

УДК 616-053.2-056.7:612:017]-07

**С.А. Бегларян, Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, А.В. Бондаренко,
Ю.С. Степановський, А.М. Гильфанова, Ф.І. Лапій, Л.І. Кривець**

Створення онлайн-тесту для виявлення в дітей підозри на вроджені помилки імунітету

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 12-17. doi 10.15574/SP.2020.112.12

For citation: Beglaryan SA, Chernyshova LI, Volokha AP, Bondarenko AV et al. (2020). Creating an online test to detect the suspicion of congenital immune errors in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 12-17. doi 10.15574/SP.2020.112.12

Станом на 2020 р. відомо понад 400 нозологій первинних імунodefіцитів. У більшості дітей з такою патологією ключовий імунологічний діагноз не встановлений через відсутність патогномонічних симптомів, а також низьку настороженість медиків із причини відносної рідкості цих захворювань. Первинні імунodefіцити за умови раннього встановлення діагнозу не є фатальними, а піддаються лікуванню з можливістю повноцінного життя або повного видужання. Сьогодні інформаційні технології стали невід'ємною складовою повсякденного життя. Сучасним важливим кроком є можливість оцінити клінічну історію пацієнта через онлайн-мережу.

Мета — створити онлайн-тест, доступний і лікарям, і пацієнтам, для виявлення підозрілих випадків первинних імунodefіцитів у дітей за можливими клінічними проявами.

Матеріали та методи. Проведено збір та аналіз клінічної історії дитини щодо підозрілих проявів первинного імунodefіциту, зіставлення до віку та статі з використанням вебтехнологій (PHP, MySQL).

Результати. Міжнародні та українські розробки клінічних критеріїв підозрілого випадку на первинний імунodefіцит у дитини були трансформовані в онлайн-тест, що містить 35 клінічних запитів до батьків дитини або лікуючого лікаря, з подальшим їх аналізом щодо статі та віку дитини. Користувач тесту отримує результат ступеня настороженості щодо терміновості звернення до дитячого імунолога.

Висновки. Імунологічний онлайн-тест показав значну зацікавленість, високий відсоток виявлення підозрілих випадків первинного імунodefіциту. Тест можна використовувати в пацієнтів, які приходять на прийом або перебувають у стаціонарі.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: дитяча імунологія, первинні імунodefіцити, онлайн, тест, клінічні критерії.

Creating an online test to detect the suspicion of congenital immune errors in children

S.A. Beglaryan, L.I. Chernyshova, A.P. Volokha, A.V. Bondarenko, Y.S. Stepanovskyy, A.M. Hilfanova, F.I. Lapii, L.I. Kryvets

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

As of 2020, more than 400 nosologies of primary immunodeficiencies are known. For most children with this pathology, the key immunological diagnosis remains unclear due to the lack of pathognomonic symptoms, as well as low medical alertness due to the relative rarity of these diseases. Primary immunodeficiencies are not fatal if diagnosed early, moreover, they are treatable with the possibility of a full life or complete recovery. Today, information technology has become an integral part of everyday life. The ability to evaluate a clinical patient record online is a modern important step.

Purpose — to create an online test, available to both physicians and patients, to detect suspicious cases of primary immunodeficiencies in children based on possible clinical manifestations.

Material and methods. Collection and analysis of a child's clinical record on suspicious manifestations of primary immunodeficiency, age and gender comparisons using web technologies. (PHP, MySQL).

Results. International and Ukrainian developments of clinical criteria for suspected primary immunodeficiency in a child have been transformed into an online test containing 35 clinical inquiries to a child's parents or attending physician, followed by analysis of a child's gender and age. As a result, the test user receives the result of the alertness level in terms of urgency to consult a pediatric immunologist.

Conclusions. The immunological online test showed considerable interest, a high detection rate of suspicious cases of primary immunodeficiency. The test can be used with patients who come for an appointment or with hospital patients.

The study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution specified in the work. Informed consent was obtained from the parents of the children for the research.

The authors declare no conflicts of interest.

Key words: pediatric immunology, primary immunodeficiencies, online, test, clinical criteria.

Создание онлайн-теста для выявления у детей подозрения на врожденные ошибки иммунитета

С.А. Бегларян, Л.И. Чернышова, А.П. Волоха, А.В. Бондаренко, Ю.С. Степановский, А.М. Гильфанова, Ф.И. Лапий, Л.И. Кривець

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

По состоянию на 2020 г. известно более 400 нозологий первичных иммунодефицитов. Ключевой иммунологический диагноз у большинства детей с такой патологией остается неустановленным из-за отсутствия патогномоничных симптомов, а также низкой настороженности медиков по причине относительной редкости этих заболеваний. Первичные иммунодефициты при ранней постановке диагноза не являются фатальными, а поддаются лечению с возможностью полноценной жизни или полного выздоровления. Сегодня информационные технологии стали неотъемлемой частью повседневной жизни. Современным важным шагом является возможность оценить клиническую историю пациента через онлайн-сеть.

Цель — создать онлайн-тест, доступный и врачам, и пациентам, для выявления подозрительных случаев первичных иммунодефицитов у детей по возможным клиническим проявлениям.

Материалы и методы. Сбор и анализ клинической истории ребенка на предмет подозрительных проявлений первичного иммунодефицита, сопоставление к возрасту и полу с использованием веб-технологий (PHP, MySQL).

Результаты. Международные и украинские разработки клинических критериев подозрительного случая на первичный иммунодефицит у ребенка были трансформированы в онлайн-тест, содержащий 35 клинических вопросов к родителям ребенка или лечащему врачу, с последующим их анализом относительно пола и возраста ребенка. Пользователь теста получает результат степени настороженности по срочности обращения к детскому иммунологу.

Выводы. Иммунологический онлайн-тест показал значительную заинтересованность, высокий процент выявления подозрительных случаев первичного иммунодефицита. Тест можно использовать у пациентов, которые приходят на прием или находятся в стационаре.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: детская иммунология, первичные иммунодефициты, онлайн, тест, клинические критерии.

Вступ

Первинні імунodefіцити — це група вроджених захворювань, причиною яких є генетичні дефекти, що призводять до недостатності певних ланок імунної системи.

Вчасне виявлення дітей з первинними імунodefіцитами є проблемою в більшості країн світу. По-перше, це рідкісні захворювання. Сумарно їх кількість становить 1 випадок на 10 тис. новонароджених [13]. У різних країнах їх виявляють у 5–10 разів рідше, в Україні — 1,1 випадку на 100 тис. населення [3,6]. По-друге, більшість лікарів не має досвіду запідозрити вроджений імунodefіцит. Переважно ці хвороби не мають патогномонічних станів, також частина нозологій описані відносно недавно. Перші вроджені імунodefіцити виявлені в 1950–1960-х роках ХХ ст., у 2004 р. було відомо про 90 таких хвороб, у 2014 р. — понад 230, у 2018 р. — 354 [11]. На сьогодні відомо понад 406 первинних імунodefіцитів [2], з часом, імовірно, будуть описані нові подібні стани.

Частина первинних імунodefіцитів потребує замісної терапії імуноглобулінами, інші передбачають антибактеріальну, протигрибкову профілактику, а комбіновані імунodefіцити — трансплантацію кісткового мозку в якомога молодшому віці. Раннє виявлення пацієнтів із первинними імунodefіцитами — це шлях до збереження повноцінного життя таких дітей.

В Україні питаннями первинних імунodefіцитів широко займаються в кількох центрах. У м. Київ — це кафедра дитячих інфекційних хвороб та дитячої імуннології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (НМАПО імені П.Л. Шупика), де протягом понад 20 років накопичується досвід діагностики та лікування дітей з такими станами, впроваджуються національні програми замісної терапії дітей та дорослих пацієнтів, ведеться реєстр пацієнтів України з виявленими первинними імунodefіцитами [3].

Мета дослідження — поліпшити раннє виявлення підозрілих випадків первинних імунodefіцитів у дітей за клінічними маркерами шляхом створення онлайн-тесту, доступного як для лікарів, так і для пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для створення уніфікованого тесту слугували клінічні критерії, що дають змогу запідозрити первинний імунodefіцит: 10 критеріїв Jeffrey Modell Foundation [8,9,10], 20 розширених критеріїв вродженої імунної патології, розроблених раніше авторами цієї статті [4], а також клінічні прояви пацієнтів, яких спостерігали на кафедрі дитячих інфекційних хвороб та дитячої імуннології НМАПО імені П.Л. Шупика у 2018–2020 рр.

Для верифікації діагнозу первинного імунodefіциту проводили клінічні, серологічні та генетичні обстеження пацієнтів. Генетична діагностика шляхом секвенування ДНК пацієнтів (імуннологічна панель 207 генів) на базі лабораторії Invitae (Каліфорнія, США) дала змогу верифікувати генотипи таких захворювань, як аутоімунний лімфопроліферативний синдром, сімейна середземноморська гарячка, гіпергамаглобулінемія-М, хвороба Брутона, різні варіанти загального варіабельного імунodefіциту, хронічна гранулематозна хвороба, комбінований імунodefіцит, синдром Луї–Барр. Під час збору анамнезу звертали увагу на вік перших проявів первинного імунodefіциту, їх характеристику і подальший розвиток симптомів.

Для технічної реалізації онлайн-тесту використовували мову вебпрограмування PHP без фреймворків та бази даних MySQL, візуальна частина — це HTML зі стилями Bootstrap CSS [1].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведен-

ня досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

До існуючих критеріїв тесту додали дату народження дитини, щоб розраховувати підозру залежно від віку пацієнта. Також важливою була стать, оскільки вроджені імунні захворювання, пов'язані з X-хромосою, характерні лише для хлопчиків.

На першому етапі провели оцінку 20 раніше розроблених критеріїв підозрілого випадку щодо первинного імунodefіциту в дітей. Для цього розробили проєкт РАПІД («Раннє виявлення первинних імунodefіцитів») [12]. Проєкт проходив у різних областях України (пілотний регіон у 2017 р. — Чернігівська область). Клінічні маркери первинних імунodefіцитів ми трансформували в анкету з 18 питань, які були б зрозумілі лікарям первинної ланки (рис. 1).

Спочатку дитячі імунологи навчали лікарів-педіатрів первинної ланки критеріям вроджених імунodefіцитів. Після цього лікарі-педіатри анкетували батьків на виявлення підозри на ці захворювання в дітей. Наступний етап передбачав консультацію дитячим імунологом маленьких пацієнтів, які відповідали критеріям, указаним в анкеті. У консультації брали участь автори цього проєкту.

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

Змінені формулювання критеріїв використані у 2018 р. для розробки пробної версії (бета-версії) імунологічного онлайн-тесту. Інтернет-доступ — vadi.org.ua/test. Імунологічний онлайн-тест запланований у рамках дисертаційної та науково-пошукової роботи на кафедрі дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика за співучастю Всеукраїнської асоціації дитячої імунології.

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

Далі користувач вводить кількісні показники анамнезу щодо клінічних випадків: пневмоній, гнійних отитів, гнійних синуситів, абсцесів шкіри, стоматитів, кандидозу, оніхомікозів, панариціїв (рис. 3).

Якщо дитина мала госпіталізації, це вказується додатково — відкриваються поля для наступних кількісних показників — остеомієліту, менінгіту, флегмони, сепсису, інвазивного мікозу, абсцесу внутрішніх органів, гнійних лімфаденітів, парапроктитів.

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

Наступні питання стосуються якісних клінічних даних, наявність яких можна відмітити позначкою «галочка». Це — хронічний бронхіт, бронхоектази, поширена піодермія, поширена піодермія, рецидивний фурункульоз, затримка відпадіння пуповинного залишку, погане загоєння ран, ускладнення БЦЖ-вакцинації, хронічна діарея із втратою маси тіла, рецидивні безпричинні лихоманки з показниками аналізу крові, що свідчили про запалення, рецидивні безпричинні набряки, атаксія, телеангіектазія, мікроцефалія, вроджена вада серця, ранні смерті або діагноз первинного імунodefіциту в близьких родичів.

Клінічні маркери частини питань онлайн-тесту містять уточнення та формулювання, що відрізняються від паперової анкети проєкту РАПІД. Для пневмоній вказано, що це лише рентгенологічно підтверджені пневмонії, для БЦЖ-ускладнень — лише підтверджені фтизіатром. Для гнійних отитів і синуситів додатково вказано «лише гнійні». Для гнійних синуситів також розписано «гнійні гайморити + етмоїдити + фронтити» для ширшого розуміння пацієнтами. Надано роз'яснення для пацієнтів щодо термінів «абсцес», «кандидоз», «оніхомікоз», «інфазивний мікоз», «панарицій», «атаксія», «теленгіектазія», «мікроцефалія». Також уточнено граничні терміни для затримки відпадіння пуповинного залишку (пізніше 14 днів), а для кандидозу — про необхідність враховувати епізоди лише після 3-місячного віку.

Медична складова на момент створення онлайн-тесту передбачає використання системи балів (від 0,5 до 2 балів) кожного клінічного прояву первинного імунodefіциту залежно від

його впливу на якість здоров'я та життя. Бали встановлені відповідно до складності за методикою, наведеною в роботі «Identifying undiagnosed primary immunodeficiency diseases in minority subjects by using computer sorting of diagnosis codes» [5].

Крім цього, системою онлайн-тесту передбачені розрахунки вікових коефіцієнтів. Система динамічних вікових коефіцієнтів розроблена відповідно до логістичного зростання та виходу з віком на «плато» кумулятивної кількості клінічних проявів у дитини з первинним імунodefіцитом.

Коефіцієнт автоматично округлюється з точністю до сотих значень відносно посекудного віку пацієнта. Від народження до виповнення 1 року — коефіцієнт поступово знижується від 4 до 2, далі до 7 років включно — поступово зменшується до 1, з 8 до 10 років включно — зберігається на рівні одиниці, а з 11 до 18 років — поступово зменшується від 1 до 0,75. Граничні коефіцієнти закладені авторами в інформаційну систему емпірично, враховуючи ряд моментів: важливість ранньої діагностики первинних імунodefіцитів (ризик тяжкої вродженої інфекції умовно вдвічі вищі за аналогічну патологію у віці 1 року), частіший початок клінічних проявів у ранньому дитячому віці та кумулятивність клінічних симптомів із віком. Це також означає, що за відсутності в анамнезі раннього віку тяжких проявів захворювань, у тому числі відсутності госпіталізацій з інфекційною патологією, а дитина вже перейшла у підлітковий вік, коефіцієнт буде навіть менший за одиницю.

Сумарний бал наявних клінічних маркерів множиться на віковий коефіцієнт, що в результаті дає вікову шкалу ризиків первинного імунodefіциту. Кілька разів бали клінічних маркерів змінювалися. Наприклад, бал кандидозу був змінений з 1 на 0,5, оскільки кандидози хоч і є тяжкими захворюваннями, ніж, наприклад, гнійний отит, але їх ризики щодо підозри на первинний імунodefіцит приблизно однакові. Але при цьому бал одного епізоду інвазивного мікозу становить 1,5.

Відповідно до введених даних імунологічний онлайн-тест здатний виявити відсутність підозри на імунodefіцит або рекомендувати звернутися до дитячого імунолога (після онлайн-тестування висвітлюються варіанти рекомендацій планового або термінового звернення). Якщо користувачеві рекомендована спеціалізована консультація, є можливість вка-

Позначити наявні покази для консультації дитячим імунологом
плюс або галочка (заповнює лікар)

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

Рис. 1. Анкета для лікарів первинної ланки про анамнез дитини (сторінка 2 з карти учасника проекту РАПІД)

Введіть інформацію про дитину

Дата народження дитини

дені місяць рік

Стать дитини

вкажіть

Рис. 2. Скріншот частини екрана імунологічного онлайн-тесту

Вкажіть, скільки разів у дитини була якась із цих хвороб

Пневмонії (тільки рентгенологічно підтверджені)

0 разів

Гнійні отити (тільки гнійні)

0 разів

Гнійні гайморити + етмоїдити + фронтити (тільки гнійні)

0 разів

Абсцес (гнійне ураження) шкіри

0 разів

Стоматити, не пов'язані з механічними, хімічними травмами

0 разів

Кандидоз (молочниці), враховувати лише епізоди після 3-місячного віку

0 разів

Рис. 3. Скріншот частини екрана імунологічного онлайн-тесту зати дані дитини та того, хто проходив онлайн-тестування, після цього відмітити згоду на обробку персональних даних та роздрукувати рекомендаційний висновок. Введені дані зберігаються зашифрованими в серверних таблицях баз даних.

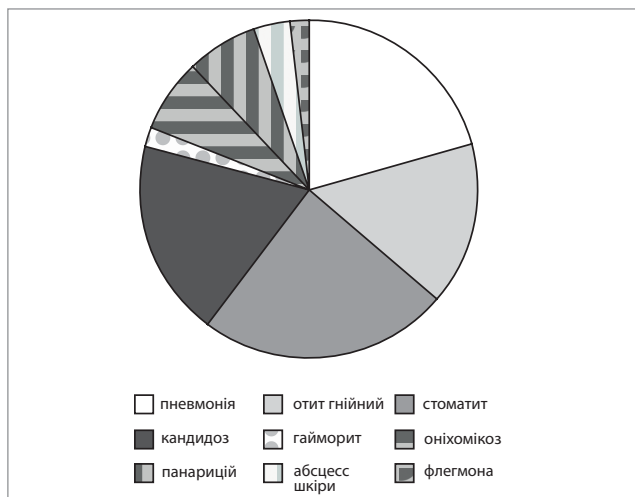


Рис. 4. Частота вибору клінічних маркерів користувачами імунологічного онлайн-тесту

Отриманий рекомендаційний висновок можна пред'явити дитячому лікареві-імунологу на очній консультації. Внизу сторінки онлайн-тесту є інтерактивна карта дитячих імунологів України з їх контактними даними, щоб пришвидшити пошук лікаря та записатися в той чи інший медичний заклад.

Оцінка частоти використання онлайн-тесту

Хоча коефіцієнти та бали онлайн-тесту на період його розробки є емпіричними, вони вже можуть давати практичні результати. Дані його використання проаналізовані за допомогою сервісу Google Analytics [7]. Протягом 10 місяців, з 20 липня 2018 року по 20 травня 2019 року, на сторінку бета-версії імунологічного тесту зайшли 14 029 осіб. З них пройшли тестування 6 182 особи. Основна кількість відвідувань тесту зафіксована після публікацій тесту в мережі Фейсбук, тобто соціальні мережі є ефективним способом інформування про проблему вроджених імунодефіцитів і можливість перевірити дитину на підозрілий випадок.

У серверну базу даних тесту користувачі зберегли інформацію про підозрілі випадки первинного імунодефіциту 42 (0,68%) осіб, із них 40 дітей.

Слід зазначити, що жінки активніше за чоловіків цікавилися тестом (пройшли тестування 90,8% жінок, 9,2% чоловіків, а дані підозрілих випадків зберегли 39 мам та 1 батько). Вік опитуваних: 1,6% — 21±3 роки, 52% —

30±5 років, 38% — 40±5 років, 6,6% — 50±5 років, 1,7% — 60±5 років. Переважна зацікавленість була до дітей віком до 10 років.

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

Клінічні маркери, які найчастіше обиралися користувачами тесту, наведено на рис. 4. Пневмонії та гнійні отити зустрічалися серед провідних критеріїв первинного імунодефіциту. Маркери кандидозу, стоматиту також обиралися часто.

Показник виявлення імунологічним онлайн-тестом підозрілих випадків вродженої імунної патології можна порівнювати з даними, наведеними іншими дослідниками з використанням комп'ютерного сортування, в роботі яких проаналізовано госпіталізації 187 093 пацієнтів нью-йоркської клініки та виявлено підозрілі випадки первинного імунодефіциту у 533 (0,28%) дітей і дорослих [5]. Серед 2 745 опитувань нашим онлайн-тестом виявлено 42 (0,68%) підозрілі випадки первинного імунодефіциту.

Станом на 2020 рік імунологічний онлайн-тест доступний для користування як лікарям, так і батькам пацієнтів, має зручний доступ через мережу Інтернет. Збережені дані дітей з підозрілими випадками вродженого імунодефіциту можна використати для пришвидшення звернення до дитячого імунолога.

Висновки

Імунологічний онлайн-тест показав значну зацікавленість, високий відсоток виявлення підозрілих випадків первинного імунодефіциту. Тест можна використовувати з пацієнтами, які приходять на прийом або госпіталізовані. Також у найближчій перспективі заплановано уточнити вікові коефіцієнти клінічних критеріїв тесту на основі аналізу українського реєстру пацієнтів із первинними імунодефіцитами. З виявленням нових нозологій імунодефіцитів онлайн-тест матиме постійне підґрунтя для доопрацювання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bootstrap CSS. (2020). Build fast, responsive sites with Bootstrap. URL: <https://getbootstrap.com>.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C et al. (2020). Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 40 (1): 66–81.
3. Chernyshova LI, Bondarenko AV, Kostiuhenko LV, Savvo OM, Volokha AP, Rabosh OV. (2015). Epidemiology of Primary Immunodeficiencies in Ukraine According to Patients' Registry. *Za red. Chernyshova LI, Zdorovie Rebionka.* 7: 16–23. [Чернишова ЛІ, Бондаренко АВ, Костюченко ЛВ, Савво ОМ, Волоха АП, Рабош ОВ. (2015). Епідеміологія первинних імунodefіцітів в Україні за даними реєстру пацієнтів. *За ред. Л.І. Чернишова. Здоровье ребенка.* 7: 16–23].
4. Chernyshova LI, Bondarenko AV, Volokha AP. (2015). Criteria for a Suspicious Case of Primary Immunodeficiency in Children (indications for Required Referral to Paediatric Immunologist). Informative letter on healthcare innovations: 226. [Чернишова ЛІ, Бондаренко АВ, Во-лоха АП. (2015). Критерії підозрілого випадку щодо первинного імунodefіціту у дітей (покази до обов'язкового направлення до дитячого імунолога). Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я: 226].
5. Cunningham-Rundles C. (2004). Identifying undiagnosed primary immunodeficiency diseases in minority subjects by using computer sorting of diagnosis codes. *Za red. Cunningham-Rundles C, Sidi P, Estrella L, Doucette J. J Allergy Clin Immunol.* 113: 747–755.
6. Edgar JD, Buckland M, Guzman D. (2014). The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) Registry: report of the first 4 years' activity 2008–2012. *Clin Exp Immunol.* 175: 68–78.
7. Google. (2020). Google Analytics. URL: <https://analytics.google.com>.
8. Modell V. (2011). Global study of primary immunodeficiency diseases (PI) — diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Modell V, Gee B, Lewis DB et al. Immunol Res.* 51: 61–70.
9. Modell V. (2016). Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Za red. Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Immunol Res.* 64: 736–753.
10. Modell V. (2018). Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Za red. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Immunol Res.* 66: 367.
11. Picard C. (2018). International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *Za red. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W. Journal of Clinical Immunology.* 38: 96–128.
12. Project RAPID. (2017). NGO «Ukrainian Association of Pediatric Immunology». [Проект РАПІД. Громадська організація «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології»]. URL: <https://www.vadi.org.ua/rapid>.
13. Rosen F, Eibl M, Roifman C. (1999). Primary Immunodeficiency Diseases Report of an IUIS Scientific Committee. *Clinical and Experimental Immunology. Clin Exp Immunol.* 118: 1–28.

Відомості про авторів:

Бегларян Степан Арутюнович — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +380 (44) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0001-6970-379X>.

Чернишова Людмила Іванівна — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +380 (44) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0002-9880-250X>.

Волоха Алла Петрівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +380 (44) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>.

Бондаренко Анастасія Валеріївна — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +380 (44) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0002-9737-2868>.

Степановський Юрій Степанович — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +380 (44) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0001-6339-5490>.

Гільфанова Анна Михайлівна — к.мед.н., асистентка каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +380 (44) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0002-2541-0327>.

Лапій Федір Іванович — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +380 (44) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0002-7293-3091>.

Кривець Людмила Іванівна — заст. гол. лікаря Чернігівської обласної дитячої лікарні. Адреса: м. Чернігів, вул. Пирогова, 16; тел. +380 (46) 27-747-97.

Стаття надійшла до редакції 18.08.2020 р., прийнята до друку 30.11.2020 р.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. City: Publisher: 256.

Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-address.