Общественное здоровье и организация здравоохранения

Обзорная статья

УДК 616.4+616—008.64+ 614.258.1

doi:10.69541/NRIPH.2024.02.001

Систематический обзор первичных иммунодефицитов Яна Артуровна Пахомова¹, Надежда Валерьевна Саввина²

^{1,2}Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточного федерального университета имени
М. К. Аммосова», г. Якутск, Российская Федерация;

¹Государственное автономное учреждение Республики Саха (Якутия) «Республиканская клиническая
больница № 3», г. Якутск, Российская Федерация

¹yanapakhomova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7856-965X>

²nadvsavvina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2441-6193>

Аннотация. Первичные иммунодефициты (ПИД) являются гетерогенной группой заболеваний, манифестирующих под маской различных клинических проявлений. Распространенность ПИД выше в группе пациентов до 18 лет, чем во взрослом возрасте. Целью статьи являлся поиск публикаций об эпидемиологии ПИД, осведомленности медицинского персонала о ПИД и иммунных реакциях, а также влиянии заболевания на качество жизни пациентов и их семей. Поиск литературы осуществлялся по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, CyberLeninka, E-library. Современные тенденции ведения пациентов с ПИД ориентированы на применение мультидисциплинарного подхода. В виду распространенности ПИД в педиатрической практике, снижается качество жизни пациентов с ПИД и их семей, проявляющиеся в ограничении физической активности и возможности свободного перемещения, путешествий, социальных трудностей и психологических проблем. Пациенты школьного возраста испытывают трудности в обучении. Следовательно, требуется комплексный подход к диагностике, лечению и долгосрочному планированию ведения пациентов с ПИД, включая обязательное присутствие клинических иммунологов в системе здравоохранения.

Ключевые слова: обзор, эпидемиология первичных иммунодефицитов, осведомленность врачей о первичных иммунодефицитах, качество жизни пациентов первичными иммунодефицитами.

Для цитирования: Пахомова Я. А., Саввина Н. В. Систематический обзор первичных иммунодефицитов // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. 2024. № 2. С. 5—10. doi:10.69541/NRIPH.2024.02.001.

Public health and healthcare management

Review article

Systematic review of primary immunodeficiency

Yana A. Pakhomova¹, Nadezhda V. Savvina²

^{1,2}Medical institute of M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation;

¹Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russian Federation

¹yanapakhomova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7856-965X>

²nadvsavvina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2441-6193>

Annotation. Primary immunodeficiency (PID) conditions are a heterogeneous group of diseases manifesting under the guise of various clinical manifestations. The prevalence of PID is higher in the group of patients under 18 years of age, but it is also found in adulthood. The purpose of the publication was to search for publications on the epidemiology of PID, awareness of medical personnel about PID and immune reactions, as well as the impact of the disease on the quality of life of patients and their families. Literature search was carried out on the databases Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, CyberLeninka, E-library. Current trends in the management of patients with PID are focused on the application of a multidisciplinary approach. Due to the high prevalence of PID in pediatric practice, the quality of life of patients with PID and their families decreases, manifested in the restriction of physical activity and the possibility of free movement, travel, social difficulties and psychological problems. School-age patients have learning difficulties. Therefore, a comprehensive approach to the diagnosis, treatment and long-term planning of the management of patients with PID is required, including the mandatory presence of clinical immunologists in the healthcare system.

Key words: review, epidemiology of primary immunodeficiencies, diagnosis of primary immunodeficiencies, prevention of primary immunodeficiencies, doctors' awareness of primary immunodeficiencies, quality of life of patients with primary immunodeficiencies.

For citation: Pakhomova Y. A., Savvina N. V. Systematic review of primary immunodeficiency. *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2024;(2):5–10. (In Russ.). doi:10.69541/NRIPH.2024.02.001.

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой гетерогенную группу, включающую более 400 наследственных и гетерогенных нарушений иммунитета, которые предопределены при рождении, но могут развиваться и с возрастом, приводя к различным клиническим и лабораторным проявлениям. Подобно древнеримскому божеству, первичные иммунодефицитные состояния имеют «Янусное лицо», то есть многоликие клинические проявления [1, 2]. Это значительно затрудняет диагностику и постановку диагноза, а значит и проведение эффективной терапии. Неудивительно что лишь в половине случаев диагноз «первичный иммунодефицит» выставляется в возрасте до 18 лет. Важно отметить тот факт, что эпидемиология первичных иммунодефицитов имеет не только краевые, но и региональные особенности. В связи с этим актуальным является создание систематических обзоров, касающихся темы сравнения методов диагностики и лечения первичных иммунодефицитов в разных регионах Российской Федерации, а также зарубежных систем здравоохранения. Это повысит осведомленность врачей о первичных иммунодефицитах и поможет улучшить координацию при направлении пациентов на дальнейшие звенья оказания специализированной медицинской помощи.

Материал и методы

Были проанализированы работы зарубежных и отечественных специалистов, опубликованные за последние 10 лет, касающиеся проблем диагностики и улучшения качества жизни пациентов первичными иммунодефицитами. Особое внимание уделялось особенностям эпидемиологии первичных иммунодефицитов в различных странах и регионах. Поиск научных работ проводился в Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, CyberLeninka, E-library.

Результаты

Международный союз иммунологических обществ классифицирует их в соответствии с основными пораженными иммунными компартментами и функциями на 10 различных классов, которые включают комбинированные иммунодефициты (дефекты Т- и В-клеток) с синдромальной патологией или без них, гуморальные иммунодефициты (дефекты В-клеток), иммунную дисрегуляцию (нарушенная регуляция и / или аномальная активация иммунных подгрупп), дефекты фагоцитоза, дефекты врожденного иммунитета, аутовоспалительные заболевания, дефекты системы комплемента, костно-мозговую недостаточность, фенокопии ПИД [3–5].

Эпидемиологические показатели распространенности ПИД в различных возрастных группах свидетельствуют, что у более 60% всех пациентов диагноз впервые устанавливается в возрасте до 18 лет [6]. Средний возраст выявления ПИД у взрослых паци-

ентов составляет 39,6±6 лет (медиана 35,6 лет) [7]. Распространенность ПИД во всем мире, согласно регистрам в разных странах, составляет 1:8500–1:100000 [8]. Распространенность ПИД в педиатрической практике характеризуется высокой заболеваемостью и, по зарубежным оценкам, составляет 1 на 1000–2000 новорожденных детей [9], а в России — от 8±1,1 на 100 тыс. новорожденных [7]. По данным отечественных авторов, распространенность ПИД в России меньше европейских данных и составляет, в среднем, 1,5 на 100 тыс. населения [10].

Поскольку ПИД затрагивает различные компоненты иммунной системы, клинические проявления этого заболевания сильно варьируют: тяжелые или частые инфекции, инфекции, обусловленные условно-патогенной флорой, полиорганные или аутоиммунные заболевания с ранним началом, и наличие клинических признаков иммунодефицита у пациентов с синдромными особенностями или злокачественными новообразованиями [11, 4].

Современные представления о первичных иммунодефицитах (ПИД) больше не определяются только склонностью к инфекциям. У таких пациентов все чаще выявляются признаки «иммунной дисрегуляции», что проявляется аутоиммунными и воспалительными реакциями, лимфопролиферативными или злокачественными заболеваниями. Однако выявление основного ПИД в гетерогенной группе пациентов с различными аутоиммунными нарушениями может быть сложной задачей. Большинство педиатров или специалистов, наблюдающих пациентов с аутоиммунными нарушениями, могут не учитывать состояние иммунитета при первичном обследовании. Поэтому нередки случаи, когда диагностика ПИД у особо уязвимых пациентов откладывается [12].

По данным отечественных авторов, наиболее часто манифестация ПИД проявляется по инфекционному типу (без других проявлений) — 43%, по лимфолиферативному — в 26%, по энтеропатическому — 16%; реже — по аутоиммунному и неопластическому варианту — в 6% и 1% случаев соответственно. При более длительном стаже иммунодефицитного состояния в 8% случаев наблюдается коллапс клинических фенотипов, что предопределяет панель диагностического обследования и, в конечном итоге, прогноз заболевания [7, 13].

В виду затруднённой диагностики, задержка постановки диагноза, в среднем составляет от 6 до 9 лет [14]. По данным отечественных авторов, наибольшая задержка наблюдалась среди пациентов взрослого возраста от 11 до 21 года и более, в зависимости от клинического фенотипа. В педиатрической практике сроки верификации диагноза короче: от 4 месяцев до 3,5 лет, также в зависимости от клинического фенотипа [7].

Длительный диагностический поиск приводит к увеличению показателей смертности. В РФ ежегод-

но в среднем умирает $18,5 \pm 4,6$ пациентов с ПИД, что эквивалентно ежегодной летальности $1\% \pm 0,4\%$. Кумулятивная летальность ПИД в регистре составляет 8%. На детей первых трех лет жизни приходится 50% всех летальных исходов, преимущественно за счет детей первого года жизни (30% всех случаев). У 71% умерших детей первого года жизни диагностирован тяжелый комбинированный иммунодефицит. Высокая смертность детей первого года жизни с ПИД является основанием повсеместного внедрения в России неонатального скрининга [15].

Наличие семейного анамнеза, неспособность к выздоровлению, лимфопения, гипогаммаглобулинемия или необходимость длительного внутривенного введения антибиотиков должны насторожить врача о диагнозе иммунодефицита [16]. Лица европеоидной расы страдают селективным дефицитом IgA с частотой 1: 500 [17—19].

Среди всех ПИД преобладающий дефицит антител является наиболее распространенным типом (например, агаммаглобулинемия, распространенное заболевание с варибельным иммунодефицитом) [11], особенно среди пациентов старше 18 лет [20]. В РФ доля гуморальных дефектов в 2—3 раза ниже, чем в европейских странах, что связано с гиподиагностикой пациентов, в первую очередь у пациентов взрослого возраста [7].

Появление современных методов лечения и накопление знаний в области ПИД привели к увеличению продолжительности жизни пациентов. Прорывом в терапии ПИД, увеличившим продолжительность и качество жизни больных, стало широкое использование иммуноглобулинов для внутривенного введения в 90-х годах, поэтому в настоящее время сформировалось только первое поколение взрослых больных ПИД, способных к деторождению с вероятностью генетического наследования от 2% до 38,8%, в зависимости от клинического фенотипа [7].

Своевременная диагностика первичных иммунодефицитов (ПИД) является важной задачей в клинической практике различных специалистов, в том числе врачей первичного звена [21] и врачей-педиатров [22]. Время от начала симптомов до постановки диагноза ПИД у пациентов в России занимает десятки лет. За этот период формируются необратимые изменения в органах, ухудшающие качество и сокращающие продолжительность жизни больных. Несмотря на многообразие клинических проявлений, заподозрить ПИД не сложно, при условии осведомленности врачей первичного звена о ПИД [23]. Следовательно, возникает необходимость повышения осведомленности врачей об аутоиммунитете и первичных иммунодефицитных состояниях [12, 24].

Клиническое и исследовательское сотрудничество между детскими гематологами / онкологами и иммунологами поспособствовало надлежащему оказанию помощи пациентам с персистирующими полилинейными цитопениями, лимфопролиферацией и склонностью к злокачественности с дефекта-

ми апоптоза иммунных клеток, которые теперь называются аутоиммунный лимфопролиферативный синдром. Как только генетические дефекты, биомаркеры и патомеханизм были лучше поняты, были успешно разработаны диагностические подходы и таргетные методы лечения [25].

Заболевания, обусловленные первичным иммунодефицитом, оказывают неблагоприятное влияние на качество жизни таких пациентов, а с учетом большой распространенности ПИД в детской популяции, качество жизни их родителей также снижается. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ПИД показатели качества жизни, связанного со здоровьем (health-related quality of life, HRQOL) ниже, чем у здоровых людей и пациентов с другими хроническими заболеваниями, включая сахарный диабет и ювенильный идиопатический артрит. Для детей не существует инструментов, специфичных для конкретного заболевания, а для взрослых доступно мало вариантов [26].

Пациенты с ПИД имеют повышенный риск возникновения ограничений физической активности, социальных трудностей и психологических проблем из-за их хронического состояния. У пациентов в возрасте от 2 до 23 лет средний балл по оценке HRQOL составил 66,61 (SD: 18,73) из 100, и наиболее сильно пострадали эмоциональные аспекты и аспекты работы / учебы. Существенных различий в качестве жизни пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, не наблюдалось. Лица, осуществляющие уход за пациентами с ПИД, наиболее подвержены влиянию общей усталости [27].

На качество жизни пациентов с ПИД оказывает влияние опасения по поводу повторения неприятных ощущений, включая госпитализацию, страх перед болезнями детей и тоску из-за неспособности предотвратить текущее состояние жизни. Страх и беспокойство за будущее здоровье ребенка и обеспокоенность тем, что наследственное заболевание может повлиять на братьев и сестер в семье, определяются как значимые проблемы. Отрицательная стигматизация косвенно влияет на психологическое здоровье детей. Отсутствие детских иммунологов приводит к частым посещениям больниц, которые отнимают много времени и изматывают. Родителям приходится искать дополнительную работу, чтобы финансово оплачивать дорогостоящие лекарства для своих детей. Семейного бюджета может быть недостаточно для ведения здорового образа жизни, который включает в себя основные потребности семьи, такие как питание и досуг. По мнению лиц, осуществляющих уход, некоторая информация о ПИД часто вводит в заблуждение. На уровне сообщества многие люди неправильно понимают состояние здоровья детей, и потребность в социальной поддержке часто игнорируется. Другими повторяющимися проблемами являются неправильные суждения других об этих семьях. Осведомленность и инклюзивность образовательных программ сообщества гарантируют, что их потребности не исключаются [28].

Обсуждение

Не смотря на создание регистров пациентов с ПИД, сохраняется актуальной проблема диагностики и мультидисциплинарного подхода к ведению таких пациентов. Пациенты с ПИД и их семьи подвержены снижению качества жизни пациентов в социальных, эмоциональных и даже финансовых аспектах [10, 14]. Следовательно, существует необходимость разработки инструментов для оценки качества жизни пациентов с ПИД, которые позволили бы более чувствительно оценивать влияние заболевания на здоровье пациентов и психологическое благополучие, учебу, работу и социальную активность [15, 17]. Ограниченная осведомленность врачей о первичных иммунодефицитах определяется как одна из основных проблем в России и в мире. Требуется комплексный подход к диагностике, лечению и долгосрочному планированию ведения пациентов с ПИД, включая обязательное присутствие клинических иммунологов в системе здравоохранения.

Полученные в ходе выполнения обзора данные показывают необходимость разработки алгоритмов ведения данной группы пациентов с учётом региональной специфики, так как разновидности ПИД, а с ними и клинико-морфологические проявления, могут различаться на довольно небольшой территории, среди различных расовых и национальных групп. Если в Республике Алтай ПИД чаще всего проявляется в виде ауто-воспалительных заболеваний [10], то в Читинской области чаще преобладают разновидности с проявлением иммунных деструкций. То есть, частота и клинические особенности первичных иммунодефицитов имеют важные особенности не только между странами, но даже и по регионам Российской Федерации.

Из всего этого следует необходимость того, что каждый регион нуждается в собственном алгоритме диагностики, регистрации и лечения данной категории пациентов, учитывающем местные особенности. Подобные алгоритмы действуют в некоторых странах Западной Европы, однако даже в этой части планеты существуют проблемы, требующие проведения новых клинических исследований.

Заключение

Таким образом, представленный выше обзор показывает необходимость совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с первичным иммунодефицитом. Важно внедрить образовательные программы для врачей с целью повышения осведомленности о первичных иммунодефицитах. Это поможет улучшить диагностику и лечение, повысить качество жизни пациентов и уменьшить долгосрочные расходы здравоохранения. Всё это подчёркивает актуальность выполнения новых исследований в данном направлении.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al.. The ever-increasing array of novel inborn errors of immunity: an interim update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol.* 2021;41(3):666—679. DOI: 10.1007/s10875-021-00980-1
2. Рыкачевская, А. Г. Алгоритмы диагностики и клинические проявления первичных иммунодефицитов у детей. *Forcipe.* 2019;2(S1):114.
3. Ballou M, Sánchez-Ramón S, Walter JE. Secondary Immune Deficiency and Primary Immune Deficiency Crossovers: Hematological Malignancies and Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2022;(13):928062. DOI: 10.3389/fimmu.2022.928062
4. Кинаш М. И., Боярчук О. Р., Гариян Т. В., Добровольская Л. И. Вопросы совершенствования знаний о первичных иммунодефицитах. *Вопросы практической педиатрии.* 2019;14(6):55—62. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-6-55-62
5. Зайцева Е. В. Современное состояние вопроса диагностики и лечения первичных иммунодефицитов. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(5):139. DOI: 10.17513/spno.30067
6. Захарова А. В. Первичный иммунодефицит у ребёнка: от диагностики к диагнозу. *Российский педиатрический журнал.* 2022;25(6):407.
7. Латышева Т. В., Латышева Е. А., Костинова А. М. Первичные иммунодефициты у взрослых — такое бывает? *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2019;98(3):39—43. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-39-43
8. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(7):717—732. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1801422
9. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al.. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186—205.e1-78. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.049
10. Мухина А. А., Кузьменко Н. Б., Родина Ю. А. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2020;99(2):16—32. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32
11. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al.. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1763—1770. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.004
12. Walter JE, Ayala IA, Milojevic D. Autoimmunity as a continuum in primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(6):851—862. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000833
13. Пиватова С. С., Мустафаева Э. Б. Первичные иммунодефициты: принципы диагностики и организации медицинской помощи. Сборник материалов II Студенческой научно-теоретической конференции «Актуальная медицина», Симферополь, 28 ноября 2019 года. Симферополь: Издательство Медицинской академии им. С. И. Георгиевского; 2019. С. 717—21.
14. Mayampurath A, Ajith A, Anderson-Smits C, Chang SC, Brouwer E, Johnson J, et al. Early Diagnosis of Primary Immunodeficiency Disease Using Clinical Data and Machine Learning. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(11):3002—3007.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.08.041
15. Воронин С. В., Зинченко Р. А., Ефимова И. Ю. и др. Неонатальный скрининг, постнатальная диагностика и тактика доклинического лечения и профилактики первичных иммунодефицитов у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2023;102(2):11—33. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-11-33
16. Özdemir E. Retrospective evaluation of adults with primary immunodeficiency disease. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022;39(5):976—979. DOI: 10.5114/ada.2022.120887
17. Napiórkowska-Baran K, Więsik-Szewczyk E, Ziętkiewicz M, Matyja-Bednarczyk A, Kołtan S, Bąkowska-Kocik N, et al. Protocols of Standard of Care for Adult Patients with Primary Antibody Deficiencies Will Improve Timing of Diagnosis, Survival, and Quality of Life. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2022;21(4):374—387. DOI: 10.18502/ijaa.v21i4.10285
18. Васильева М. М. Первичные иммунодефицита: общий вариабельный иммунодефицит. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2019;(4):101—6. DOI: 10.35177/1994-5191-2019-4-101-106

19. Козлова О. С., Попельнюк Н. С. Настораживающие признаки ранней диагностики первичных иммунодефицитов. Проблемы и вопросы современной науки: Рецензируемый сборник научных трудов, Самара, 01 марта 2019 года. Том 1(2). Ч. 2. Самара: Научно-Издательский Центр Международной Объединенной Академии Наук (НИЦ МОАН); 2019. С. 21—4. DOI: 10.18411/pivsn-03-2019-18
20. Латышева Е. А. Первичные иммунодефициты у взрослых. Преимущество нарушение синтеза антител. *Терапия*. 2018;25—26(7-8):119—124. DOI: 10.18565/therapy.2018.7—8.119-124
21. Шидголева А. Е., Суспицын Е. Н. Использование генетической панели «Первичные иммунодефициты» в диагностике воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2020;(1—2):67.
22. Алиева З. И., Иванов М. С. Трудности диагностики первичных иммунодефицитов в практике врача педиатра. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(4):361—2.
23. Латышева Т. В., Латышева Е. А., Сетдикова Н. Х., Фролов Е. А. Как не пропустить пациента с первичным иммунодефицитом? *Терапия*. 2020;36(6(2)):174—180. DOI: 10.18565/therapy.2020.2.174—180
24. Кинаш М. И., Боярчук О. Р., Левандович-Ушинская А. и др. Анализ осведомленности врачей практической медицины о первичных иммунодефицитах. *Современная педиатрия*. 2017;88(8):21—5. DOI: 10.15574/SP.2017.88.21
25. Bride K, Teachey D. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: more than a FAScinating disease. *F1000Res*. 2017;(6):1928. DOI: 10.12688/f1000research.11545.1
26. Peshko D, Kulbachinskaya E, Korsunskiy I, Kondrikova E, Pulvirenti F, Quinti I et al. Health-Related Quality of Life in Children and Adults with Primary Immunodeficiencies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1929—1957.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.013
27. Ridao-Manonellas S, Fábregas-Bofill A, Núñez-Rueda G, González-Amores M, García-Prat M, López-Seguer L, et al. Health-Related Quality of Life and Multidimensional Fatigue Scale in Children with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2020;40(4):602—609. DOI: 10.1007/s10875-020-00775-w
28. Ahmed Meelad R, Abd Hamid IJ, Hashim IF, Zainudeen ZT, Abu Bakar FF, Taib F, et al. Impact of Primary Immunodeficiency Diseases on the Life Experiences of Patients in Malaysia From the Caregivers' Perspective: A Qualitative Study. *Front Pediatr*. 2022;31(10):846393. DOI: 10.3389/fped.2022.846393
- after G. N. Speransky. G. N. Speransky. [Pediatriya. ZHurnal im. G. N. Speranskogo]. 2019;98(3):39—43 (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-39-43
8. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(7):717—732. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1801422
9. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186—205.e1-78. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.049
10. Muhina A. A., Kuz'menko N.B., Rodina YU.A. i dr. Epidemiologiya pervichnyh immunodeficitov v Rossijskoj Federacii. *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky. G. N. Speransky. [Pediatriya. ZHurnal im. G. N. Speranskogo]*. 2020;99(2):16—32 (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32
11. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1763—1770. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.004
12. Walter JE, Ayala IA, Milojevic D. Autoimmunity as a continuum in primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):851—862. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000833
13. Pivatova S. S., Mustafaeva E. B. Pervichnye immunodeficiency: principy diagnostiki i organizacii medicinskoj pomoshchi. Sbornik materialov II Studencheskoj nauchno-teoreticheskoy konferencii «Aktual'naya medicina», Simferopol', 28 noyabrya 2019 goda. Simferopol': Izdatel'stvo Medicinskoj akademii im. S. I. Georgievskogo; 2019. P. 717—21 (in Russian).
14. Mayampurath A, Ajith A, Anderson-Smits C, Chang SC, Brouwer E, Johnson J, et al. Early Diagnosis of Primary Immunodeficiency Disease Using Clinical Data and Machine Learning. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(11):3002—3007.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.08.041
15. Voronin S. V., Zinchenko R. A., Efimova I.YU. i dr. Neonatal'nyj skrining, postnatal'naya diagnostika i taktika doklinicheskogo lecheniya i profilaktiki pervichnyh immunodeficitov u detej. *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky. G. N. Speransky. [Pediatriya. ZHurnal im. G. N. Speranskogo]*. 2023;102(2):11—33 (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-11-33
16. Özdemir E. Retrospective evaluation of adults with primary immunodeficiency disease. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(5):976—979. DOI: 10.5114/ada.2022.120887
17. apiórkowska-Baran K, Więsik-Szewczyk E, Ziętkiewicz M, Matyja-Bednarczyk A, Kołtan S, Bąkowska-Kocik N, et al. Protocols of Standard of Care for Adult Patients with Primary Antibody Deficiencies Will Improve Timing of Diagnosis, Survival, and Quality of Life. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2022;21(4):374—387. DOI: 10.18502/ijaai.v21i4.10285
18. Vasil'eva M. M. Pervichnye immunodeficit: obshchij variabel'nyj immunodeficit. *Far Eastern Medical Journal. [Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal]*. 2019;(4):101—6 (in Russian). DOI: 10.35177/1994-5191-2019-4-101-106
19. Kozlova O. S., Popel'nyuk N. S. Nastorazhivayushchie priznaki rannej diagnostiki pervichnyh immunodeficitov. Problemy i voprosy sovremennoj nauki : Recenziruemyj sbornik nauchnyh trudov, Samara, 01 marta 2019 goda. Tom 1(2). CHast' 2. Samara: Nauchno-Izdatel'skij Centr Mezhdunarodnoj Ob'edinennoj Akademii Nauk (NIC MOAN); 2019. P. 21—4 (in Russian). DOI: 10.18411/pivsn-03-2019-18
20. Latysheva E. A. Pervichnye immunodeficyty u vzroslyh. Preimushchestvennoe narushenie sinteza antitel. *Therapy. [Terapiya]*. 2018;25—26(7-8):119—124 (in Russian). DOI: 10.18565/therapy.2018.7—8.119-124
21. Shchigoleva A. E., Suspicyun E. N. Use of the Primary Immunodeficiencies genetic panel in the diagnosis of inflammatory bowel disease with very early onset. *Gastroenterology of St. Petersburg. [Gastroenterologiya Sankt-Peterburga]*. 2020;(1—2):67 (in Russian).
22. Alieva Z. I., Ivanov M. S. Trudnosti diagnostiki pervichnyh immunodeficitov v praktike vracha pедиатра. *Russian Messenger of Per-*

REFERENCES

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. The ever-increasing array of novel inborn errors of immunity: an interim update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol*. 2021;41(3):666—679. DOI: 10.1007/s10875-021-00980-1
2. Rykachevskaya, A. G. Algoritmy diagnostiki i klinicheskie proyavleniya pervichnyh immunodeficitov u detej. *Forcipe*. 2019;2(S1):114 (in Russian).
3. Ballow M, Sánchez-Ramón S, Walter JE. Secondary Immune Deficiency and Primary Immune Deficiency Crossovers: Hematological Malignancies and Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2022;(13):928062. DOI: 10.3389/fimmu.2022.928062
4. Kinash M. I., Boyarchuk O. R., Gariyan T. V., Dobrovolskaya L. I. Voprosy sovershenstvovaniya znanij o pervichnyh immunodeficitah. *Practical Pediatrics Issues. [Voprosy prakticheskoy pediatrii]*. 2019;14(6):55—62 (in Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2019-6-55-62
5. Zajceva E. V. Sovremennoe sostoyanie voprosa diagnostiki i lecheniya pervichnyh immunodeficitov. *Modern problems of science and education. [Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya]*. 2020;(5):139 (in Russian). DOI: 10.17513/spno.30067
6. Zaharova A. V. Pervichnyj immunodeficit u rebyonka: ot diagnostiki k diagnozu. *Russian Pediatric Journal. [Rossijskij pediatricheskij zhurnal]*. 2022;25(6):407 (in Russian).
7. Latysheva T.V., Latysheva E. A., Kostinova A. M. Pervichnye immunodeficyty u vzroslyh — takoe byvaet? *Pediatrics. Journal named*

- inatology and Pediatrics. [Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii].* 2022;67(4):361—2 (in Russian).
23. Latysheva T. V., Latysheva E. A., Setdikova N. H., Frolov E. A. Kak ne propustit' pacienta s pervichnym immunodeficitom? *Therapy. [Terapiya].* 2020;36(6(2):174—180 (in Russian). DOI: 10.18565/therapy.2020.2.174—180
24. Kinash M. I., Boyarchuk O. R., Levandovich-Ushinskaya A. i dr. Analiz osvedomyonnosti vrachej prakticheskoy mediciny o pervichnyh immunodeficitah. *Modern Pediatrics. [Sovremennaya pediatriya].* 2017;88(8):21—5 (in Russian). DOI: 10.15574/SP.2017.88.21
25. Bride K, Teachey D. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: more than a FAScinating disease. *F1000Res.* 2017;(6):1928. DOI: 10.12688/f1000research.11545.1
26. Peshko D, Kulbachinskaya E, Korsunskiy I, Kondrikova E, Pulvirenti F, Quinti I et al. Health-Related Quality of Life in Children and Adults with Primary Immunodeficiencies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1929—1957.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.013
27. Ridao-Manonellas S, Fábregas-Bofill A, Núñez-Rueda G, González-Amores M, García-Prat M, López-Seguer L, et al. Health-Related Quality of Life and Multidimensional Fatigue Scale in Children with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2020;40(4):602—609. DOI: 10.1007/s10875-020-00775-w
28. Ahmed Meelad R, Abd Hamid IJ, Hashim IF, Zainudeen ZT, Abu Bakar FF, Taib F, et al. Impact of Primary Immunodeficiency Diseases on the Life Experiences of Patients in Malaysia From the Caregivers' Perspective: A Qualitative Study. *Front Pediatr.* 2022;31(10):846393. DOI: 10.3389/fped.2022.846393

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 29.05.2023; одобрена после рецензирования 24.11.2023; принята к публикации 28.05.2024.
The article was submitted 29.05.2023; approved after reviewing 24.11.2023; accepted for publication 28.05.2024.