

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2023.01.02

Адреса для листування: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вулиця Пекарська 69_б, Львів, Україна, 79010**Е-пошта:** kyakymovych@gmail.com**Надійшла до редакції:** 05.03.2023**Прийнята до друку:** 17.03.2023**Опублікована:** 30.06.2023**ORCID IDs**

Анастасія Бондаренко:

<https://orcid.org/0000-0002-9737-2868>

Валентина Чоляк:

<https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Юрій Степановський:

<https://orcid.org/0000-0001-6339-5490>

Христина Ліщук-Якимович:

<https://orcid.org/0000-0001-7347-7238>

Анна Гільфанова:

<https://orcid.org/0000-0002-2541-0327>**Конфлікт інтересів:** автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.**Особистий внесок авторів:****Створення концепції:** Анастасія Бондаренко, Валентина Чоляк, Анна Гільфанова;**Написання:** Анастасія Бондаренко, Христина Ліщук-Якимович;**Редагування та затвердження остаточного варіанту:** Анастасія Бондаренко, Христина Ліщук-Якимович, Юрій Степановський.**Дозвіл комісії з питань біоетики:**

для даного дослідження не потрібне схвалення комісії з питань біоетики.

Фінансування: підготовка цього огляду не потребувала фінансування.

© Всі автори, 2023

**Зимова фахова школа з імунології
«Вроджені помилки імунітету»**Анастасія Бондаренко¹, Валентина Чоляк²,
Юрій Степановський¹, Христина Ліщук-Якимович²,
Анна Гільфанова¹¹Європейська медична школа
Міжнародного європейського університету, Київ, Україна
²Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Львів, Україна

У місті Ужгород на Закарпатті 15-17 грудня 2022 року за підтримки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Міжнародної міждисциплінарної асоціації медичних професіоналів, ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології» та Міжнародного європейського університету відбулася Зимова фахова школа з імунології «Вроджені помилки імунітету». Мета цієї школи – проаналізувати нові підходи до ранньої діагностики первинних/вроджених поламок імунної відповіді в контексті мультидисциплінарного підходу, а також обговорити стратегію терапевтичної тактики таких пацієнтів. Наукова подія відбувалася в форматі кейс-марафону і безпосереднього спілкування. На початку заходу відбувся круглий стіл за участю обласних експертів з дитячої та дорослої імунології з різних куточків України. Відзначено активацію співпраці з європейськими колегами, створення вітчизняного реєстру імунодефіцитних пацієнтів з порушенням синтезу антитіл. Понад 20 виступів клінічних імунологів/дитячих імунологів були представлені впродовж двох днів інтенсивної роботи. На школі були представлені результати діяльності компанії Biopharma-вітчизняного виробника імуноглобулінів в

розвитку вітчизняної імунології, діагностики пацієнтів із вродженими помилками імунітету і плани на майбутнє. Дискусії під час Зимової школи виявили потребу активного захисту від інфекцій осіб із вродженими порушеннями імунної системи – своєчасна систематична сезонна вакцинація, замісна імуноглобулінотерапія, профілактична антимікробна терапія та скоординована діяльність фахівців різних областей з надання імунологічної допомоги пацієнтам в умовах війни. На завершення Зимової школи «Вроджені помилки імунітету» організатори виразили впевненість, що більшість напрацювань і висвітлених протягом фахової зустрічі ідей буде успішно втілено у життя.

Ключові слова: фахова школа, первинні імунодефіцити.

Winter Specialized Immunology School, “Inborn Errors of Immunity”

Anastasiia Bondarenko¹, Valentyna Chopyak²,
Yuriy Stepanovskiy¹, Khrystyna Lishchuk-Yakymovych²,
Anna Hilfanova¹

¹*European Medical School of the International European University, Kyiv, Ukraine*

²*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

On December 15–17, 2022, the Winter Specialized Immunology School, “Inborn Errors of Immunity,” was held in Uzhgorod of Zakarpattia Region with the support of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, the International Interdisciplinary Association of Medical Professionals, the All-Ukrainian Association of Pediatric Immunology NGO, and the International European University. This school aims to analyze new approaches to the early diagnosis of primary/congenital disorders of the immune response in the context of the multidisciplinary approach, as well as to discuss the strategy of therapeutic tactics of such patients. The scientific event was held in the case marathon and direct communication formats. At the beginning of the event, a round table was held with the participation of regional experts in pediatric and adult immunology from different parts of Ukraine. More active cooperation with European colleagues and the creation of a national registry of immunodeficient patients with impaired antibody synthesis were noted. More than 20 speeches by clinical immunologists/pediatric immunologists were presented during two days of intensive work. During this school, results of Biopharma activities, a domestic producer of immunoglobulins, and plans for the future were presented in the field of domestic immunology development and diagnosis of patients with inborn errors of immunity. Discussions during the Winter School revealed the need to actively protect persons with congenital disorders of the immune system against infections by means of timely systematic seasonal vaccination, replacement immunoglobulin therapy, prophylactic antimicrobial therapy, and coordinated activities of specialists from various fields to provide immunological aid to patients in war conditions. At the end of the “Inborn Errors of Immunity” Winter School, organizers expressed confidence that most efforts and ideas highlighted during the professional meeting will be successfully implemented.

Keywords: Vocational school, primary immunodeficiency.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2023.01.02

For correspondence: Danylo Halytsky
Lviv National Medical University, Lviv,
Ukraine, 69_b Pekarska Str, Lviv,
Ukraine, 79010

E-mail: kyakymovych@gmail.com

Received: 05 Mar, 2023

Accepted: 17 Mar, 2023

Published: 30 June, 2023

ORCID IDs

Anastasiia Bondarenko:

<https://orcid.org/0000-0002-9737-2868>

Valentyna Chopyak:

<https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Yuriy Stepanovskiy:

<https://orcid.org/0000-0001-6339-5490>

Khrystyna Lishchuk-Yakymovych:

<https://orcid.org/0000-0001-7347-7238>

Anna Hilfanova:

<https://orcid.org/0000-0002-2541-0327>

Disclosures: The authors declared no conflict of interest.

Author contributions:

Conceptualization: Anastasiia Bondarenko, Valentyna Chopyak, Anna Hilfanova;

Written by: Anastasiia Bondarenko, Khrystyna Lishchuk-Yakymovych;

Editing and approval of the final version: Anastasiia Bondarenko, Khrystyna Lishchuk-Yakymovych, Yuriy Stepanovskiy.

Ethical approval: This study did not require ethical approval.

Funding: The preparation of this review did not require funding.



© All authors, 2023

15-17 грудня 2022 року в м. Ужгород на Закарпатті відбулася Зимова фахова школа з імунології «Вроджені помилки імунітету» в форматі кейс-марафону і безпосереднього спілкування.

Організатори заходу – Міжнародна міждисциплінарна асоціація медичних професіоналів, ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології», Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького та Міжнародний європейський університет в особах опініон-лідерів з діагностики і медичного супроводу первинних імунодефіцитів (вроджених помилок імунітету) – професори Анастасія Бондаренко та Валентина Чопяк, доценти Юрій Степановський та Христина Ліщук-Якимович.

Вроджені помилки імунітету характеризуються кількісними та/або якісними порушеннями в різних ланках імунної системи людини і у підсумку нездатністю організму протистояти агресії мікробів та/або розвивати автоімунні, автозапальні, алергічні, лімфопроліферативні та інші патологічні процеси. Пацієнти з різними дефектами імунної системи потребують високоспеціалізованої допомоги. Перебіг цих захворювань у пацієнтів з первинними імунодефіцитами (ПІД) може бути тяжким і супроводжуватися високою летальністю. Такі пацієнти потребують стаціонарного лікування з застосуванням різних видів протимікробної, імунозамісної, імуномодулюючої, імуносупресивної терапії та імунопрофілактики для регулювання порушених функцій імунної системи. Частою є необхідність в тривалих, інтенсивних і систематичних курсах лікування у стаціонарах. Пацієнтам з певними ПІД призначають засоби протимікробної профілактики, вакцинацію як один із важливих засобів захисту від інфекційних хвороб. З огляду на стрімкий розвиток імунології та молекулярно-генетичних методів дослідження кількість спектр нозологічних форм ПІД у світі постійно збільшується, і ми маємо бути готові до цих викликів.

На початку заходу відбувся круглий стіл за участю обласних експертів з дитячої та дорослої імунології з різних куточків України під головуванням експерта МОЗ України з імунології професора Валентини Чопяк

щодо поточних проблем, з якими стикається галузь клінічної імунології в умовах війни в Україні. Було обговорено основні перспективи використання директивних документів імунологічної служби в умовах війни, забезпечення замісною імунотерапією, саме імуноглобулінами, пацієнтів з ПІД. Відзначено активацію співпраці з європейськими колегами, створення вітчизняного реєстру імунодефіцитних пацієнтів з порушенням синтезу антитіл. Накреслено напрями подальшої діяльності імунологічної служби в період військового стану. Зроблено акцент на питання захисту від інфекцій осіб із вродженими порушеннями імунної системи – своєчасна систематична сезонна вакцинація, замісна імуноглобулінотерапія, профілактична антимікробна терапія та скоординована діяльність фахівців різних областей з надання імунологічної допомоги пацієнтам в умовах війни.

Професор Анастасія Бондаренко та доцент Христина Ліщук-Якимович презентували світові «новинки» діагностики, лікування та особливостей імунопрофілактики у пацієнтів з первинними імунодефіцитами: нова класифікація IUIS (International Union of Immunologic Societies) 2022 року, місце вроджених помилок імунітету в Міжнародній класифікації хвороб 11 перегляду, матеріали імунологічних конгресів IPIC, ESID, що відбулися протягом 2022 року. Описано понад 450 нозологічних форм ПІД, які різняться за характером порушення функцій імунної системи та ступенем імуносупресії, від яких залежить схильність до інфекцій, відповідь на імунізацію та ризики можливого розвитку ускладнень.

У школі були представлені результати діяльності компанії Biopharma-вітчизняного виробника імуноглобулінів в розвитку вітчизняної імунології, діагностики пацієнтів із вродженими помилками імунітету та плани на майбутнє. Ініційовані діагностичні проекти з ПІД, враховуючи підтримку молекулярно-генетичних обстежень, мають важливе значення в ранній діагностиці та забезпеченні високої якості життя пацієнтів, скринінгові програми тощо. Завод Biopharma – єдиний у Східній Європі фракціонатор плазми, і він розташований в Україні. Замісна терапія імуноглобулінами

On December 15–17, 2022, the Winter Specialized Immunology School, “Inborn Immunity Faults,” was held in Uzhgorod in Zakarpattia Region, in the format of the case marathon and face-to-face communication.

Event organizers were the International Interdisciplinary Association of Medical Professionals, the All-Ukrainian Association of Pediatric Immunology NGO, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, and the International European University represented by opinion leaders in the diagnosis and medical support of primary immunodeficiencies (inborn errors of immunity) – Professors Anastasiia Bondarenko and Valentyna Chopyak, Associate Professors Yuriy Stepanovskiy and Khrystyna Lishchuk-Yakymovych.

Inborn errors of immunity are characterized by quantitative and/or qualitative disorders in various parts of the human immune system resulting in the body’s inability to resist microbial aggression and/or the development of autoimmune, autoinflammatory, allergic, lymphoproliferative, and other pathological processes. Patients with various immune system defects require highly specialized care. The course of these diseases in patients with primary immunodeficiency (PID) can be severe and accompanied by high mortality. Such patients require inpatient treatment using various types of antimicrobial, immunosupportive, immunomodulatory, immunosuppressive therapy, and immunoprophylaxis to regulate the impaired functions of the immune system. The need for long, intensive, and systematic hospital treatment is frequent. Patients with certain PIDs are prescribed antimicrobial prophylaxis and vaccination as one of the important means of protection against infectious diseases. With the rapid development of immunology and molecular genetic research methods, the spectrum of nosological PID forms in the world is growing continuously, and we must be ready for these challenges.

At the beginning of the event, a round table was held with the participation of regional experts in pediatric and adult immunology from various parts of Ukraine, chaired by Professor Valentyna Chopyak, an immunology expert of the Ministry of Health of Ukraine, regarding the current problems faced in the field of

clinical immunology in the conditions of war in Ukraine. The main prospects for using directive documents of the immunological service in the conditions of war and the provision of replacement immunotherapy, namely immunoglobulins, for patients with PID were discussed. More active cooperation with European colleagues and the creation of a national registry of immunodeficient patients with impaired antibody synthesis were noted. The areas of further activities of the immunological service during martial law were outlined. The focus was placed on protecting persons with congenital immune system disorders against infections by means of timely systematic seasonal vaccination, replacement immunoglobulin therapy, prophylactic antimicrobial therapy, and coordinated activities of specialists from various fields to provide immunological aid to patients in war conditions.

Professor Anastasiia Bondarenko and Associate Professor Khrystyna Lishchuk-Yakymovych presented to the world “novelties” of diagnosis, treatment, and peculiarities of immunoprophylaxis in patients with primary immunodeficiencies: the new 2022 IUIS (International Union of Immunologic Societies) classification, the place of inborn errors of immunity in the International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11), materials of IPIC and ESID immunological congresses held in 2022. To date, more than 450 nosological forms of PID have been described differing by the nature of immune system dysfunction and the degree of immunosuppression, which predetermines the susceptibility to infections, response to immunization, and risks of possible complications.

During the school, results of Biopharma activities, a domestic producer of immunoglobulins, and plans for the future were presented in the field of domestic immunology development and diagnosis of patients with inborn errors of immunity. Initiated diagnostic projects with PID, including support for molecular genetic examinations, bear great significance in early diagnosis and ensuring high quality of life for patients, screening programs, etc. The Biopharma plant is the only plasma fractionator in Eastern Europe. What is more, it is located in Ukraine. Immunoglobulin replacement therapy is one of the leading therapeutic agents

– один із провідних терапевтичних засобів при вроджених помилках імунітету, тому наявність і підтримка вітчизняного виробника є важливою в безперервному забезпеченні терапії.

Ключову роль у постановці точного діагнозу і подальшій долі пацієнтів із вродженими помилками імунітету відіграє лабораторна діагностика і правильна інтерпретація результатів імунологічного дослідження. На майстер-класі «Інтерпретація імунологічних досліджень» обговорили складні питання диференційної діагностики між первинними і вторинними імунодефіцитами на тлі перебігу тяжких захворювань нирок, кишківника та онкологічних захворювань і/або імуносупресивної терапії. Аналіз показників імунологічного обстеження в зіставленні з клінічною картиною, даними анамнезу та отриманого лікування, допоможе уникнути помилкового трактування. Під час майстер-класу лікарі-імунологи мали змогу поспілкуватись із спеціалісткою, яка безпосередньо задіяна у процес здійснення імунологічних досліджень, і зрозуміти тонкощі оцінки показників імунограми на проточному цитофлюориметрі. Саме тандем клініциста і кваліфікованого фахівця лабо-

раторної діагностики є успішним шляхом до складного діагнозу первинного імунодефіциту, що допоможе визначити правильне лікування і забезпечити достойну якість життя пацієнтів.

Відбір учасників відбувався на конкурсній основі щодо найцікавіших клінічних випадків ПІД. Найбільш цікаві і проблемні випадки були включені в програму заходу. Вибраний формат кейс-марафону передбачав доповіді учасників й активне обговорення їх з аудиторією, формулювання висновків, алгоритмів обстеження і лікування у групах, що дало змогу всім учасникам бути активно залученими у процес. За участю модераторів (професор Валентина Чопяк, професор Анастасія Бондаренко, доцент Христина Ліщук-Якимович та доцент Юрій Степановський) в процесі обговорення клінічних випадків з одночасним навчанням і відпрацюванням лікарями-імунологами сучасних алгоритмів діагностики та лікування первинних імунодефіцитів – вроджених помилок імунітету з використанням Стандартів діагностики і лікування первинних імунодефіцитів, що були попередньо затверджені МОЗ України (Наказ № 2952 від 31.12.2021 року).



Рисунок 1. Учасники зимової фахової школи з імунології «Вроджені помилки імунітету»

for inborn errors of immunity. Therefore, the presence and support of a domestic manufacturer are significant in continuous therapy.

Laboratory diagnostics and the correct interpretation of immunological research results play a crucial role in making an accurate diagnosis and the future fate of patients with inborn errors of immunity. During the master class "Interpretation of Immunological Studies," complex issues of differential diagnosis between primary and secondary immunodeficiencies against the background of severe kidney, intestinal and oncological diseases and/or immunosuppressive therapy were discussed. Analysis of the indicators of the immunological examination compared to the clinical picture, data from the anamnesis, and treatment received will help avoid erroneous interpretations. During the master class, immunologists had the opportunity to talk with a specialist who is directly involved in conducting immunological research and understands the intricacies of evaluating immunogram indicators on a flow cytofluorometer. The tandem of a clinician and a qualified laboratory diagnostics specialist creates a successful path to a complex diagnosis of primary immunodeficiency,

allowing for determining the correct treatment and ensuring a decent quality of life for patients.

Participants were selected competitively based on the most interesting clinical cases of PID. The most interesting and problematic cases were included in the event program. The chosen format of the case marathon involved presentations by participants and their active discussion with the audience, shaping conclusions, examination, and treatment algorithms in groups, which allowed all participants to be actively engaged in the process. Moderators (Professor Valentyna Chopyak, Professor Anastasiia Bondarenko, Associate Professor Khrystyna Lishchuk-Yakymovych, and Associate Professor Yuriy Stepanovskiy) participated in discussing clinical cases with simultaneous training and practice for immunologists in the field of modern algorithms for the diagnosis and treatment of primary immunodeficiencies – inborn errors of immunity using Standards for the Diagnosis and Treatment of Primary Immunodeficiencies, which were previously approved by the Ministry of Health of Ukraine (Order No. 2952 dated December 31, 2021).



Figure 1. Participants of the Winter Specialized Immunology School, "Inborn Errors of Immunity"

У процесі представлення клінічних випадків були обговорені проблемні питання. Особливо цікавими були: різноманітні клінічні маніфестації загального варіабельного імунodefіциту (інфекційні, аутоімунні, онкологічні, гематологічні), диференційна діагностика між первинним і вторинним імунodefіцитом антитілоутворення, довгий шлях до діагнозу при синдромі гіпергаммаглобулінемії Е. Важливою для практики є співпраця з суміжними спеціалістами, зокрема, з гематологами, ревматологами та пульмонологами через різноманітні маніфестації первинних імунodefіцитів, зокрема, лімфоми, ювенільні ідіопатичні артрити, фіброз легень тощо. Достатньо нова група вроджених помилок імунітету – автозапальні синдроми – нерідко представляють значні діагностичні виклики (синдром гіпергаммаглобулінемії D, синдром Шніцлера, сімейна середземноморська лихоманка, синдром активації макрофагів). Проблемними є інтерпретації результатів молекулярно-генетичного обстеження при варіантах невизначеної значущості і/або неповної пенетрантності, менеджмент інфекційного синдрому при хронічній гранульоматоз-

ній хворобі, перебіг і наслідки COVID-19 у пацієнтів із вродженими помилками імунітету, своєчасна пренатальна діагностика і менеджмент тяжкого комбінованого імунodefіциту, вибір тактики ведення пацієнтів із діагнозами, що потенційно потребують трансплантації кісткового мозку.

Протягом діяльності школи лікарі-імунологи детально відпрацьовували:

- формулювання діагнозу первинного імунodefіциту згідно з сучасними класифікаціями (МКХ-10, IUIS 2022, МКХ-11);
- попереджувальні ознаки – критерії первинного імунodefіциту для лікарів різних спеціальностей, адже клінічна картина ПІД може бути різною;
- інтерпретацію результатів генетичного обстеження;
- принципи призначення замісної терапії імуноглобулінами (режим, тривалість, моніторинг ефективності);
- підбір таргетної терапії;
- рекомендації до трансплантації кісткового мозку при первинних імунodefіцитах;
- маршрут пацієнта до трансплантації кісткового мозку.



Рисунок 2. Перший день роботи фахової школи

During the presentation of clinical cases, problems were discussed. The following were particularly interesting: various clinical manifestations of general variable immunodeficiency (infectious, autoimmune, oncological, hematological), the differential diagnosis between primary and secondary immunodeficiency of antibody formation, a long path to the diagnosis in hypergammaglobulinemia syndrome E. Collaboration with related specialists, particularly hematologists, rheumatologists, and pulmonologists, is essential for practice due to various manifestations of primary immunodeficiencies, including lymphomas, juvenile idiopathic arthritis, pulmonary fibrosis, etc. Autoinflammatory syndromes constitute a relatively new group of inborn errors of immunity, often presenting significant diagnostic challenges (hypergammaglobulinemia D syndrome, Schnitzler syndrome, familial Mediterranean fever, macrophage activation syndrome). Current problems include interpretations of molecular genetic examination results for variants of uncertain significance and/or incomplete penetrance, management of the infectious syndrome in chronic granulomatous disease,

the course and consequences of COVID-19 in patients with inborn errors of immunity, timely prenatal diagnosis and management of severe combined immunodeficiency, and the selection of the tactics for managing patients with diagnoses potentially requiring bone marrow transplantation.

During school, immunologists practiced the following in detail:

- the wording of the diagnosis of primary immunodeficiency according to modern classifications (ICD-10, IUIS 2022, ICD-11);
- warning signs – criteria of a primary immunodeficiency for doctors of various specialties because the clinical picture of PID can be diverse;
- interpretation of genetic examination results;
- principles for prescribing replacement therapy with immunoglobulins (regime, duration, monitoring of efficiency);
- selecting target therapy;
- recommendations for bone marrow transplantation in primary immunodeficiencies;
- the patient's route to bone marrow transplantation.



Figure 2. The first day of the Specialized School



Рисунок 3. Другий день роботи фахової школи з імунології

Зимова фахова школа з імунології «Вроджені помилки імунітету» стала ковтком живого спілкування у порівняно безпечному куточку України – Закарпатті. Блискучі клінічні випадки, що зробили цей захід, невимусшене спілкування і перебування на одній хвилині у форматі великого спільного консиліуму

дало змогу повністю зануритися в професійну атмосферу. Мали змогу згуртуватися дорослі та дитячі фахівці з імунології, обмінятися досвідом, розширити науково-практичні знання, удосконалити практичну роботу в забезпеченні імунологічної допомоги пацієнтам з ПІД особливо в час війни.



Figure 3. The second day of the Specialized Immunology School

The Winter Specialized Immunology School, "Inborn Errors of Immunity," has become a sip of live communication in a relatively safe part of Ukraine – Zakarpattia Region. Brilliant clinical cases that this event composed of, relaxed communication, and being on the same wavelength as part of a large joint conference

enabled full immersion in the professional atmosphere. It brought together adult and pediatric immunology specialists in their exchange of experience, expansion of scientific and practical knowledge, and improvement of practical work in providing immunological assistance to patients with PID, especially in times of war.