болезней и иммунологии, медицинский центр «Эразмус», Университетский медицинский центр Роттердама, Роттердам, Нидерланды;
- Р. Эльфеки (R. Elfeky)**, кафедра педиатрии, Университет Айн-Шамс, Каир, Египет;
- Д. Эль-Гонейми (D. El-Ghoneimy)**, клиника детской аллергии и иммунологии, медицинский факультет, Университет Айн-Шамс, Каир, Египет;
- Т. Эспаньол (T. Espanol)**, отделение иммунологии, Университетская больница Долины Хеврона, Барселона, Испания;
- А. Ациони (A. Etzioni)**, Детская больница «Майер», медицинский факультет, Технион, Хайфа, Израиль;
- Э. Гамбинери (E. Gambineri)**, кафедра исследования здоровья женщины и ребенка, Университет Флоренции, Детская больница им. Анны Мейер, Флоренция, Италия;
- К. Гилмор (K. Gilmour)**, лаборатории имени Камелии Ботнер учреждения Национальной службы здравоохранения «Лондонская детская больница на Грейт-Ормонд-стрит», Лондон, Великобритания;
- Л.И. Гонзалес-Гранато (L.I. Gonzalez-Granado)**, отделение иммунодефицитов, клиника педиатрии, Больница 12 октября, Мадрид, Испания;
- М.Н. Гусева (M.N. Guseva)**, Консультативно-диагностический центр Клинической больницы ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия», Санкт-Петербург, Россия;
- М.Н. Наверкам (M.X. Хаверкам)**, клиника инфекционных болезней Лейденского университетского медицинского центра, Лейден, Нидерланды;
- М. Хельминен (M. Helminen)**, клиника детских инфекционных болезней, Университетская больница Тампере, Тампере, Финляндия;
- М. Хёниг (M. Hönig)**, клиника педиатрии, Университетская больница Ульма, Ульм, Германия;
- М.Г. Канариу (M.G. Kanariou)**, Специализированный центр и Консультативный центр по первичным иммунодефицитам — клиника детской иммунологии, Детская больница Св. Софии, Афины, Греция;
- М. Киршфинк (M. Kirschfink)**, Институт иммунологии, Университет Гейдельберга, Гейдельберг, Германия;
- К. Кляйн (C. Klein)**, Университетская детская больница имени д-ра фон Хаунера, Мюнхен, Германия;

* оригинал статьи был опубликован в журнале *Clinical and Experimental Immunology*, 2011, vol. 167, pp. 108-119
Публикуется с разрешения E. de Vries от 13.06.2013

- Т.В. Кёйперс (T.W. Kuijpers)**, клиника детской гематологии, иммунологии и инфекционных болезней, Детская больница Эммы, Научный медицинский центр, Амстердам, Нидерланды;
- Н. Кутукджулер (N. Kutukculer)**, клиника педиатрии, отделение педиатрической иммунологии, Эгейский университет, Измир, Турция;
- Б. Мартире (B. Martire)**, отделение развития биомедицины, поликлиника Университета Бари, Бари, Италия;
- И. Мейтс (I. Meyts)**, клиника педиатрии, Университетские клиники г. Лёвен, Лёвен, Бельгия;
- Т. Нихюэс (T. Niehues)**, клиника «Гелиос» Крефельда; Крефельдский центр иммунодефицита (KIDZ), Крефельд, Германия;
- Ч. Пиньята (C. Pignata)**, клиника педиатрии, Университет имени Фридриха II, Неаполь, Италия;
- С.М. Рида (S.M. Reda)**, клиника детской аллергии и иммунологии, медицинский факультет, Университет Айн-Шамс, Каир, Египет;
- Э.Д. Реннер (E.D. Renner)**, Университетская детская больница, Университет Людвиг Максимилиана, Мюнхен, Германия;
- Н. Резаеи (N. Rezaei)**, центр молекулярной иммунологии и группа исследования иммунодефицитов Детского медицинского центра, Тегеранский университет медицинских наук, Тегеран, Иран;
- М. Рицци (M. Rizzi)**, Центр хронического иммунодефицита, Университетский медицинский центр Фрайбурга, Фрайбург, Германия;
- М.А. Сампало Лайнс (M.A. Sampalo Lainz)**, клиника иммунологии, Университетская клиника Пуэрта-дель-Мар, Кадис, Испания;
- Р.Б. Саргур (R.B. Sargur)**, клиника иммунологии, Северная многопрофильная больница, Шеффилд, Великобритания;
- А. Седива (A. Sediva)**, институт иммунологии, Университетская больница Мотол, Прага, Чешская республика;
- М.Г. Зайдель (M.G. Seidel)**, иммунологическое поликлиническое отделение, Детская больница Св. Анны, Вена, Австрия;
- С.Л. Сеневираатне (S.L. Seneviratne)**, клиника клинической иммунологии, Больница Св. Марии и Имперский колледж, Лондон, Великобритания;
- П. Солер-Паласин (P. Soler-Palacín)**, клиника детских инфекционных болезней и иммунодефицитов, Университетская больница Долины Хеврона (Vall d'Hebron), Барселона, Испания;
- А. Томмазини (A. Tommasini)**, лаборатория иммунопатологии, Институт материнского и детского здоровья, IRCCS Burlo Garofolo, Триест, Италия;
- К. Варнатц (K. Warnatz)**, центр хронического иммунодефицита, Университетская больница Фрайбурга, Фрайбург, Германия.

Резюме. Члены Европейского общества иммунодефицитов (ESID) и другие коллеги обновили многоступенчатый экспертный диагностический протокол для неиммунологов, включающий недавно описанные первичные иммунодефициты (ПИД). Протокол, представленный здесь, стремится привлечь внимание к ПИД врачей, работающих в различных областях. Своевременная диагностика ПИД важна для прогноза течения заболевания, хотя она может оказаться нелегкой задачей. Протокол начинается с клинической картины, наблюдаемой у пациента. Поскольку ПИД могут присутствовать во всех возрастных группах, данный протокол предназначен как для терапевтов, так и для детских врачей. Многоступенчатый характер протокола позволяет провести малозатратный скрининг по выявлению ПИД у большого числа подозреваемых на наличие ПИД на ранних стадиях, оставляя более дорогие исследования для дифференциальной диагностики таких состояний у пациентов в сотрудничестве со специалистом-иммунологом в области иммунной недостаточности на следующих стадиях.

Ключевые слова: диагностический протокол, иммунологическое обследование, первичные иммунодефициты

Адрес для корреспонденции:

Э. де Вриз (E. de Vries)

Клиника педиатрии, Больница имени Иеронима Босха, Хертогенбос, Нидерланды

E-mail: esid@estherdevries.nl

Гусева Марина Николаевна (соавтор от России)

Санкт-петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера

197101, Россия, Санкт-Петербург

Консультативно-диагностический центр Клинической больницы ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия»

194100, Россия, Санкт-Петербург

E-mail: gusevamarina@mail.ru

PATIENT-CENTRED SCREENING FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCY, A MULTI-STAGE DIAGNOSTIC PROTOCOL DESIGNED FOR NON- IMMUNOLOGISTS: 2011 UPDATE*

E. de Vries, Department of Paediatrics, Jeroen Bosch Hospital 's-Hertogenbosch, the Netherlands;

A. Alvarez Cardona, Primary Immunodeficiency Investigation Unit, Instituto Nacional de Pediatría, Universidad Autónoma de México, Ciudad de Mexico, Mexico;

A.H. Abdul Latiff, Division of Clinical Immunology and Paediatrics School of Medicine and Health Sciences, Monash University, Sunway Campus, Malaysia;

R. Badolato, Clinica Pediatrica dell'Università di Brescia c/o Spedali Civili, Brescia, Italy;

N. Brodzski, Department of Paediatric Immunology, Lund University Hospital, Lund, Sweden;

A.J. Cant, Great North Children's Hospital, Newcastle upon Tyne, UK;

J. Carbone, Department of Immunology, Gregorio Marañón Hospital, Madrid, Spain;

J.T. Casper, Medical College of Wisconsin, Department of Paediatrics, Immunology/BMT, MACC Fund Research Center, Milwaukee, USA;

P. Čížnár, 1st Paediatric Department, Comenius University Medical School, Children' University Hospital, Bratislava, Slovakia;

A.V. Cochino, Department of Paediatrics, University of Medicine and Pharmacy 'Carol Davila', Bucharest, Romania;

B. Derfalvi, 2nd Department of Paediatrics, Immunology—Rheumatology—Nephrology Unit, Semmelweis University Budapest, Budapest, Hungary;

G.J. Driessen, Department of Paediatric Infectious Disease and Immunology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands;

R. Elfeky, Department of Pediatrics, Ain Shams University, Cairo, Egypt;

D. El-Ghoneimy, Department of Paediatric Allergy & Immunology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt;

T. Espanol, Immunology Unit, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain;

A. Etzioni, Meyer's Children Hospital, Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel;

E. Gambineri, Department of Sciences for Woman and Child's Health, University of Florence, 'Anna Meyer' Children's Hospital, Florence, Italy;

K. Gilmour, Camelia Botnar Laboratories, Great Ormond Street for Children NHS Trust, London, UK;

L.I. Gonzalez-Granado, Immunodeficiencies Unit, Department of Paediatrics, Hospital 12 octubre, Madrid, Spain;

M.N. Guseva, Consulting Center of St. Petersburg Pediatric Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

M.H. Haverkamp, Department of Infectious Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands;

M. Helminen, Department of Paediatric Infectious Diseases, University Hospital of Tampere, Tampere, Finland;

M. Hönig, Department of Paediatrics, University Hospital Ulm, Ulm, Germany;

M.G. Kanariou, Specific Center & Referral Center for Primary Immunodeficiencies – Paediatric Immunology, 'Aghia Sophia' Children's Hospital, Athens, Greece;

* The original article was published in *J. Clinical and Experimental Immunology*, 2011, vol. 167, pp. 108-119
Published with permission of E. de Vries on 13.06.2013

- M. Kirschfink**, Institute of Immunology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany;
- C. Klein**, University Children's Hospital, Dr von Haunersches Kinderspital, Munich, Germany;
- T.W. Kuijpers**, Division of Paediatric Hematology, Immunology and Infectious diseases, Emma Children's Hospital, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands;
- N. Kutukculer**, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Immunology, Ege University, Izmir, Turkey;
- B. Martire**, Dipartimento di Biomedicina dell'Eta' Evolutiva, Policlinico Università di Bari, Bari, Italy;
- I. Meyts**, Department of Paediatrics, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium;
- T. Niehues**, Helios Klinikum Krefeld; Krefeld Immunodeficiency Centre KIDZ, Krefeld, Germany;
- C. Pignata**, Department of Paediatrics, 'Federico II' University, Naples, Italy;
- S.M. Reda**, Department of Paediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt;
- E.D. Renner**, University Children's Hospital, Ludwig Maximilians Universität, München, Germany;
- N. Rezaei**, Molecular Immunology Research Centre and Research Group for Immunodeficiencies, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran;
- M. Rizzi**, Center for Chronic Immunodeficiency, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany;
- M.A. Sampalo Lainz**, Department of Immunology, Puerta del Mar University Hospital, Cadiz, Spain;
- R.B. Sargur**, Department of Immunology, Northern General Hospital, Sheffield, UK;
- A. Sediva**, Institute of Immunology, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic;
- M.G. Seidel**, Paediatric Immunology Outpatient Clinic, St Anna Children's Hospital, Vienna, Austria;
- S.L. Seneviratne**, Department of Clinical Immunology, St Mary's Hospital and Imperial College, London, UK;
- P. Soler-Palacín**, Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain;
- A. Tommasini**, Laboratory of Immunopathology, Institute for Maternal and Child Health, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, Italy;
- K. Warnatz**, Centre of Chronic Immunodeficiency, University Hospital of Freiburg, Freiburg, Germany.

Abstract. Members of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) and other colleagues have updated the multi-stage expert-opinion-based diagnostic protocol for non-immunologists incorporating newly defined primary immunodeficiency diseases (PIDs). The protocol presented here aims to increase the awareness of PIDs among doctors working in different fields. Prompt identification of PID is important for prognosis, but this may not be an easy task. The protocol therefore starts from the clinical presentation of the patient. Because PIDs may present at all ages, this protocol is aimed at both adult and paediatric physicians. The multi-stage design allows cost-effective screening for PID of the large number of potential cases in the early phases, with more expensive tests reserved for definitive classification in collaboration with a specialist in the field of immunodeficiency at a later stage. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 5, pp 477-492)

Keywords: diagnostic protocol, immunological evaluation, primary immunodeficiency

Address for correspondence:

Dr E. de Vries

Department of Paediatrics, Jeroen Bosch Hospital, PO Box 90153, 5200ME 's-Hertogenbosch, the Netherlands.

E-mail: esid@estherdevries.nl

Guseva Marina N.

St. Petersburg L. Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology

197101, Russian Federation, St. Petersburg

Consulting Center of St. Petersburg Pediatric Medical Academy

194100, Russian Federation, St. Petersburg

E-mail: gusevamarina@mail.ru

Введение

В 2006 г. клиническая рабочая группа Европейского общества иммунодефицитов (ESID) издала многоступенчатый диагностический протокол, подходящий для всех врачей [1]. Протокол начинался с клинической картины у детей и взрослых пациентов. Многие первичные иммунодефициты (ПИД) проявляются в детстве, но наиболее распространенный клинически значимый ПИД среди взрослых, общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), имеет пик проявления во второе и третье десятилетия жизни. Многоступенчатая структура позволила проводить своевременное выявление возможных ПИД врачами различных специальностей, в то время как более дорогостоящие сложные исследования оставались для более точной дифференциальной диагностики на следующих этапах, проводимых вместе с иммунологом, специализирующимся в области иммунодефицитов, и данных, полученных в специализированной лаборатории.

С 2006 г. был описан целый ряд новых ПИД; Комитет экспертов по первичным иммунодефицитам Международного союза иммунологических обществ (IUIS) издал обновления своей классификации ПИД, и последнее по времени обновление вышло в 2009 г. [2]. В связи с этим был обновлен диагностический протокол 2006 г., с использованием публикации IUIS от 2009 г. и ее рекомендации как основание для дифференциальной диагностики ПИД. В дополнение к этому был выполнен полнотекстовый поиск в системе PubMed среди публикаций по данной тематике, вышедших не ранее 2007 г. В ходе поиска был найден ряд работ [3-13], обсуждающих диагностику ПИД у больных с подозрением на них в повседневной практике, и все они базировались, главным образом, на мнении экспертов. Все члены ESID получили приглашение участвовать в этой работе. [Стратегия поиска: он проводился в публикациях, отобранных по алгоритмам, разработанным для выявления потенциальных больных ПИД в повседневной клинической практике, опубликованных на английском языке в международных изданиях. Алгоритмы поиска были следующими: 1. запросы 'Related citations'¹ на оригинальную публикацию [1] (три релевантных результата поиска, работы [3-5]); 'Immunologic Deficiency Syndromes/*classification[MeSH] NOT HIV NOT AIDS NOT HTLV NOT Simian'² (доп. релевантные результаты отсутствуют); 'Immunologic Deficiency Syndromes/*diagnosis[MeSH] NOT HIV

NOT AIDS NOT HTLV NOT Simian'³ (восемь доп. релевантных результатов, включая первоначальную публикацию ESID, работы [1, 4, 6-11]); еще две работы предложены участниками данного исследования (работы [12, 13]).

В то время как общая схема диагностического протокола осталась без изменения, в нее были включены новые ПИД. Совокупность знаний о ПИД значительно расширилась; поэтому возможные диагнозы теперь представлены отдельно от клинических протоколов. Поскольку доказательная база, поддерживающая диагностические решения, все еще ограничена, протоколы базируются в значительной степени на консенсусе экспертов.

Не забывайте о возможности наличия ПИД и отмечайте симптомы; это может спасти жизнь

Учет возможности ПИД у пациента является ключом к постановке диагноза. К сожалению, настороженность в отношении ПИД у врачей низка, поскольку ПИД считаются редкими и сложными болезнями. Однако, распространенность ПИД, в зависимости от конкретного диагноза, варьирует от 1:500 для часто бессимптомного дефицита иммуноглобулина (Ig)A до 1:500 000 [14, 15]; частота всех ПИД в совокупности может считаться равной 1:2000 [16]. Как при любом другом диагностическом процессе, признаки, выявленные при сборе анамнеза (табл. 1А), при внешнем осмотре (табл. 1Б) и анализы крови (табл. 1В) должны настроить любого врача на возможность ПИД у детей и взрослых, даже если врач не знаком с этим диагнозом.

Это важно, поскольку успешное лечение ребенка с серьезным ПИД типа тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИД) зависит от быстрого распознавания патологии [17]. Неиммунологи — например, педиатры общего профиля — призваны сыграть в этом чрезвычайно важную роль. Определение лейкоцитарной формулы и концентраций иммуноглобулинов различных изотипов позволяют диагностировать иммунодефициты в большинстве случаев; эти анализы доступны во многих клиниках. Менее неотложным, но все же важным, если речь идет о предотвращении будущего повреждения органа, а также снижения качества и продолжительности жизни, является своевременное распознавание позднего наступления и менее выраженных форм ПИД у старших детей и взрослых [18]. Здесь играют важную роль врачи неиммунологических про-

¹ Связанные ссылки (здесь и далее прим. перев.)

² Иммунодефициты /*классификация [MeSH] минус СПИД минус ВИЧ минус Т-лимфотропный вирус человека минус вирус иммунодефицита обезьяны (SIV)

³ Иммунодефициты /*диагноз [MeSH] минус СПИД минус ВИЧ минус Т-лимфотропный вирус человека минус вирус иммунодефицита обезьяны (SIV)

филей (врачи первичного звена, педиатры общего профиля, пульмонологи и ЛОР-специалисты). Примером этих форм ПИД являются пациенты с дефицитом антител типа ОВИН и дефицитом специфических антиполисахаридных антител (SPAD) [19, 20]. Клинические проявления этих ПИД обычно представлены повторяющимися респираторными инфекциями, что является наиболее распространенной клинической картиной ПИД. К затруднению диагнозов, с такой клинической картиной часто сталкиваются врачи в ежедневной практике, особенно у детей младшего возраста, но также и у старших детей и взрослых в практике пульмонологов и отоларингологов. Большинство таких больных не страдает ПИД. Однако когда у пациента пневмония возникает неоднократно, присутствует бронхоэктазия, а инфекции не удается устранить стандартным лечением или они продолжают встречаться, несмотря на взросление ребенка, необходимы иммунологические исследования, и настоятельно рекомендуется консультация иммунолога.

Семейный анамнез чрезвычайно важен при диагностике ПИД. Хотя у пациентов с рекуррентными инфекциями ПИД встречаются не часто, наличие иммунодефицита становится намного более вероятным, когда он наблюдается в семье. Это также верно в отношении взрослых пациентов, у которых клинические проявления заболеваний могут проявиться позже.

Анализ совокупности симптомов – основа постановки диагноза

ПИД обычно дают одну из восьми различных клинических картин (табл. 2, столбец 1), определенных основной патологией (табл. 3). С самого начала или в дальнейшем у некоторых пациентов могут проявиться признаки сразу не одного заболевания, а нескольких заболеваний, что может затруднять постановку диагноза. Выявляемые инфекционные агенты (табл. 2, столбец 2) могут прояснить характер заболевания, так как определенные иммунологические дефекты ведут к специфическим картинам инфекции [21]. При диагностике могут также помочь связанные с заболеваниями симптомы (табл. 2, столбец 3) и возраст наступления заболевания.

Большинство ПИД проявляется в детстве, но вследствие, например, гипоморфной мутации, типичная картина заболевания (детская заболеваемость) может проявиться в более поздние сроки [22]. ОВИН – самое распространенное проявление ПИД у взрослых [5].

В столбце 5 таблицы 2 приведены методические указания, составляющие соответствующий многоступенчатый протокол по диагностике предполагаемого иммунодефицита (протоколы 1-3; табл. 4, 5) с опорой на клиническую картину. В протоколах с помощью широкодоступных

скрининговых тестов сначала исключаются тяжелые дефекты (шаг 1; протоколы 1-3). Менее тяжелые формы ПИД могут быть диагностированы позже (шаги 2-4; протоколы 1-3), после того как будут исключены более частые неиммунологические заболевания (табл. 2, столбец 4). Важно использовать референтные значения лабораторных показателей, соответствующие возрасту пациента [23-25], чтобы не допустить неправильной интерпретации результатов анализов, особенно у младенцев, у которых обычно наблюдаются относительный лимфоцитоз и высокий уровень материнских иммуноглобулинов в крови. Помимо первого шага каждого протокола и во всех случаях, где подозревается тяжелый ПИД, например, ТКИД, настоятельно рекомендуется немедленная совместная работа с иммунологом, чтобы выбрать дальнейшие диагностические шаги и помочь с интерпретацией результатов.

Вторичные иммунодефициты по клиническим проявлениям подобны ПИД. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), встречается намного более часто в некоторых частях мира. Помимо этого стать причиной вторичного иммунодефицита могут лекарственные препараты, злокачественные новообразования и болезни, вызывающие потерю белка и/или лимфоцитов. Вторичные ИДС встречаются чаще, чем нераспознанный ПИД у взрослых [5]. Важно исключить наличие этих состояний перед постановкой окончательного диагноза ПИД.

В последние десятилетия было описано много новых ПИД, и вероятно дальнейшее обнаружение новых ПИД в ближайшем будущем, поэтому данный многоступенчатый диагностический протокол будет подвергаться пересмотру время от времени.

Основные рекомендации

- Основой обнаружения ПИД должна стать аксиома возможности его наличия.
- ПИД почти всегда характеризуются одним или несколькими из восьми вариантов клинической картины, их можно использовать как отправную точку для начала работы в нужном диагностическом протоколе.
- ТКИД является неотложным состоянием.
- Своевременное распознавание дефицита антител предотвращает будущее повреждение органов.
- Если есть подозрение на ПИД или он встречается в семье, отложите прививки живой ослабленной вакциной и незамедлительно проведите иммунологические обследования.
- При лабораторном обследовании используйте референтные значения, соответствующие возрасту пациента, чтобы избежать неверного истолкования результатов иммунологического обследования.

Благодарность авторского коллектива

Эта работа частично финансировалась смесью финансирования центров медико-биологических исследований Национального института медицинских исследований Великобритании (NIHR, K. Gilmore) и научной сетью PIDNET Министерства образования и науки Германии (BMBF PIDNET, C. Klein), что позволило провести работу над многоступенчатым диагностическим протоколом для диагностики при подозрении на наличие иммунодефицита. P. Soler

Palacín благодарит Фабиолу Караксеги (Fabiola Caracseghi) за ее бесценную помощь в рецензировании рукописи.

Авторский коллектив также благодарит Григория Наумовича Зака, старшего преподавателя кафедры прикладной лингвистики филологического факультета Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена (РГПУ им. А.И. Герцена) за его бесценную помощь в переводе данной рукописи на русский язык.

ТАБЛИЦА 1. СИМПТОМЫ И ПРИЗНАКИ ТОГО, ЧТО МОЖЕТ УКАЗЫВАТЬ НА ВОЗМОЖНОСТЬ ПИД

(А) Анамнез	
<i>Отличительная черта ПИД: инфекции</i>	
Периодические повторяющиеся бактериальные инфекции, вероятно, бактериальной этиологии (более часто, чем обычно в возрасте пациента)	
Более чем одна тяжелая инфекция (например, менингит, остеомиелит, пневмония, сепсис)	
Инфекции, которые протекают нетипично, необычно тяжелыми или хроническими, или нет эффективности при стандартной терапии (особенно если внутривенное введение антибиотиков необходимо)	
Абсцессы внутренних органов; периодические подкожные абсцессы (особенно у детей)	
Длительная или рецидивирующая диарея	
Инфекции, вызванные необычными или оппортунистическими патогенами (например, пневмоцистой)	
Тяжелые или длительно персистирующие бородавки, генерализованный контактный моллюск	
Выраженный кандидоз, периодическая молочница полости рта у детей старше 1 года	
Осложнения после вакцинации (диссеминация БЦЖ или ветряной оспы, паралитический полиомиелит, ротавирусная инфекция)	
<i>Изучите семейный анамнез!</i>	
Близкородственные браки в семье	
Необъяснимые ранние случаи младенческой смертности, смертности в результате инфекции	
ПИД в семье; семейное возникновение подобных симптомов (заболевание мужчин, передаваемое по женской линии, или другая ясная картина наследования)	
Аутоиммунные заболевания или гематологические опухоли у нескольких членов семьи	
<i>Другие признаки (могут факультативно указывать на ПИД)</i>	
Аплазия или гипоплазия тимуса (рентген)	
Ангионевротический отек	
Аутоиммунные заболевания (особенно аутоиммунные цитопении, СКВ)	
Склонность к кровотечениям	
Врожденные сердечные аномалии (в основном крупных сосудов)	
Хроническая диарея, нарушение всасывания, недостаточность поджелудочной железы	
Задержка отпадения остатка пуповины (> 4 недель)	
Отсроченное выпадение молочных зубов	
Добавочные зубы или другие аномалии (например, конические резцы, гипоплазия эмали)	
Прогрессивная задержка развития	
Трудные для лечения обструктивные заболеваний легких	
Экзема, дерматит (тяжелый, атипичный)	
Отставание в физическом развитии (ребенка) или потеря веса (для взрослых)	
Реакции «трансплантат против хозяина» после переливания крови	
Гранулемы	
Гемолиз	
Гиперчувствительность к солнечному свету	
Гипокальциемические судороги	
Воспалительные заболевания кишечника (атипичные)	
Опухоли (в основном лимфомы)	
Плохое заживление ран, рубцов	
Периодическая лихорадка	
Аномалии ребер или другие скелетные аномалии (рентген)	
Тимома	
Необъяснимые бронхоэктазы, пневмоцисты, интерстициальные заболевания легких	
Васкулит	
(В) Объективный осмотр	
Кожа и придатки	Аномальные волосы или зубы. Экзема. Эритродермия новорожденных. (Частичный) альбинизм. Бледная кожа. Гипопигментация. Дистрофия ногтей. Распространенные бородавки или моллюски. Врожденная алопеция. Витилиго. Петехии (раннее начало, хронические). Холодные абсцессы. Гиперпигментация

Таблица 1 (окончание)

Полость рта	Гингивиты и стоматиты (тяжелые). Периодонтиты. Афты (повторяющиеся). Гигантские язвы во рту. Добавочные зубы. Конические резцы
Глаза	Поражения сетчатки. Телеангиэктазии
Лимфоидная ткань	Отсутствие лимфатических узлов и миндалин. Выраженная аденопатия. Органомегалия (печень, селезенка)
Неврологические	Атаксия. Микроцефалия. Макроцефалия
Другие	Отек Квинке (без крапивницы). Барабанные палочки. Дисморфизм. Замедленный рост или непропорциональный рост
(В) Анализы крови	
Гематология	Гранулоцитопения, лимфоцитопения или нейтрофилез. Эозинофилия. Гигантские гранулы или отсутствие гранул в фагоцитах. Тельца Жолли в эритроцитах. Тромбоцитопения. Малые размеры тромбоцитов. Анемия (апластическая, гемолитическая)
Химия	Гипокальциемия. Гипофибриногенемия. Гипертриглицеридемия. Гиперферритинемия. Низкий СРБ и другие воспалительные параметры при инфекциях

ТАБЛИЦА 2. РАСПОЗНАВАНИЕ ПРИЗНАКОВ В СОВОКУПНОСТИ ДАЕТ НАПРАВЛЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОМУ ПРОЦЕССУ

Клиническая картина	Выявляемые патогены	Особые симптомы	Неиммунологический дифференциальный диагноз	Диагностический протокол
1. Повторяющиеся инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей (в т.ч. бронхоэктазия). У большинства пациентов ПИД отсутствует. Даже при наличии ПИД, он редко угрожает жизни в краткосрочной перспективе (но может вызвать отсроченное поражение органов). Сначала исключить более частые неиммунологические проблемы, кроме как при наличии случаев ПИД в семейном анамнезе. Выполнить иммунологические анализы в случае бронхоэктазии, при количестве пневмоний > 1 или при аномально длительных ЛОР-инфекциях	Главным образом внеклеточные бактерии, такие как <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> . Иногда: золотистый стафилококк, <i>Neisseria meningitidis</i> , стрептококки группы A, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Helicobacter pylori</i> . Диарея, вызванная <i>Giardia lamblia</i> .	Бронхоэктазия. Повторяющиеся бронхиты у некурящих. Необъяснимый хронический кашель. Хронический синусит (Энтеровирусный менингоэнцефалит является тяжелым осложнением при неадекватно замещенной агаммаглобулинемии)	Часто, у детей: обычная частота инфекций у маленьких детей (посещение яслей, пассивное курение), гиперреактивность бронхов, аллергия, астма, гипертрофия аденоидов, железодефицитная анемия, желудочно-пищеводный рефлюкс. Часто, у взрослых: ХОБЛ. Нечасто, у детей: кистозный фиброз, инородное тело в дыхательных путях, врожденная аномалия, легочная дисплазия; потеря белка почками и кишечником. Нечасто, у взрослых: кистозный фиброз; потеря белка почками и кишечником. Редко, у детей и взрослых: цилиарная дискинезия, дефицит α 1-антитрипсина	Перейти к протоколу 1
2. Отставание в развитии с раннего возраста (в т.ч. трудноустраняемая диарея, тяжелая экзема). Лишь у немногих из этих детей ПИД, но задержка в постановке диагноза и лечении пересадкой стволовых клеток (SCT) сильно уменьшает выживаемость. Выполнить иммунологические анализы вместе с другими анализами для определения иных причин неблагоприятия	Главным образом вирусы (CMV, EBV, VZV, HSV, аденовирус, HHV8, HPV, molluscum contagiosum, RSV), грибки (поверхностные <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> / <i>carinii</i>), простейшие (<i>Toxoplasma</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Cryptosporidium</i>) и внутриклеточные бактерии, например <i>Mycobacterium spp.</i> и сальмонеллы	Трудноустраняемая диарея при наличии выявленного патогена или без него. Необычные инфекции либо необычно тяжелое течение инфекций, инфекции, вызванные условнопатогенной микрофлорой. Реакция «трансплантат против хозяина» со стороны материнских Т-лимфоцитов либо в результате переливания необлученной крови. Тяжелая экзема. Фотосенсибилизация	Целый ряд гастроэнтерологических, почечных, сердечно-легочных, эндокринных, неврологических, метаболических и врожденных причин. Злокачественные опухоли. Хроническое отравление свинцом. Перинатальная инфекция. Тяжелое нарушение питания (см. соотв. руководства)	Перейти к протоколу 2

Таблица 2 (продолжение)

Клиническая картина	Выявляемые патогены	Особые симптомы	Неиммунологический дифференциальный диагноз	Диагностический протокол
3. Неоднократные гнойные инфекции (в т.ч. гранулематозное воспаление, плохое ранозаживление). Дефекты фагоцитарной функции редки и нечасто представляют непосредственную угрозу жизни. Более обычна и легко диагностируема нейтропения	Главным образом золотистый стафилококк, иногда виды <i>Klebsiella</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Chromobacterium violaceum</i> , <i>Burkholderia</i> . Инвазивная грибковая инфекция (множественные поражения грибами <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Nocardia</i>)	Инфекции поверхностей тела (кожи, рта, слизистых), абсцессы внутренних органов (легких, печени, лимфоузлов, кишечника) и костей. Необъяснимое гранулематозное воспаление. Плохое ранозаживление. Афты. Гранулематозный колит с тяжелым поражением прямой кишки. Позднее отделение, отрыв пуповины (> 4 недель)	Нейтропения, вызванная лекарствами; аллоиммунная, аутоиммунная; злокачественная апластическая анемия. Транзиторная нейтропения после (вирусной) инфекции. Дефицит витамина B12/фолиевой кислоты. Поражения кожи (экзема, ожоги)	Перейти к протоколу 3
4. Необычные инфекции либо необычно тяжелое течение инфекций (невъясненной этиологии – периодические подъемы температуры, см. 6) Необычная картина обычного заболевания более распространена, чем необычное заболевание (например, иммунодефицит). Однако рекомендуется ранний иммунологический скрининг из-за угрозы жизни при наличии лежащего в основе состояния иммунодефицита	Главным образом внутриклеточные бактерии, например, <i>Mycobacterium spp.</i> и сальмонеллы, вирусы (CMV, EBV, VZV, HSV, JC, HPV), грибки (<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> / <i>carinii</i>) и простейшие (<i>Toxoplasma</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Cryptosporidium</i>)	Могут проявляться не у детей. Раннее начало; сопряженность множества симптомов; атипичная устойчивость к различным видам лечения; условно-патогенные инфекции	Вирулентный штамм патогена, плохое общее состояние больного, ведущее к вторичному иммунодефициту (злокачественное течение, нарушение питания, хроническая заболеваемость). Иммуносупрессивная терапия. ВИЧ	Перейти к протоколу 2
5. Неоднократные инфекции одним и тем же видом патогена. У многих пациентов ПИД нет, но неоднократные инфекции могут угрожать жизни. Поэтому рекомендуется скрининг	Внутриклеточные бактерии, например, сальмонеллы, микобактерии <i>Neisseriae</i> , например менингококки. Дрожжи, грибки, например, кандиды. Капсульные бактерии, например, пневмококки. Вирусы	Обычно другие неоднократные инфекции не беспокоят. Отсутствие или задержка подъема температуры или увеличения СРБ: дефицит появления NF-κB (дефициты IRAK4, NEMO-ID, IκBα). Сепсис, вызванный капсульными бактериями: аспления. Множественные бородавки: <i>epidermodyplasia verruciformis</i> , WHIM, DOCK8. Герпесвирусы: дефицит NK-клеток. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром	Значительный контакт с источником заражения, совпадение. Недостаточное лечение первой инфекции. Анатомический дефект (например, фистула). Колонизация. Маскированная [скрытая] инфекция в качестве резервуара (например, эндокардит, абсцесс). Аспления	Внутриклеточные бактерии: перейти к протоколу 2 шаг 2б (взаимодействие Т-лимфоцит–макрофаг для продукции цитокина; аутоантитела к IFNγ). <i>Neisseriae</i> : перейти к протоколу 1 (дефицит комплемента, иногда дефицит антител). Дрожжи, грибки: перейти к протоколу 2 (дефицит Т-лимфоцитов, СМС, МРО). Капсульные бактерии: перейти к протоколу 1 (дефицит антител, дефицит IRAK4, дефициты комплемента). Вирусы: перейти к протоколу 2

Таблица 2 (окончание)

Клиническая картина	Выявляемые патогены	Особые симптомы	Неиммунологический дифференциальный диагноз	Диагностический протокол
6. Аутоиммунные либо хронические воспалительные заболевания; лимфо-пролиферация. Большинство аутоиммунных заболеваний, хронические воспалительные заболевания и лимфо-пролиферация не ассоциированы с неоднократными инфекциями. Если встречается сочетание, либо в атипичных случаях, либо в нехарактерном возрасте вероятнее иммунодефицит	При сочетании клинических признаков нескольких состояний искать в данном направлении. Обычно аутовоспалительные расстройства не представляют серьезных инфекционных проблем	Четкие сочетания клинических признаков, в т.ч. аутоиммунные заболевания, реактанты острой фазы, лимфо-пролиферация. Диагностика по симптомам. Атипичный гемолизико-уремический синдром. Гемолиз неясной этиологии	(См. соотв. руководства)	Начать с протоколов 1, 2 либо 3 в зависимости от господствующей клинической картины (1-5, см. выше). При сомнении выполнить сочетание анализов в шагах №1 из всех трех протоколов
7. Характерные сочетания клинических проявлений (именные синдромы). Многие, главным образом неиммунологические, синдромы имеют черты иммунодефицита. См. характерные симптомы и признаки в таблице 1	Различные синдромы ассоциируются с конкретными формами иммунодефицита и сопутствующими инфекционными заболеваниями	Идентифицировать синдром по клиническим проявлениям	(См. соотв. руководства по характеристикам неиммунологических синдромов. См. работу [26])	Следовать соотв. протоколу, руководствуясь господствующей клинической картиной (1-6, см. выше). Выполнить анализы в соответствии с конкретным синдромом. В сомнительных случаях выполнить сочетание анализов в шаге 1 из всех трех протоколов
8. Ангионевротический отек	—	Связан с инициирующими факторами (например, стрессом, травмой, менструацией). Симптомы обычно сохраняются > 24 ч. Не поддается лечению эпинефрином / антигистаминными препаратами / кортикостероидами. Может симулировать острый живот	Аллергия, злокачественные опухоли, аутоиммунные заболевания. Терапия ингибиторами АПФ. Идиопатический	Перейти к протоколу 1 шаг 2б

Основа таблицы – столбцы 1 и 5, и их можно использовать для прямого перехода к соответствующему диагностическому протоколу, руководствуясь исключительно клинической картиной у пациента. Столбцы 2 и 3 содержат дополнительные сведения, которые могут пригодиться, но которые использовать необязательно. Столбец 4 содержит сведения по неиммунологической дифференциальной диагностике. ACE: angiotensin-converting enzyme – ангиотензин-конвертирующий фермент; BP: bronchopulmonary dysplasia – легочная дисплазия; CMC: mucocutaneous candidiasis хронический – слизисто-кожный кандидоз; CMV: cytomegalovirus – цитомегаловирус; COPD: chronic obstructive pulmonary disorder – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); CRP: C-reactive protein – С-реактивный белок; EBV: Epstein-Barr virus – вирус Эпштейна–Барр; HHV8: human herpes virus 8 – вирус простого герпеса тип 8; HIV: human immunodeficiency virus – вирус иммунодефицита человека, ВИЧ; HPV: human papilloma virus – вирус папилломы человека; HSV: herpes simplex virus – вирус простого герпеса; HUS: haemolytic uraemic syndrome – гемолизикоуремический синдром; IRAK4: interleukin-1 receptor-associated kinase 4 IRAK4 (киназа 4, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1); JC, JC virus JC-вирус (вирус Джона Каннингема); MPO: myeloperoxidase – миелопероксидаза; NEMO-ID, X-linked mutations in nuclear factor (NF)-κB essential modulator with immune deficiency and often ectodermal dysplasia with anhidrosis (EDA, гипогидротической эктодермальной дисплазией) иммунодефицит NEMO, т.е. сцепленные с X-хромосомой мутации в NEMO (неотъемлемом модуляторе ядерного транскрипционного фактора «каппа-би» (NF-κB), регуляторной субъединице фермента I-каппа-B-киназы (IκappaB-Kinase, IKK)) с иммунодефицитом и часто встречающейся гипогидротической эктодермальной дисплазией; NF-κB, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – транскрипционный фактор NF-κB (ядерный фактор «каппа-би»); NK: natural killer – естественный киллер; PID: primary immunodeficiency disease – ПИД первичный иммунодефицит; RSV: respiratory syncytial virus – респираторный синцитиальный вирус человека; SCT: stem cell transplantation – пересадка стволовых клеток; VZV: varicella zoster virus вирус varicella zoster – вирус герпеса 3 типа, WHIM: warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis syndrome – синдром WHIM — миелокатексис (нарушение выброса лейкоцитов из костного мозга с хронической нейтропенией), инфекциями верхних дыхательных путей и бородавками по всему телу.

ТАБЛИЦА 3

Клинические проявления	Предполагаемые категории иммунодефицитов [3] (в том же порядке, как в таблицах IUIS; жирным шрифтом выделены наиболее часто встречаемые)	Возможный иммунологический диагноз [3] (тот же порядок и обозначения, как в таблицах IUIS; жирным шрифтом выделены наиболее часто встречаемые)
1. Повторяющиеся инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей (необъяснимая бронхоэктазия)	Комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты. Иммунодефициты с преимущественным нарушением синтеза антител	DOCK8 Значительное снижение всех изотипов иммуноглобулинов сыворотки с значительным снижением или отсутствием В-клеток (Btk, μ heavy chain – нарушения тяжелой цепи иммуноглобулинов, $\lambda 5$, Ig α , Ig β , BLNK, тимомы с иммунодефицитом). Значительное снижение как минимум двух изотипов сывороточных иммуноглобулинов с нормальным или сниженным количеством В-клеток (CVIDs , ICOS, CD19, TACI , BAFF-R). Значительное снижение в сыворотке IgG and IgA с нормальным или повышенным уровнем IgM и нормальными количествами В-клеток (CD40L, CD40, AID, UNG). Гуморальные иммунодефициты или дефициты легких цепей с нормальным количеством В-клеток (дефицит тяжелой цепи иммуноглобулина Ig , дефицит каппа-цепей, изолированный дефицит субклассов IgG , дефицит IgA с дефицитом субклассов IgG , селективный дефицит IgA). Дефицит специфических антител с нормальным уровнем концентрации IgG в сыворотке с нормальным количеством В-клеток. Транзиторная гипогаммаглобулинемия детей младшего возраста с нормальным количеством В-клеток
	Другие хорошо идентифицируемые иммунодефициты	PMS2; аутосомнорецессивные гипер-IgE синдромы
	Врожденные нарушения числа или функции фагоцитов (или сочетание обеих причин)	P14; альвеолярный протеиноз легких
	Дефекты врожденного иммунитета	NEMO-ID; IRAK4; MyD88; (бородавки, гипогаммаглобулинемия, инфекции, миелокахексия) (WHIM)
	Дефициты системы комплемента	Дефициты факторов системы комплемента (C1q, C1r, C4, C2, C3, factor I, MBP, MASP2); иммунодефициты ассоциированные с дефицитом фиколин-3
2. Отставание в развитии с раннего возраста (в т.ч. трудноустраняемая диарея, тяжелая экзема)	Комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты	T-B + ТКИН (γ c, JAK3, IL-7R α , CD45, CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 ζ , Coronin-1a); T-B – ТКИН (RAG1/2, DCLRE1C (Artemis), DNA PKcs, ADA, ретикулярная дисгенезия); Omenn syndrome; DNA-ligase IV; Cernunnos; PNP; CD3 γ ; CD8; ZAP-70; Ca ⁺⁺ channel; MHC class I; MHC class II; winged helix (nude), FOXN1; CD25; STAT5b
	Другие хорошо идентифицируемые иммунодефициты	Дефекты тимуса (DiGeorge , 22q11.2 deletion , 10p deletion); иммуно-костная дисплазия (гипоплазия хрящей и волос, Schimke); Cornelia-Fernandez
	Врожденные нарушения числа или функции фагоцитов (или сочетание обеих причин)	Дефицит рецептора-11FN γ (чаще рецессивное заболевание)
	Заболевания иммунной дисрегуляции	IPEX
	Дефекты врожденного иммунитета	NEMO-ID
3. Неоднократные гнойные инфекции (в т.ч. гранулематозное воспаление, плохое ранозаживление)	Другие хорошо идентифицированные иммунодефициты	Аутосомно-доминантный гипер-IgE синдром (Джоб-синдром) (STAT3)
	Врожденные нарушения числа или функции фагоцитов (или сочетание обеих причин)	Тяжелые врожденные нейтропении (ELA2, GFI1); Аплазия Костманна; нейтропения с пороками развития сердца и мочеполовой системы (G6PC3); болезнь накопления гликогена 1в; циклическая нейтропения; X-сцепленная нейтропения/миелодисплазия; P14; LAD1; LAD2; LAD3; rac2; β -actin; локализованный ювенильный пародонтит; Papillon-Lefèvre синдром; дефицит специфических гранул; синдром Швахмана-Даймонда; ХГБ (X-сцепленная, CYBB; аутосомная, CYBA, NCF1/2) G6PD, MPO
	Дефекты врожденного иммунитета	NEMO-ID; бородавки, гипогаммаглобулинемия, инфекции, миелокахексия) (WHIM)
	Дефициты комплемента	Дефициты комплемента (C3, Фактор I); иммунодефицит, ассоциированный с фиколин-3-дефицитом

Таблица 3 (продолжение)

Клинические проявления	Предполагаемые категории иммунодефицитов [3] (в том же порядке, как в таблицах IUIS; жирным шрифтом выделены наиболее часто встречаемые)	Возможный иммунологический диагноз [3] (тот же порядок и обозначения, как в таблицах IUIS; жирным шрифтом выделены наиболее часто встречаемые)
4. Необычные инфекции либо необычно тяжелое течение инфекций (не-выясненное – периодические подъемы температуры, см. 6)	Комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты	T-B + SCID (γ с, JAK3, IL-7R α , CD45, CD35 δ , CD3 ϵ , CD3 ζ , Coronin-1A); T-B- SCID (RAG1/2, DCLRE1C (Artemis), DNA PKcs, ADA, ретикулярная дисгенезия); Omenn syndrome; DNA-ligase IV; Cernunnos; CD40 ligand; CD40; PNP; CD3 γ ; CD8; ZAP-70; Ca ⁺⁺ channel; MHC class I; MHC class II; winged helix (nude), FOXP1; CD25; STAT5b; ITK; DOCK8.
	Другие хорошо идентифицированные иммунодефициты	Синдром Вискотта–Олдрича; иммунодефицит с центромерной нестабильностью и аномалиями лица (ICF); дефекты тимуса (DiGeorge, 22q11.2 deletion , 10p deletion); иммуно-костная дисплазия (гипоплазия хрящей и волос, Schimke); Comel–Netherton; гипер-IgE; гепато-венооклюзивное заболевание с иммунодефицитом (VODI); X-сцепленный врожденный дискератоз (Hoyeraal–Hreidarsson синдром).
	Заболевания иммунной дисрегуляции	FHL; XLP
	Дефекты врожденного иммунитета	NEMO-ID; (бородавки, гипогаммаглобулинемия, инфекции, миелокахексия) (WHIM)
5. Неоднократные инфекции одним и тем же видом патогена	Другие хорошо идентифицированные иммунодефициты	Аутосомно-доминантный гипер-IgE синдром (Джоб-синдром); Аутосомно-рецессивный гипер-IgE синдром; хронический кожно-слизистый кандидоз
	Врожденные нарушения числа или функции фагоцитов (или сочетание обеих причин)	IL-12 и IL-23 рецептор β 1 цепи; IL-12p40; IFN γ -рецептор I/2; Аутосомно-доминантный гипер-IgE; гипер-IgE (STAT3, TYK2); MPO
	Дефекты врожденного иммунитета	Эпидермодисплазия бородавчатая; Энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса (HSE); трипаносомоз (APOL-1)
	Дефициты комплемента	Дефициты комплемента (C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9, пропердин)
6. Аутоиммунные либо хронические воспалительные заболевания; лимфопролиферация	Комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты	Синдром Оменна; CD25; STAT5b; ITK
	Иммунодефициты с преимущественным нарушением синтеза антител	ОВИНЫ
	Другие хорошо идентифицированные иммунодефициты	Синдром Вискотта–Олдрича; Синдром Нимергена; PMS2
	Заболевания иммунной дисрегуляции	Иммунодефицит с гипопигментацией (Чедиак–Хигаши синдром, Грисцели синдром, тип 2, Херманского–Пудлак синдром, тип 2); семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (FHL) синдромы (Perforin, UNC13D, Syntaxisin1, STXBP2); лимфопролиферативные синдромы (XLP1 (SH2D1A), XLP2 (XIAP), ITK); синдромы с аутоиммунными проявлениями, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS) (CD95, CD95L, caspase 8, caspase 10, activating N-ras defect); APECED; IPEX
	Врожденные нарушения числа или функции фагоцитов (или сочетание обеих причин)	X-сцепленная нейтропения/миелодисплазия; легочный альвеолярный протеиноз
	Аутовоспалительные синдромы	FMF(семейная средиземноморская лихорадка) ; TRAPS (Синдром, ассоциированный с рецептором-1 фактора некроза опухолей, (Tumor Necrosis Factor Receptor 1 – Associated Periodic Syndrome), гипер-IgD синдром; синдром Макл–Веллса; семейный холодовой аутовоспалительный синдром; младенческое периодическое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID) / (CINCA); гнойные стерильные артриты ,гангренозная пиодермия, PFAPA (periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis: периодическая лихорадка с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом; Блау-синдром; хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит и врожденная дисэритропоэтическая анемия (Majeed-синдром); дефицит антагониста IL-1 рецептора (DIRA)
	Дефициты комплемента	Дефициты компонентов комплемента (C1q , C1r, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9; PNH (CD55/CD59 дефицит)

Таблица 3 (окончание)

Клинические проявления	Предполагаемые категории иммунодефицитов [3] (в том же порядке, как в таблицах IUIS; жирным шрифтом выделены наиболее часто встречаемые)	Возможный иммунологический диагноз [3] (тот же порядок и обозначения, как в таблицах IUIS; жирным шрифтом выделены наиболее часто встречаемые)
7. Характерные сочетания клинических проявлений (именные синдромы)	Комбинированные T- и B-клеточные иммунодефициты	Синдром Оменна ; DNA-ligase IV; Cernunnos; PNP; winged helix (nude), FOXN1
	Другие хорошо идентифицированные иммунодефициты	Атаксия телеангиэктазия ; атаксия телеангиэктазия подобное заболевание (ataxia telangiectasia-like disease (ATLD); Синдром Нимеген; Блюм-синдром; иммунодефицит с центромерной неустойчивостью и аномалиями лица (ICF); Ди-Джоржи синдром ; иммуно-костная дисплазия (гипоплазия хрящей и волос, Schimke, Comel-Netherton); X-сцепленный врожденный дискератоз (Hoyeraal-Hreidarsson синдром)
	Заболевания иммунной дисрегуляции	Иммунодефицит с гипопигментацией (Чедиак-Хигаши синдром, Грисцели-синдром, тип 2, Херманского-Пудлак синдром, тип 2).
	Врожденные нарушения числа или функции фагоцитов (или сочетание обеих причин)	P14; LAD2; β -actin; Швахман-Даймонд синдром
	Дефекты врожденного иммунитета	NEMO-ID
	Аутовоспалительные синдромы	NOMID / CINCA, Блау, Маджид синдромы
8. Ангионевротический отек	Дефициты комплемента	Дефицит C1-ингибитора

Эта таблица содержит дополнительную информацию для тех, кто интересуется; эта информация не нужна для начала диагностического процесса. Для разъяснения отсылаем читателя к оригинальной IUIS 2009 публикации и ссылкам. Слово «дефицит» в большинстве случаев было опущено в колонке 3.

ПРОТОКОЛ 1

Шаг 1	Исключить тяжелые дефициты антител и нейтропению
Выполнить	Анализ крови и лейкоцитарная формула (проверяют объем тромбоцитов, абсолютное число лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов). IgG, IgA и IgM
Следующий шаг	<i>Нейтропения</i> : идите к протоколу 3, шаг 2. <i>Агаммаглобулинемия</i> : идите к шагу 4. <i>Гипогаммаглобулинемия</i> : идите к шагу 2а. <i>Другое</i> : идите к шагу 2б.
Шаг 2а	Преимущественно дефициты антител
гипогаммаглобулинемия	<i>Если снижение иммуноглобулинов не обусловлено приемом лекарств, лимфоидной опухолью, тимомой, потерей иммуноглобулинов (с мочой или калом)</i> : выполнить и оценить ответ на вакцинацию (столбняк, неконъюгированная пневмококковая вакцина, если ребенок старше 2-3 лет, повышение титра спустя 3-4 недели после прививки, соответствующее для возраста выше определенного уровня, нужно считать положительным ответом; <i>определить</i> : IgG-подклассы (если IgG > 4g/l) и М-протеин
Следующий шаг	Перейти к шагу 4
Шаг 2б	Преимущественно дефициты антител или дефициты комплемента
При нормальных результатах шага 1	<i>При положительном семейном анамнезе или стойкой клинической картине выполнить</i> : определение постпрививочных антител, CH ₅₀ и AP ₅₀ , <i>рассмотреть</i> следующие вопросы: IgG-подклассы и М-протеин, MBL, асплению. <i>В случае отека Квинке</i> : уровень C1-ингибитора, C4 во время атаки
Следующий шаг	<i>Нормальные результаты</i> : ждите и наблюдайте. Повторите определение уровней IgG-, IgA-, IgM- и IgG-подклассы после 1-2 лет (6 месяцев, если < 1 год возраст) и титры постпрививочных антител после 3-5 лет. Рассмотрите шаг 3. Рассмотрите субсостав лимфоцитов (табл. 4), рассмотрите протокол 3. <i>Результаты, выявившие нарушения</i> : пойдите в шаг 4
Шаг 3	Другие возможные первичные иммунодефициты
Нормальные результаты Шага 1 или 2	<i>Когда признаки или знаки из таблицы 1 присутствуют</i> : проконсультируйтесь с иммунологом, чтобы определить определенный ход действий. Другие потенциальные объяснения текущих инфекций не всегда автоматически исключают ПИД
Шаг 4	Окончательный диагноз
Ненормальные результаты шага 1	<i>Агаммаглобулинемия</i> : субпопуляции лимфоцитов (табл. 4), функциональные тесты лимфоцитов (табл. 4), анализ созревания В-клеток в костном мозге. Генетическое определение дефекта, если это возможно

Протокол 1 (окончание)

Ненормальные результаты шага 2	Дефицит IgG-подклассов, дефицит IgA, нарушение формирования постпрививочных антител и/или гипогаммаглобулинемия: субсостав лимфоцитов (табл. 4), функциональные тесты лимфоцитов (табл. 4), хромосомный анализ, α -фетопротеин. Генетическое определение дефекта, если возможно. Если дефект не найден: рассмотрите шаг 3; рассмотрите протокол 3; повторите определение IgG-, IgA-, IgM- и IgG-подклассы после 1-2 лет и титры постпрививочных антител после 3-5 лет. Изменения CH_{50} и/или AP_{50} : определение отдельных компонентов комплемента (C1q, C2, C4, C5-C9, пропердин, фактор В/И/Н). Антинуклеарные антитела. В случае ангиоздемы: функция C1-ингибитора (если уровень нормален). Генетическое определение дефекта, если возможно
Ненормальные результаты шага 3	Следуйте за определенным ходом действия, направляемым клиническими представлениями и лабораторными результатами. Генетическое определение дефекта, если это возможно

Примечание 1. Протокол 1. ANA – анти-ядерные антитела, С – дополнения; CD – кластер дифференцировки; Ig – иммуноглобулин; PID – первичный иммунодефицит; MBL – mannose binding лектин

Заштрихованные ячейки протокола: консультации с иммунологом настоятельно рекомендуются.

ПРОТОКОЛ 2

Шаг 1	Не забудьте исключить ТКИН и СПИД
Выполнить	Анализ крови и лейкоцитарная формула (проверяют объем тромбоцитов, абсолютное количество лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов; IgG, IgA, IgM, IgE; Субсостав лимфоцитов (табл. 4); тесты на ВИЧ
Следующий шаг	ВИЧ-положительный: лечите соответственно. Агаммаглобулинемия, лимфоцитопения: пойдите в шаг 2а. Нормальные результаты, но нет положительной динамики и другого диагноза: пойдите в шаг 2а. Возможность ТКИН – чрезвычайная ситуация! Ранняя ТКМ может спасти жизни
Шаг 2а	Комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты
Выполнить	Субпопуляции лимфоцитов и пролиферативные тесты (табл. 4). В определении субпопуляций лимфоцитов рекомендуется использовать более расширенный протокол, чем указан в таблице 4. Гипогамаглобулинемия: рассмотрите вторичные причины; добавьте IgG-подклассы, титры постпрививочных антител, М-протеины
Следующий шаг	Ненормальные результаты: идите к шагу 4. Нормальные результаты: рассмотрите шаг 3, рассмотрите протокол 3
Шаг 2б	Идентифицируйте Т лимфоцит-макрофаг коммуникационные дефекты
выполнить	Определение Т лимфоцит-макрофаг коммуникационных дефектов (IL-12, IL-12-рецептор, IFN γ -рецептор, STAT1) в референтном специализированном центре
Следующий шаг	Нормальные результаты: идите к шагу 1. Рассмотрите шаг 3. Рассмотрите протокол 3. Ненормальные результаты: Генетическое определение дефекта если возможно.
Шаг 3	Другие возможные ПИД
Нормальные результаты шага 1 и 2	При наличии симптомов или признаков из таблицы 1: консультируйтесь с иммунологом, чтобы определить конкретные направления обследования. Другие возможные объяснения рецидивирующих инфекций не всегда автоматически исключают ПИД
Шаг 4	Окончательный диагноз
Клинический статус	Тест определения химеризма лимфоцитов (исключить материнские Т-лимфоциты). Анализ и лечение возможных инфекций (рассмотреть вирусные инфекции: ПЦР / Культура / серология, бронхоальвеолярный лаваж, органобиопсию для гистологического исследования и культуральных исследований; искать условно-патогенные микроорганизмы соответствующими методами); серологические тесты в данном случае ненадежны!
Иммунная система	Определить продукцию цитокинов <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> провести функциональные тесты (например, стимуляция неоантигеном, тесты PPD или кожные тесты с <i>Candida</i>), анализ костного мозга, биопсия лимфатических узлов. Определение НК клеточной цитотоксичности
Лежащий в основе дефект	Определение мочевой кислоты, ADA, PNP, α -фетопротеина, рентгенография длинных трубчатых костей, при низком росте или непропорциональном росте, определение размеров тимуса (рентген грудной клетки, УЗИ), хромосомный анализ, тесты на радиочувствительность, анализ 22q11, тесты на клональность (использование V β -гена). Определение генетического дефекта, если это возможно

Примечание 2. Протокол 2. ADA – аденозиндезаминазы; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита; BAL – бронхоальвеолярного лаважа; CD – кластер дифференциации; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; Ig – иммуноглобулин; IFN – интерферон, IL – интерлейкин; H.K. – естественных киллеров; ПИД – первичный иммунодефицит; PNP – пурин нуклеозид фосфориллазы; PPD – очищенный белковый дериват; ТКИН – тяжелый комбинированный иммунодефицит; SCT – трансплантация стволовых клеток; STAT – сигнал датчиков и активаторов транскрипции.

Заштрихованные ячейки протокола: консультации с иммунологом очень рекомендуются.

ПРОТОКОЛ 3

Шаг 1	Идентифицировать нейтропению
Выполнить	Анализ крови и лейкоцитарная формула (абсолютное количество нейтрофилов, микроскопическая оценка; гигантские гранулы, Биллобарные ядра, тельца Жолли). Обследуйте неоднократно в случае циклической нейтропении или температуре и инфекции 3 раза в неделю течение 3-6 недель

Протокол 3 (окончание)

Следующий шаг	Нейтропения: идите к шагу 2. Нейтрофилия: идите к шагу 3. Нормальные результаты: определите IgG, IgA, IgM, CH ₅₀ ; если норма, идите к шагу 3; если не норма, идите к протоколу 1
Шаг 2	Идентифицируйте причину нейтропении
Изолированная нейтропения	Рассмотреть вторичные причины: употребление лекарств, аутоиммунные заболевания, аллоиммунитет (у новорожденного), вирусные инфекции, агаммаглобулинемия. Выполните: аутоантитела, аллоантитела (у новорожденного), IgG, IgA, IgM, оценить ANA, C3/C4, РФ, ANCA, выполнить реакцию Кумбса. Если нормальные результаты: анализ костного мозга (морфология, цитогенетические исследования). Рассмотреть иммунные нарушения, связанные с нарушением обмена веществ и выполнить соответствующие тесты (оценка внешнесекреторной функции поджелудочной железы, эхокардиография, визуализация головного мозга, аудиометрические тесты, анализы кожи и волос). Перейдите к шагу 4
Панцитопения	Анализ костного мозга (морфология, цитогенетические исследования, иммунофенотипирование). Сотрудничайте с гематологом
Шаг 3	Идентифицируйте дефекты функции фагоцитов
Выполнить	Нормальное количество нейтрофилов: выполнить функциональные тесты фагоцитов (табл. 5). Определить в сыворотке IgE. Выполнить электронную микроскопию, исследование волос. Нейтрофилия: выполнить исследования CD11b/CD18, Slex, kindlin3 (методом проточной цитометрии)
Следующий шаг	Ненормальные результаты: перейдите к шагу 4. Нормальные результаты: перейти к протоколу 1. Рассмотреть возможность синдрома периодической лихорадки; определить Ig D, CPB, СОЭ, цитокины, мевалоновую кислоту в моче во время атаки; при возникновении аномальных результатов перейдите к шагу 4
Шаг 4	Окончательный диагноз
Выполнить	Определите генетический дефект, если возможно

Примечание 3. Протокол 3. ANA – анти-нуклеарные антитела; ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; C – компонента комплемента; CD – кластер дифференциации; CRP – С-реактивный белок; ESR – скорость оседания эритроцитов; GCSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; Ig – иммуноглобулин; РФ – ревматоидный фактор.
Защищенные поля: консультации с иммунологом настоятельно рекомендуются.

ТАБЛИЦА 4. ОСНОВНОЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ И ИХ ФУНКЦИЙ

(а) определить абсолютное число следующих субпопуляций лимфоцитов и сравнить результаты с подобранными по возрасту эталонными значениями	
CD3 ⁺	Т-лимфоциты
CD3 ⁺ /CD4 ⁺	хелпер-Т-лимфоциты
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ /CD27 ⁺ /CD45RA ⁺	наивные хелпер-Т-лимфоциты
CD3 ⁺ /CD8 ⁺	цитотоксические Т-лимфоциты
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺	активированные Т-лимфоциты
CD3 ⁺ /TCR-αβ ⁺ /CD4 ⁺ /CD8 ⁺	'Дубль-негативные' TCR-αβ ⁺ клетки
CD3 ⁺ /TCR-γδ ⁺	TCR-γδ ⁺ подгруппа Т-лимфоцитов
CD19 ⁺ or CD20 ⁺	В-лимфоциты
CD19 ⁺ /CD27 ⁺ /IgM/IgD ⁺	В-клетки памяти
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ and/or CD56 ⁺	натуральные киллеры
(б) Определить поглощение [³ H]-тимидина (или CFSE или маркеров активации) и сравнить результаты с контрольной группой, желательнее сопоставимой по возрасту после стимуляции митогенами (например ФГА, PMA + иономицина, PWM) Используйте моноклональные антитела (например, CD2 ± CD28, CD3 ± CD28) Антигены (например, столбняка, после вакцинации; PPD, кандиды) Не забудьте аллогенные клетки	
Часть (а) может быть выполнена во многих больницах, часть (б) выполняется только в специализированных лабораториях. Для правильной интерпретации результатов, советы иммунолога-специалиста в области иммунодефицитов и /или сотрудничества со специализированной лабораторией настоятельно рекомендуется. CD – кластер дифференцировки; CFSE – карбоксифлуоресцеина сукцинимидил эфир; HLA – человеческие лейкоцитарные антигены; NK – натуральные киллеры, PMA – фитогемагглютинин; PMA – форбол-миристал ацетат; PWM – pokeweed митоген; TCR – Т-клеточный рецептор.	

ТАБЛИЦА 5. ПРОТОКОЛ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИИ ГРАНУЛОЦИТОВ

(а) Окислительный взрыв и проточная цитометрия Проточная цитометрия с использованием dihydrorhodamine (DHR) Нитросинего тетразола тест (НБТ) со стимуляторами (PMA, LPS) Хемилюминесценции тест Иммунофенотипирование (CD18, CD11b, sLeX, kindlin3)	
(б) Хемотаксис, содержащее гранул, бактериальный киллинг, фагоцитоз Миграция на хемоаттрактант (например, fMLP) Иммуноцитохимия содержимого гранул, электронная микроскопия Бактериальный киллинг (например, золотистого стафилококка) Фагоцитоз (например, зимозана, FITC конъюгированных латексных частиц)	
Часть (а) может быть выполнена во многих больницах, часть (б) выполняется только в специализированных лабораториях. Для правильной интерпретации результатов сотрудничество с иммунологом-специалистом в области первичных иммунодефицитов и/или специализированной лабораторией настоятельно рекомендуется. CD – кластер дифференцировки; FITC – флуоресцеин изотиоцианата; fMLP – формил-мет-Leu-Phe, бактериальный пептид; ЛПС – липополисахарид, PMA – форбол-миристал-ацетат.	

Разглашение информации

Не содержит материалов, не подлежащих разглашению.

Список литературы (References)

1. De Vries E., Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin. Exp. Immunol.*, 2006, vol. 145, pp. 204-214.
2. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo L.D., Fischer A., Geha R.S. et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, vol. 124, pp. 1161-1178.
3. Samarghitean C., Ortutay C., Vihinen M. Systematic classification of primary immunodeficiencies based on clinical, pathological, and laboratory parameters. *J. Immunol.*, 2009, vol. 183, pp. 7569-7575.
4. Ballou M. Approach to the patient with recurrent infections. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2008, vol. 34, pp. 129-140.
5. Azar A.E., Ballas Z.K. Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency. *Am. J. Med.*, 2007, vol. 120, pp. 764-768.
6. Wood P. UK Primary Immunodeficiency Network. Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients. *Clin. Med.*, 2009, vol. 9, pp. 595-599.
7. Oliveira J.B., Fleisher T.A. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, vol. 125 (suppl. 2), pp. S297-305.
8. Roxo Junior P. Primary immunodeficiency diseases: relevant aspects for pulmonologists. *J. Bras. Pneumol.*, 2009, vol. 35, pp. 1008-1017.
9. Samarghitean C., Vihinen M. Bioinformatics services related to diagnosis of primary immunodeficiencies. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, vol. 9, pp. 531-536.
10. Johnston S.L. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent superficial abscesses. *Clin Exp Immunol.*, 2008, vol. 152, pp. 397-405.
11. Fleisher T.A. Evaluation of suspected immunodeficiency. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2007, vol. 601, pp. 291-300.
12. Slatter M.A., Gennery A.R. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin. Exp. Immunol.*, 2008, vol. 152, pp. 389-396.
13. Cassimos D.C., Liatsis M., Stogiannidou A., Kanariou M.G. Children with frequent infections: a proposal for a stepwise assessment and investigation of the immune system. *Pediatr Allergy Immunol.*, 2010, vol. 21, pp. 463-473.
14. Casanova J.L., Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science*, 2007, vol. 317, pp. 617-619.
15. Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases. *Immunity*, 2007, vol. 27, pp. 835-845.
16. Boyle J.M., Buckley R.H. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J. Clin. Immunol.*, 2007, vol. 27, pp. 497-502.
17. Rosen F.S. Severe combined immunodeficiency: a pediatric emergency. *J. Pediatr*, 1997, vol. 130, pp. 345-346.
18. Lucas M., Lee M., Lortan J., Lopez-Granados E., Misbah S., Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, vol. 125, pp. 1354-1360.
19. Fried A.J., Bonilla F.A. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2009, vol. 22, pp. 396-414.
20. Wood P.M. Primary antibody deficiency syndromes. *Curr. Opin. Hematol.*, 2010, vol. 17, pp. 356-361.
21. Stiehm E.R., Chin T.W., Haas A., Peerless A.G. Infectious complications of the primary immunodeficiencies. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1986, vol. 40, pp. 69-86.
22. Nelson K.S., Lewis D.B. Adult-onset presentations of genetic immunodeficiencies: genes can throw slow curves. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2010, vol. 23, pp. 359-364.
23. Kanariou M., Petridou E., Liatsis M., Revinthi K., Mandalenaki-Lambrou K., Trichopoulos D. Age patterns of immunoglobulins G, A & M in healthy children and the influence of breast feeding and vaccination status. *Pediatr Allergy Immunol.*, 1995, vol. 6, pp. 24-29.
24. Comans-Bitter W.M., de Groot R., van den Beemd R et al. Immuno-nophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. *J. Pediatr* 1997, vol. 30, pp. 388-393.
25. Huck K., Feyen O., Ghosh S., Beltz K., Bellert S., Niehues T. Memory B-cells in healthy and antibody-deficient children. *Clin. Immunol.*, 2009, vol. 131, pp. 50-59.
26. Ming J.E., Stiehm E.R., Graham J.M.Jr. Syndromic immunodeficiencies: genetic syndromes associated with immune abnormalities. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2003, vol. 40, pp. 587-642.