

МАЛІ ІМУНОДЕФІЦИТНІ ХВОРОБИ: ВИЗНАЧЕННЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ

МАЛЬЦЕВ Д.В.

Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця

Імунодефіцитною називається хвороба, в основі якої лежить дефіцит або дефект певного чинника або чинників імунної системи людини (Карл Дресслер). Термін імунодефіцит позначає виключно лабораторний (молекулярний/клітинний) субстрат імунодефіцитної хвороби. Остання є ширшим поняттям, однак невід'ємним від імунодефіциту, що включає всі клінічні атрибути: етіологію, патогенез, епідеміологію, клінічні прояви, ускладнення, діагностику, диференційний діагноз, прогноз, лікування і профілактику. Під імунною недостатністю слід розуміти функціональну характеристику імунної системи при імунодефіцитній хворобі, подібно до того, як термін дихальна недостатність застосовується в пульмонології, а недостатність кровообігу – в кардіології.

За походженням імунодефіцитні хвороби можна розділити на фенотипові (вторинні), при яких немає причинних порушень у геномі, і генотипові (первинні), які зумовлені успадкованими або набутими генетичними аномаліями. Якщо розглядати це питання детальніше, то можна виділити спадкові (генетично детерміновані імунодефіцити, обумовлені мутаціями/поліморфізмами генів в статевих клітинах), природжені (генетичні та фенотипові імунодефіцити, набуті антенатально) і власне набуті (набуті постнатально порушення, фенотипові – наприклад вторинна імуносупресія внаслідок застосування цитостатику, або генетичні імунодефіцити – наприклад, внаслідок переносу мутації від донора реципієнту при трансплантації алогенного кісткового мозку, як це продемонстровано щодо ізольованого дефіциту субкласів IgG, дефіциту IgA, циклічної нейтропенії, середземноморської періодичної лихоманки) [46].

Генетично детерміновані імунодефіцити можуть бути самостійними хворобами або ж синдромами інших генетичних захворювань, як, наприклад, дефіцит IgA при синдромі Дауна або дефіцит IgG2 при серповидно-клітинній анемії [90]. Такі випадки не слід плутати з поєднаннями двох незалежних генетичних захворювань. Зазначені комбінації можуть бути випадковими або ж результатом зчепленого успадкування генів. Генетично детерміновані захворювання імунної системи можуть проявлятися виключно симптомами імунної недостатності, як загальний варіабельний імунодефіцит або деякі фор-

ми важкого комбінованого імунодефіциту, або ж мати певні додаткові симптоми, наприклад, мозочкову атаксію і телеангіектазії при синдромі Луї-Барр або геморагічні прояви, зумовлені тромбоцитопатією, при синдромі Віскотта-Олдрича [108].

Виділяють великі, або класичні, малі, або мінорні, і селективні, або вибіркові, первинні імунодефіцити. Під селективним імунодефіцитом сьогодні розуміють випадки вибіркового зниження резистентності тільки до одного мікроорганізму. Прикладом є первинний автосомно-домінантний або автосомно-рецесивний дефіцит Toll-like рецептору 3 типу, при якому розвивається виключно скроневий частковий некротично-геморагічний енцефаліт, викликаний вірусом простого герпесу 1 типу, зі збереженням резистентності до інших мікроорганізмів [70]. Історично склалося, що під вибірковим імунодефіцитом раніше розуміли хвороби, при яких відзначається дефіцит тільки одного імунного чинника. Ми вважаємо раціональним для виключення плутанини з селективними імунодефіцитами до одного збудника позначати імунодефіцити, зумовлені нестачею одного імунного чинника, як ізольовані імунодефіцити.

Видатний радянський імунолог Вельтищев Ю. в 1988 році запропонував термін малий імунодефіцит, яким позначив компенсовані імунні дисфункції у людей [137]. З останнім твердженням сьогодні категорично не можна погодитися, оскільки завдяки накопиченим дотепер спостереженням стало зрозумілим, що такі імунодефіцити можуть зазнавати спонтанної або індукованої декомпенсації з розвитком клінічних симптомів різної тяжкості, часом – навіть загрозливих життю. Тому вже в 1996 році Стефані Д., Вельтищев Ю. у відомій монографії, присвяченій імунодіагностиці, розділили поняття малих та компенсованих імунодефіцитів [1]. В англомовній літературі зазвичай використовується термін мінорний імунодефіцит (minor immunodeficiency). Так, Litzman J. зі спів. в 1995 році застосували термін мінорний імунодефіцит для позначення дефіцитів субпопуляцій Т-лімфоцитів, IgA, IgM та компонентів комплементу C3 і C4 у дослідженні, в якому вивчалася імуномодулююча активність левамізолу [75]. Ојуашо А. зі спів. у 1997 році позначили терміном мінорний імунодефіцит дефіцити субкласів імуноглобулінів IgG2 та IgG4 та

класу IgA, які зустрічалися щонайменше у половини випадків серед дітей з хронічним неінфекційним колітом [94]. Latcham F. зі спів. у дослідженні 2003 року застосували термін мінорний імунodefіцит для позначення дефіцитів субкласів IgG2 та IgG4, IgA, молекули CD8 та природних кілерів у дітей, що страждали на полівалентну алергію на харчові продукти [68]. Роком пізніше Gomes L., Dias J.A. також використали термін мінорний імунodefіцит для позначення аналогічних імунних розладів у дітей з харчовою алергією [43]. Тим не менше, van Kessel D.A. зі спів. застосували термін малий імунodefіцит (mild immunodeficiency) для позначення клінічно маніфестних форм ізольованого дефіциту IgG1 у людей [126]. Відповідно до цього, Samileh N. зі спів. також використали термін малий імунodefіцит при діагностиці дефіциту молекул CD4, CD3, CD19 та дефіциту природних кілерів у пацієнтів з побічними реакціями після введення БЦЖ [113].

Розподіл на малі і великі імунodefіцити досить умовний. Відомі випадки легких форм класичних імунodefіцитних хвороб, при яких відзначається малосимптомний перебіг імунodefіциту, тоді як при малих імунних дисфункціях описані важкі, фульмінантні клінічні прояви, що призводили до смерті пацієнта. Хоча між малими і великими імунodefіцитами більше спільного, ніж відмінного, все ж таки виділення окремої групи мінорних імунних дисфункцій важливе з огляду на принципові особливості таких хвороб, незнання або нерозуміння яких може перешкоджати їх активному виявленню і лікуванню. Згідно з класичними поглядами постулюється, що первинні імунodefіцити – рідкісні хвороби, які проявляються з народження або, принаймні, з раннього дитячого віку, супроводжуються важкими, потенційно летальними інфекціями і зумовлюють смерть пацієнта у разі відсутності адекватних терапевтичних втручань, здебільшого – пересадки кісткового мозку або генної терапії [108]. Тим не менше, малі імунodefіцити часто зустрічаються у популяції, причому такими хворобами наразі уражено щонайменше 20% представників популяції, можуть мати асимптомний перебіг протягом певних періодів онтогенезу, дебютувати клінічно в будь-якому віці, навіть у похилих пацієнтів, характеризуються гетерогенністю проявів, варіабельністю клінічного перебігу і непередбачуваністю прогнозу [91]. Такі імунodefіцити у багатьох пацієнтів не викликають інфекційних проявів, а маніфестують лише у вигляді алергії, аутоімунітету або синдрому пухлинного росту. Більшість пацієнтів з малими імунodefіцитами не потребують проведення потенційно небезпечних радикальних терапевтичних втручань і можуть бути принаймні частково компенсовані за рахунок імуно-

модуючої або замісної імунотерапії, необхідність в яких здебільшого епізодична, а не пожиттєва [33].

Необхідно розробити чіткі критерії диференційної діагностики великих і малих імунних дисфункцій. Відомо, що здебільшого великі імунodefіцити зумовлені нестачею кількох імунних чинників, наприклад, при хворобі Брутона знижена концентрація всіх класів імунoglobulinів, а малі імунні дисфункції характеризуються дефіцитом якогось одного чиннику – клітини або білку. Однак відомі варіанти малих імунodefіцитів при зниженні вмісту одразу кількох компонентів імунітету, наприклад кількох субкласів IgG, здебільшого – IgG2/IgG4. Тому механістичний підхід не завжди є кращим вибором при пошуці критеріїв розрізнення різних форм імунodefіцитів. Найкраще, на наш погляд, використовувати функціональний підхід – за клінічною значущістю імунного розладу. Малими імунodefіцитами слід вважати, передовсім, ті імунodefіцитні хвороби, які у багатьох пацієнтів можуть мати асимптомний/малосимптомний перебіг. Зрідка і класичні імунodefіцити також не супроводжуються важкими клінічними проявами. Наприклад, хронічна гранулематозна хвороба, так само як і синдром Чеддіака-Хігасі, може мати малосимптомний перебіг в 10% випадків [125]. Тому ми пропонуємо використовувати критерій дворазового перевищення зазначеного рівня для коректного розрізнення малих і великих імунodefіцитів людини. Якщо імунodefіцит принаймні в 20% випадків має асимптомний перебіг, вважаємо за доцільне оцінювати якого як малу імунну дисфункцію. Слід проводити широке обговорення питання класифікаційної межі між різними формами імунodefіциту для вироблення загальноприйнятого підходу до діагностики.

Класифікація малих імунodefіцитних хвороб. Першу і дотепер останню класифікацію малих імунodefіцитів запропонував Вельтищев Ю. у 1988 році. Наразі така класифікація є застарілою і потребує значної переробки.

Малі імунodefіцити (за Вельтищевим Ю., 1988):

- транзиторна гіпоімунoglobulinемія немовлят;
- загальна варіабельна гіпогаммаglobulinемія (пізні форми);
- гіпер-IgM-, гіпер-IgD-синдроми, дисімунoglobulinемія;
- гіпогаммаglobulinемія з недостатністю гормону росту;
- селективний дефіцит субкласів IgG2-IgG4;
- селективний дефіцит IgA, IgE;
- дефіцит легких каппа-ланцюгів імунoglobulinів;
- дисбаланс регуляторних субпопуляцій

- Т-лімфоцитів CD4-CD8;
- відсутність епітопу CD4;
- ізольований дефіцит окремих компонентів системи комплементу C1q, C1r, C3, C4a, C4b;
- дефекти альтернативного шляху активації системи комплементу (недостатність C3C4b-інактиватора);
- дефіцит інтерферону;
- недостатність функцій природних кілерів;
- недостатність аденозиндезамінази (пізні форми);
- дефіцит мієлопероксидази фагоцитів;
- недостатність опсонізації мікробів;
- дефіцит цинку [127].

Наразі встановлено, що загальний варіабельний імунodefіцит, гіпогаммаглобулінемія з дефіцитом гормону росту і гіпер-IgM-синдром слід розглядати як великі імунodefіцити, оскільки ці імунні дисфункції призводять до важких клінічних наслідків майже у всіх пацієнтів. Гіпер-IgD-синдром відноситься до сімейних періодичних лихоманок і характеризується надто високою пенетрантністю патологічного гену, щоб вважатися малим імунodefіцитом. Поняття “дисбаланс регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів CD4-CD8” надто розмите і наразі не підтримується дослідниками у якості позначення імунodefіцитної хвороби. Також є неточним термін недостатність опсонізації мікробів. Сьогодні такі розлади значною мірою уточнені, що призвело до виділення окремих, добре генетично охарактеризованих форм імунних дисфункцій, наприклад, дефіциту маннозозв’язуючого білку. Узагальнивши накопичені дотепер дані і враховуючи досвід попередньої класифікації, ми пропонуємо таку систематизацію малих імунodefіцитних хвороб людини.

КЛАСИФІКАЦІЯ ВІДОМИХ МАЛИХ ІМУНОДЕФІЦИТНИХ ХВОРОБ

I. **Порушення клітинної ланки природженого імунітету:**

A. Кількісні:

- а. порушення з боку нейтрофілів:
 - сімейна доброякісна нейтропенія;
 - хронічний дитячий агранулоцитоз;
 - циклічна нейтропенія
- б. порушення з боку лімфоцитів:
 - дефіцит природних кілерів;
 - дефіцит природних кілерних Т-лімфоцитів;
 - дефіцит молекули CD16

Б. Якісні:

- дефіцит мієлопероксидази фагоцитів;
- дефіцит еозинофільної пероксидази;
- дефіцит молекули CD64

II. **Порушення гуморальної ланки природженого імунітету:**

- дефіцит білків системи комплементу, насамперед, дефіцит C2 і термінальних компонентів C6-C9;
- дефіцит маннозозв’язуючого протеїну (лектину);
- дефіцит серинової протеази 2 типу, асоційованої з маннозозв’язуючим протеїном;
- дефіцит тафтсину

III. **Дефіцит клітинної ланки адаптивного імунітету:**

- ідіопатична CD4+ Т-клітинна лімфопенія;
- дефіцит молекули CD8

IV. **Дефіцит гуморальної ланки адаптивного імунітету:**

- транзиторна гіпоімунглобулінемія немовлят;
- некласифікована гіпоімунглобулінемія;
- дефіцит IgM;
- дефіцит субкласів IgG;
- дефіцит IgA;
- дефіцит секреторного IgA;
- дефіцит IgE;
- дефіцит IgD;
- дефіцит специфічних антитіл;
- інші дисімунглобулінемії (поєднані і комбіновані дефіцити імунглобулінів)

Етіологія. Малі імунodefіцитні хвороби – генетична патологія, при якій унеможливлена адекватна продукція певного імунного чинника. Більшість виділених нозологій насправді є синдромами, які об’єднують кілька генетично різних хвороб зі спільним фенотипом.

Хромосомні аберації є важливою причиною малих імунних дисфункцій у людей. Можуть відзначатися як кількісні, так і якісні порушення каріотипу. Відомі випадки різних моно- і трисомій, а також кільцеві форми хромосом у пацієнтів з малими імунними дисфункціями. Так, Celmeli F. зі спів. нещодавно продемонстрували, що ізольований дефіцит IgM може бути проявом синдрому кільцевої 18-ї хромосоми [16]. В основі імунodefіциту можуть лежати транслокації, інверсії, субституції, делеції, дуплікації. Зокрема, делеції в зоні генів константних ділянок важких ланцюгів імунглобулінів вважаються класичною причиною ізольованих дефіцитів класів/субкласів антитіл у людей.

Умовно можна виділити 2 клінічні ситуації: мала імунна дисфункція як прояв хромосомної хвороби з ширшим фенотипом, наприклад, дефіцит IgA у пацієнтів з синдромами Тернера і Дауна, та мала імунна дисфункція як єдиний прояв хромосомної аберації. Останній варіант здебільшого формується у разі якісних порушень невеликих фрагментів хромосом, хоча відомі малі імунні дисфункції як єдиний прояв мозаїчних форм важких хромосомних аберацій з

виразними кількісними порушеннями каріотипу [116].

Мутації структурних генів, що кодують імунні чинники, є іншою причиною малих імунодефіцитних хвороб у людей. Так, мутація G90S гену CD8A є причиною розвитку ізольованого дефіциту молекули CD8, як показали de la Calle-Martin O. зі спів. [21]. В такому разі відзначається менделівський патерн спадкування, здебільшого – автосомно-рецесивний, і рідше – автосомно-домінантний. З огляду на генетичну гетерогенність синдромів, в одних сім'ях дана імунна дисфункція може передаватися рецесивно, тоді як в інших – домінують. Так, при сімейній доброякісній нейтропенії описані як автосомно-рецесивні, так і автосомно-домінантні форми хвороби [14]. Здебільшого відзначаються міссенс-мутації, пов'язані з замінами нуклеотидів. Можуть мати місце етнічні відмінності у природі мутацій, що призводять до розвитку спільного фенотипу. Так, дефіцит мієлопероксидази фагоцитів в країнах Західної Європи і США зумовлений здебільшого мутацією R569W [91], тоді як в Японії – мутацією R499C [93] гену мієлопероксидази.

В таких випадках здебільшого формуються переважно кількісні або комбіновані (кількісні й якісні) форми імунодефіциту і відзначається незначна спонтанна флуктуація рівня імунологічного показника. У разі домінують спадкування у гомозигот, як правило, формується тотальний імунодефіцит, тоді як у гетерозигот – парціальний. При рецесивному патерні гомозиготи формують тотальний або парціальний імунодефіцит залежно від природи мутації, тоді як у гетерозигот зазвичай формується лише функціональний розлад, при якому відзначається формально нормальний рівень імунного чинника, однак знижений резерв адаптаційних можливостей. Зокрема, Chevailler A. зі спів. доповіли про розвиток гострого лімфобластного лейкозу у пацієнта з сімейним парціальним дефіцитом IgA. У сестри також відзначався парціальний дефіцит IgA, однак в матері була нормальна концентрація IgA у сироватці крові, однак аномально знижений синтез IgA плазматичними клітинами при стимуляції *in vitro* [17]. Відомі також випадки, коли малі імунодефіцитні хвороби відзначалися у складних генетозигот – осіб, що мали різні мутації в материнському і батьківському алелі. Зокрема, про такі форми первинного дефіциту мієлопероксидази фагоцитів повідомили Romano M. зі спів. [109].

Форми малих імунодефіцитів, зумовлені менделівськими мутаціями, найбільше схожі на класичні імунні дисфункції зі стійким глибоким дефіцитом імунного чинника, позитивним сімейним анамнезом і типовою клінічною картиною хвороби.

Поліморфізми структурних генів і промотору є іншою причиною малих імунодефіцитів людини. В такому разі необхідне накопичення кількох несприятливих поліморфізмів у одного пацієнта для формування клінічно значущого імунного розладу, тоді як у здорових носіїв відзначаються поодинокі поліморфізми, яких недостатньо для клінічної маніфестації. В цьому контексті можна виділити принаймні дві різні ситуації: комбінація поліморфізмів тільки структурних генів, як це відзначається в деяких випадках дефіциту класів/субкласів імуноглобулінів, і комбінація поліморфізмів промотору і структурних генів у одного пацієнта, що відзначається при дефіциті маннозозв'язуючого білка. В такому разі часто формуються парціальні форми імунодефіциту зі значною флуктуацією рівня імунологічного показника, що може імітувати вторинний імунодефіцит. Так, Bottaro A. зі спів. ідентифікували поліморфізми у регіонах IGHG, G2, PG2, PG4 і SG4 структурних генів IgG4 у 39 пацієнтів з верифікованим ізольованим дефіцитом цього субкласу IgG за відсутності ознак мутацій генів і делецій хромосом [12].

Крім того, в основі малого імунодефіциту може лежати генетично детермінований імунорегуляторний розлад при інтактній структурі кодуємого білка гену. Класичний приклад – мутації, що зумовлюють порушення процесів переключення ізотипів антитіл під час імунної відповіді. Такі пацієнти принципово здатні продукувати неушкоджений протеїн в достатній кількості, оскільки містять нормальні структурні гени, однак не отримують належних активаційних сигналів для рекомбінаційних процесів або транскрипції. Зокрема, Giambra V. зі спів. у контрольованому дослідженні за участю 88 імунокомпromетованих пацієнтів та 101 здорової особи встановили, що алель *1 гена-посилювача HS1.2 асоційована з дефіцитом IgA та IgM у людей [40]. В такому разі можуть формуватися як перманентні, так і транзиторні форми первинних імунодефіцитів, при яких дефіцит імунного чинника формується тільки протягом певних періодів онтогенезу і зазнає спонтанної або індукованої медикаментозно компенсації в інші роки життя. Нерідко відзначається широкий діапазон флуктуації півня імунологічного показника, а подібність до вторинного імунодефіциту є найбільшою.

Можна виділити 3 характерних феномена імунодефіцитних хвороб, обумовлених імунорегуляторними розладами:

1. формування різного фенотипу у різних пацієнтів з однієї і тією самою мутацією в певному гені (так, мутації гена TAC1 можуть призводити до розвитку як фенотипу ізольованого дефіциту IgA, так і вибіркового дефіциту субкласів IgG або

загального варіабельного імунодефіциту у різних пацієнтів, навіть – членів однієї родини) [103];

2. розширення або, навпаки, звуження лабораторного фенотипу імунодефіцитної хвороби протягом онтогенезу (описані як випадки субкомпенсації загального варіабельного імунодефіциту до ізольованого дефіциту IgA [54], так і декомпенсації вибіркового дефіциту IgA до фенотипу загального варіабельного імунодефіциту з формуванням гіпоімунглобулінемії [76]).
3. трансформація одного лабораторного фенотипу в інший, відмінний від попереднього у одного пацієнта (відомі випадки перетворення дефіциту одного субкласу IgG в дефіцит іншого з відозміною клінічної картини і повною спонтанною нормалізацією попереднього імунного порушення [66]).

Деякі генетичні порушення впливають на формування окремих синдромів при малих імунних дисфункціях, не визначаючи при цьому розвиток самого імунодефіциту. Так, Ferreira R.C. зі спів. у контрольованому дослідженні за участю 430 уражених пацієнтів і 1090 здорових осіб показали тісну асоціацію rs6498142C>G CLEC16A ($p = 1,8 \times 10^{-7}$) та rs1990760G>A IFIH1 ($p = 7,3 \times 10^{-10}$) і розвитку автоімунних ускладнень, здебільшого – системного червоного вовчака та цукрового діабету I типу, у пацієнтів з вибірковою дефіцитом IgA [29]. Слід враховувати, що деякі генетичні порушення парадоксально чинять захисний вплив щодо розвитку малих імунодефіцитів та пов'язаних з цим ускладнень. Так, Freiburger T. зі спів. показали протективний ефект феномену відсутності аспарагінової кислоти у позиції 57 DQ бета-ланцюга щодо ізольованого дефіциту IgA [39]. В той самий час, De la Concha E.G. зі спів. продемонстрували негативну (протективну) асоціацію алелю TNFa10 та ізольованого дефіциту IgA у людей [22].

Також слід враховувати, що малі імунодефіцитні хвороби асоційовані з певними локусами гістосумісності, що принаймні частково можна пояснити подібні асоціації, виявлені у алергічних і автоімунних синдромів, які часто є складовими клінічного фенотипу імунодефіциту. Так, Ferreira R.C. зі спів. у популяційному дослідженні за участю 772 пацієнтів з дефіцитом IgA та 1976 здорових осіб загальної популяції встановили асоціацію цього імунодефіциту з HLA-DQB1*02 ($p=7,69 \cdot 10^{-57}$; OR=2,80), HLA-B*0801-DRB1*0301-DQB1*02, -DRB1*0701-

DQB1*02, DRB1*0102 ($p=5,86 \cdot 10^{-17}$); OR=4,28) та DRB1*1501 ($p=2,24 \cdot 10^{-35}$); OR=0,13) [30].

Епідеміологія. Малі імунодефіцитні хвороби є досить поширеними в людській популяції. Незважаючи на деякі виключення, можна визначити закономірність: чим менша імунна недостатність лежить в основі імунодефіциту, тим більшою є поширеність цієї імунної дисфункції серед людей, що пов'язано з обмеженням дії природного добору. Не виключено, що з цієї ж причини покращення якості життя сучасної людини і поліпшення надання медичної допомоги парадоксально сприяють накопиченню малих імунодефіцитних хвороб в людській популяції. Наприклад, ізольований дефіцит IgD згідно з сучасними даними не зумовлює розвиток інфекційного синдрому і зрідка є причиною деяких автоімунних та імунозапальних розладів у людей, включаючи автоімунний гепатит і системний червоний вовчак [74]. Поширеність цього імунодефіциту дуже висока – на рівні 6-8% представників популяції [34]. Саме в безсимптомності перебігу вбачають причину обмеження дії природного добору і феномену накопичення цього імунодефіциту серед людей.

Тим не менше, існують чинники, що втручаються в розподіл імунодефіцитної хвороби в популяції. Йдеться про ефекти засновника і селективної переваги.

Ефект засновника реалізується в обмежених, закритих популяціях, де вперше з'явилася мутація, яка лежить в основі імунодефіцитної хвороби. Цей ефект може сприяти накопиченню хвороби в певному регіоні через малу кількість схрещувань з представниками інших популяцій і, навпаки, обмежувати надходження генетичних хвороб з інших етносів. Класичним прикладом впливу ефекту засновника є японська популяція. Так, поширеність дефіциту мієлопероксидази фагоцитів в Західній Європі і США складає 1 випадок на 2000-4000 мешканців, тоді як в Японії – щонайменше 1 випадок на 10 000 людей. При цьому в західному світі хвороба зумовлена мутацією R569W [91], а в Японії – іншим генетичним порушенням [93]. Ефект засновника також може зумовлювати неоднорідність поширення хвороби в одній географічній зоні у зв'язку з наявністю на її території субзон, де практикуються близькоспоріднені шлюби. Так, загалом дефіцит мієлопероксидази фагоцитів в Італії зустрічається з частотою 1 випадок на 2000 мешканців, однак у провінціях Брешія [4] та Friuli-Venezia Giulia [18], частота хвороби досягає 1 випадок на 500 мешканців.

Поширеність малих імунодефіцитних хвороб серед людей

Імунодефіцитна хвороба	Частота
Дефіцит IgM	1:385 в Європі [50]
Дефіцит IgG1	1:26 в Європі [66]
Дефіцит IgG4	1:400 в Європі [38]
Дефіцит IgA	1:160-1:500 в Європі і США [107], 1:2000-1:4000 в Китаї [28]
Дефіцит IgE	1:30 в Європі [23]
Дефіцит IgD	1:12-1:14 в Європі [34]
Дефіцит маннозозв'язуючого протеїну	1:10-1:20 в Європі [129]
Дефіцит компоненту комплементу C2	1:10 000 (гомозиготи), 1:50-1:100 в Європі (гетерозиготи) [101]
Дефіцит компоненту комплементу C9	1:1000 в Японії [48]
Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів	1:2000-1:4000 в Європі і США [91], 1:10 000 в Японії [93]
Ідіопатична CD4+ Т-клітинна лімфопенія	1:400 в Європі [13]

Ефект селективної переваги послаблює дію природного добору у зв'язку з на перший погляд парадоксальною появою певних сприятливих, корисних властивостей, пов'язаних з імунодефіцитом. Навіть Х-зчеплена агаммаглобулінемія, важка форма первинного гуморального імунодефіциту, супроводжується природною резистентністю до вірусу Епштейна-Барр [26]. При малих імунних дисфункціях ефект селективної переваги вираженіший сильніше. Так, накопичення дефіциту компоненту комплементу C2 серед японців пов'язано, окрім інших причин, із захистом від розвитку інфекційно-токсичного шоку під час менінгококцемії. Дефіцит маннозозв'язуючого білку зустрічається майже з тією частотою, що і дефіцит IgD, однак часто призводить до розвитку клінічних симптомів, нерідко – загрозливих життю. Якщо малосимптомність є основною відомою причиною поширення ізолюваного дефіциту IgD, то при дефіциті маннозозв'язуючого білку в зв'язку з великою кількістю клінічно маніфестних форм, як видається, важливіше значення мають певні переваги, що надає ця імунна дисфункція, наприклад – захист від пульмонального туберкульозу [118] або обмеження вогнища ішемічного інсульту при цереброваскулярній хворобі [96].

Як правило, не відзначається певних гендерних відмінностей у поширеності малих імунодефіцитних хвороб серед людей, оскільки ці імунні дисфункції зрідка передаються за Х-зчепленим типом. Однак в деяких дослідженнях продемонстровані такі відмінності, що може бути пояснено впливом статевих гормонів. Так, показано, що застосування пероральних контрацептивів призводить до вторинного дефіциту природних кілерів у жінок [7], тому феномен впливу статевих гормонів теоретично може мати значення при маніфестації первинного дефіциту природних кілерів у представників різної статі. Hanson

L.A. зі спів. встановили, що серед дітей на дефіцит субкласів IgG частіше страждають хлопчики (3 хлопчики/одна дівчинка), тоді як серед дорослих імунодефіцит частіше реєструється у жінок (1 чоловік/3 жінки) [47]. Ahmad D.S. зі спів. повідомили про співвідношення чоловіків і жінок на рівні 1,8:1,0 серед пацієнтів з ідіопатичною CD4+ Т-клітинною лімфопенією [3].

Расові відмінності у частоті характерні не для всіх малих імунних дисфункцій. Feldman C. зі спів. у спеціально спланованому дослідженні не виявили суттєвих відмінностей у частоті і клінічних проявах ізолюваного дефіциту субкласів IgG серед представників білої і чорної раси [27]. Натомість вибіркового дефіциту IgA зустрічається з частотою 1:160-1:500 осіб у європеоїдів і лише 1:2000-1:4000 – серед монголоїдів [28].

Деякі імунні дисфункції проявляються більше в дитячому віці, наприклад дефіцит IgA часто зустрічається серед дітей, однак зазнає спонтанної компенсації до 10-12 річного віку щонайменше в половині випадків. Ці так звані вікові імунодефіцити не мають бути підставою для невиправданої самозаспокоєності клініцистів, оскільки до моменту компенсації імунна дисфункція може призвести до розвитку важких ускладнень, наприклад бронхіальної астми або ювенільного ревматоїдного артриту. Деякі малі імунодефіцити, наприклад, ідіопатична CD4+ Т-клітинна лімфопенія, частіше зустрічаються серед дорослих, ніж серед дітей [3].

Клінічний дебют імунодефіцит можливий у будь-кому віці. Так, описаний випадок розвитку потенційно летальних інтрацеребральних бактеріальних абсцесів у новонародженого з дефіцитом IgA, що вказує на безпрецедентно ранню маніфестацію хвороби [111], тоді як Endoh M. зі спів. повідомили про перші прояви дефіциту IgM у 85-річного пацієнта, якого раніше вважали імунокомпетентним [24]. Крім того, імунодефіцити

можуть видозмінювати клінічні прояви протягом онтогенезу – якщо у дітей переважають інфекційні симптоми, то у дорослих є більшою питома вага алергічних, аутоімунних і непластичних ускладнень.

Спосіб життя, індивідуальний досвід взаємодії з мікроорганізмами та вплив додаткових несприятливих чинників серйозно впливають на важкість перебігу малих імунодефіцитних хвороб. Однак до оцінки потенційно шкідливих чинників слід підходити диференційовано при кожному імунодефіциті з врахуванням особливостей патогенезу хвороби. Так, куріння може поглиблювати наявний дефіцит субкласів IgG, як це показали в спеціальному дослідженні Pora V. зі спів. [99]. Натомість при дефіциті мієлопероксидази відзначається парадоксально знижений ризик формування раку легень внаслідок тютюнопаління, оскільки зазначений фермент бере участь у окисації бензпірену з формуванням метаболітів-канцерогенів. Якщо іонізуюча радіація є важливим чинником формування вторинного дефіциту природних кілерів, що може зумовити поглиблення передіснуючого первинного імунодефіциту, то природні кілерні Т-клітини виявляють резистентність до променевої терапії [61].

Патогенез. Рецидивні інфекційні ураження є прямим наслідком дефіциту певного імуночного чинника в імуноскомпрометованих пацієнтів, а їх частота і важкість визначаються вагомістю втраченого фактора в здійсненні захисної імунової відповіді проти мікроорганізмів, що атакують організм людини. Так, дефіцит маннозозв'язуючого білку призводить до послаблення розпізнавання маннозовмісних патогенів, зниження інтенсивності запалення, недостатності реакцій комплемент-опосередкованої цитотоксичності, що обумовлює розвиток інфекційних уражень, насамперед бактеріальних інфекцій [112]. При дефіциті природних кілерів унеможливується реалізація реакцій спонтанної клітинно-опосередкованої цитотоксичності, що створює передумови для розвитку вірусних інфекцій [15]. Хоча при гуморальних імунодефіцитах частіше розвиваються бактеріальні інфекції, а при клітинних – вірусні, ці відмінності не є абсолютними. Якщо IgG2 і IgG4 спрямовані здебільшого до полісахаридних антигенів, то IgG1 і IgG3 розпізнають переважно білкові молекули, в тому числі – антигени вірусів. Тому Kallio-Laine K. зі спів. у спеціально спланованому дослідженні продемонстрували, що сироваткова концентрація IgG1 була нижчою ($p = 0,009$), а частота виявлення ізольованого дефіциту IgG1 більшою ($p < 0,001$) у пацієнтів з рецидивним серозним менінгітом Молларе, викликаним вірусом простого герпесу 2 типу, у порівнянні з контрольною групою. Ризик нового епізоду менінгіту зростав

зі зниженням концентрації IgG1 (показник інциденту 2,05). Експресія алелей HLA-DRB1*01 і -B*27 була асоційована з дефіцитом IgG1 і високим ризиком нейроінфекції [58].

Розвиток алергічних, імунозапальних і аутоімунних ускладнень зумовлений порушенням реалізації імуних реакцій з підтримання толерантності до деяких ендогенних та екзогенних антигенів при дефіциті певних чинників імунітету, задіяних у реалізації механізмів імунової толерантності. Можна сказати, що в таких випадках відзначається реалізація шкідливої, несанкціонованої імунової реакції через нездатність здійснити контролюючу імуновою реакцію з пригнічення алергії та аутоімунітету. Для розвитку імунозалежних ускладнень необхідна наявність імунової недостатності такої глибини, що зумовить порушення реакцій з підтримання толерантності, однак збереже здатність імунової системи реалізувати імуноопосередковане автопошкодження. Так, при тяжких комбінованих імунодефіцитах аутоімунні розлади майже не реєструють через драматичність інфекційних уражень та глибоку лімфопенію або навіть алімфоцитоз, пов'язані з нестачею автореактивних лімфоцитів, здатних опосередкувати аутоімунітет. Натомість при малих імуних дисфункціях з неглибокою імуною недостатністю і значною мірою редукованому інфекційному синдрому формуються сприятливі умови для розвитку імунозалежних ускладнень, важкість яких в багатьох випадках перевищує важкість власне інфекційних уражень.

При імунодефіцитних хворобах відзначаються різні механізми розвитку імунозалежних ускладнень. При одному й тому самому імунодефіциті і в одного й того самого пацієнта можуть реалізовуватися відмінні механізми формування алергії та аутоімунітету, тоді як при різних імунодефіцитах виникають імунозалежні ускладнення зі спільним механізмом розвитку. При гуморальних імунодефіцитах формуються переважно аутоімунні ускладнення з цитотоксичним та імунокомплексним механізмом розвитку, тоді як при клітинних імунодефіцитах розвиваються здебільшого, але не виключно, клітинні реакції аутоімунітету. При фагоцитарних імунодефіцитах питома вага алергічних та аутоімунних ускладнень менша, ніж при порушеннях адаптивного імунітету.

Так, atopічні реакції, зумовлені компенсаторною гіперпродукцією IgE, типові для первинних дефіцитів інших класів/субкласів імуноглобулінів. При дефіциті IgA та IgG4 ризик розвитку atopічних реакцій підвищений також завдяки втраті блокуючої активності цих імуноглобулінів щодо IgE [107]. При дефіциті природних кілерів і природних кілерних Т-лімфоцитів схильність до atopії пояснюють зниженою продукцією гамма-інтерферону, який зазвичай пригнічує

імунні реакції, опосередковані Т-хелперами 2 типу [15]. Сироваткова хвороба з імунокомплексним механізмом розвитку у відповідь на препарати крові та їх похідні при тотальному дефіциті IgA пов'язана з передіснуючими анти-IgA-антитілами в організмі таких пацієнтів. Ці імуноглобуліни зустрічаються принаймні в третині випадків тотального дефіциту IgA і не відзначаються у пацієнтів з парціальною формою імунодефіциту [131]. Дефіцит природних кілерних Т-клітин зумовлює розвиток контактного алергічного дерматиту завдяки дефіциту проти-запального цитокіну інтерлейкіну-10, активними продуцентами якого є зазначені лімфоцити. Цей цитокін пригнічує клітинну імунову реакцію, опосередковану Т-хелперами 1 типу, що лежить в основі контактної гіперчутливості [45]. Натомість при ідіопатичній CD4+ Т-клітинній лімфопенії частота контактного алергічного дерматиту знижена через послаблення реакцій сповільненої гіперчутливості в умовах дефіциту Т-хелперів 1 типу. Однак іноді вагомішу роль при ідіопатичній Т-лімфоцитопенії має дефіцит регуляторних Т-лімфоцитів з фенотипом CD4+CD25+, ніж дефіцит Т-хелперів 1 типу, що може пояснити, на перший погляд, парадоксальні випадки розвитку контактного дерматиту при зазначеній імуній дисфункції [44]. При дефіциті IgE відзначаються псевдоалергічні (псевдоатопічні) реакції, пов'язані з втратою стабілізуючого впливу з боку IgE на опасисті клітини, що зумовлює підвищену чутливість останніх до неспецифічних стимулів, включаючи медикаменти, механічні подразники і біологічно активні речовини [59].

Розвиток автоімуних реакцій за цитотоксичним типом, включаючи автоімуні цитопенії, при гіпоімуноглобулінемії, дефіциті тотального IgG та субкласів IgG можна пояснити порушенням функціонування сітки антиідіотипових антитіл, які нейтралізують автоантитіла до моменту їх взаємодії зі специфічними автоантигенами та модулюють активність autoreактивних В-лімфоцитів через вплив на їх Fc-рецептори [66]. Натомість імунокомплексні реакції, зокрема системний червоний вовчак та гломерулонефрит, при зазначених імуних дисфункціях пояснюються порушенням процесів сольобілізації та ресольобілізації циркулюючих імуних комплексів, що послаблює кліренс останніх макрофагами печінки і селезінки [126]. При дефіциті мукозального імунітету механізм розвитку автоімуних ускладнень вбачають в масованому надходженні антигенів, в тому числі – суперантигенів, через слизові оболонки внаслідок, зокрема, втрати нейтралізуючої активності IgA [107] та послаблення захисної ексудативної реакції при дефіциті IgE [59]. При дефіциті ініціальних білків системи комплементу імунокомплексні реакції зумовлені послабленим

кліренсом імуних комплексів макрофагами, які розпізнають ці комплекси через рецептори до фрагментів зазначених білків комплементу [101]. Натомість при дефіциті термінальних компонентів системи комплементу відзначається більша питома вага автоімуних уражень з цитотоксичним і клітинним механізмом розвитку, включаючи анкілозуючий спондилоартрит і ревматоїдний артрит, оскільки за фрагментами цих протеїнів здійснюється вилучення депозитів комплементу, що формують мембранатакуючі комплекси на мембранах клітин органів-мішеней [48]. Маннозозв'язуючий лектин важливий у кліренсі циркулюючих суперантигенів та імуних комплексів, а також видаленні апоптотичних клітин і тканинного детриту, що визначає переважний розвиток системного червоного вовчаку у пацієнтів з дефіцитом такої молекули [112]. Імунорегуляторні порушення, пов'язані з недостатністю контактного механізму імуного відхилення та дефіцитом цитокінів інтерлейкіну-10 та гамма-інтерферону, пояснюють автоімуні ускладнення при дефіцитах природних кілерів та природних кілерних Т-клітин [49]. У разі ідіопатичної CD4+Т-клітинної лімфопенії причину автоімуних уражень вбачають у дефіциті регуляторних Т-лімфоцитів, що в нормі підтримують енергію autoreактивних імунокомпетентних клітин, які містяться в периферичних імуних органах [3].

Також алергічні та автоімуні ураження в імуноскопометованих пацієнтів можна пояснити аномальною персистенцією мікробних тригерів, що безпосередньо пов'язано з поушенням проти інфекційного імунітету. Так, інфекційно-залежна бронхіальна астма асоційована з частими епізодами вірусних респіраторних інфекцій, що призводить до гіперреактивності бронхіального дерева, а мультиформна еритема пов'язана з вірусом простого герпесу 1 типу [100]. Розвиток DIHS/DRESS при дефіциті природних кілерів пояснюють втратою контролю над вірусами герпесу 6 і 7 типів в зоні резервації (слинні залози), а при гіпоімуноглобулінемії – сприятливими умовами для тривалого збереження стану вірусемії [52]. Вірус Епштейна-Барр, який часто зазначає аномальної реактивації в імуноскопометованих пацієнтів, відомий як тригер ряду автоімуних хвороб, включаючи системний червоний вовчак, автоімуний тироїдит та розсіяний склероз [26]. Механізм розвитку автоімунітету в такому разі вбачають у вірус-індукованій поліклональній активації В-лімфоцитів із залученням autoreактивних клонів. Інфекція, викликана *Campylobacter jejuni*, часто розвивається у пацієнтів з гуморальними імунодефіцитами, що визначає тісну асоціацію цих імуних дисфункцій з синдромом Гійєна-Барре і хронічною запальною демієлінізуючою полінейропатією, тригером

яких є зазначений бактеріальний агент у зв'язку з феноменом молекулярної мімікрії [126]. Персистенція бета-гемолітичних стрептококів групи А у ротоглотці, зумовлена сповільненим і/або незавершеним фагоцитозом, пояснює відому асоціацію дефіциту мієлопероксидази фагоцитів і хронічної ревматичної лихоманки. Натомість у розвитку хронічної інфекції, викликаной *Str. mutans*, у зв'язку з послабленням опсонізації вбачають зв'язок дефіциту манозозв'язуючого протеїну і синдрому Бехчета у людей [88].

Клінічні прояви. Перш за все, слід зазначити, що малі імунні дисфункції суттєво погіршують якість життя пацієнтів. Jorgensen G.H. зі спів. у контрольованому дослідженні показали погіршення пов'язаної зі здоров'ям якості життя у пацієнтів з ізольованим дефіцитом IgA. Найбільш вагомими чинниками ризику низької якості життя були кількість курсів антибіотиків протягом року ($p < 0,001$), кількість ліків, що вживаються щоденно ($p < 0,01$), алергічний ринокон'юнктивіт ($p < 0,05$), хронічні м'язово-скелетні симптоми ($p < 0,05$) та тривога і/або безсоння ($p < 0,005$) [56].

Основа клінічного фенотипу імунодефіцитних хвороб є інфекційний, алергічний, імунозапальний, автоімунний та непластичний синдроми, однак можуть розвиватися й деякі додаткові прояви зі складним патогенезом, включаючи психічні і кардіоваскулярні хвороби. Загалом можна виділити 3 основних синдроми: інфекційний, синдром порушення підтримання імунної толерантності (алергічні, імунозапальні, автоімунні розлади) та неопластичний, що відповідає сучасним уявленням про основні функції імунної системи в організмі людини: здійснення протиінфекційного захисту, підтримання імунної толерантності та знищення пухлинних клітин. Не виключенням є й малі імунодефіцитні хвороби. Якщо у одного пацієнта розвиваються всі характерні синдроми протягом онтогенезу, то можна говорити про повний клінічний фенотип імунодефіциту. При малих імунодефіцитних хворобах частіше, ніж при класичних імунодефіцитах, формується частковий клінічний фенотип, коли розвивається тільки деякі з перерахованих синдромів, хоча відомі й випадки розгорнутої клінічної картини.

Необхідним є проведення великих епідеміологічних досліджень із залученням високоточних методів сучасної статистики для описання клінічного фенотипу різних малих імунодефіцитів і відділення його від випадків механістичних поєднань. В цьому напрямку вже зроблені перші вагомні кроки. В нещодавньому великому епідеміологічному дослідженні за участю 18 487 осіб, проведеному Magen E. зі спів., показаний тісний зв'язок первинного дефіциту IgE з гіперреактивістю бронхіального дерева і бронхіальною астмою у дітей та бактеріальним середнім отитом,

хронічним синуситом, автоімунними синдромами і неоплазіями у дітей і дорослих [84]. Jorgensen G.H. зі спів. в контрольованому дослідженні за типом випадок-контроль продемонстрували, що пацієнти з дефіцитом IgA частіше за здорових осіб страждають на рецидивні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів, причому в 25 % випадків відзначається більше 1 випадку пневмонії протягом 2 років, тоді як у загальній популяції така ситуація трапляється лише в 1,6 % випадків ($p < 0,001$). Алергічні та автоімунні прояви траплялися у 84,4 % випадків, а в контрольній групі – лише в 47,6 % випадків ($p < 0,001$) [55].

Оскільки важкість імунодефіциту тісно корелює лише з інфекційним синдромом, всі інші прояви імунодефіцитної хвороби ми рекомендуємо визначати як імунозалежні ускладнення, оскільки їх розвиток визначається дією додаткових чинників, а замісна імунотерапія не завжди сприяє їх компенсації. Можна виділити закономірність – чим глибшою є імунна недостатність, тим більша питома вага у структурі клінічних проявів імунодефіциту належить інфекційним проявам і менша – імунозалежним ускладненням. Так, при X-зчепленій агаммаглобулінемії алергічні і автоімунні ускладнення зустрічаються не частіше, ніж у 30% випадків [26], при дефіциті IgA – питома вага таких проявів може досягати 40-50% [78], тоді як при дефіциті IgE – 50-70% [84], а дефіцит IgD, як видається, маніфестує виключно у вигляді автоімунних розладів [74]. Riyaz N. зі спів. описали розвиток у 27-річного пацієнта з тотальним дефіцитом IgE цукрового діабету 1 типу, *pyoderma gangrenosum*, мікроспоричного коліту та ідіопатичного гіпереозинофільного синдрому без суттєвих проявів інфекційних уражень як на момент надходження до стаціонару, так і протягом анамнезу життя [106].

Причини асимптомного перебігу. Питома вага пацієнтів з безсимптомним/малосимптомним перебігом різниться при малих імунодефіцитних хворобах і здебільшого обернено пропорційна глибині імунної недостатності, що формується при дефіциті певного чинника імунітету. В свою чергу, сформована імунна недостатність визначається функціональною активністю імунного фактора, його нормальним вмістом, значущістю в реалізації імунної відповіді, можливістю компенсації. Важливе значення для клінічної маніфестації малої імунодефіцитної хвороби має спосіб життя, індивідуальний досвід взаємодії з мікроорганізмами, вплив додаткових несприятливих чинників. Якщо говорити про вплив несприятливих чинників, то слід підходити диференційовано до оцінки кожного з них при різних імунодефіцитах. Так, показано, що куріння поглиблює первинний дефіцит субкласів IgG у людей [99]. Тим не менше, при дефіциті мієлопероксидази знижений ризик розвитку

раку легень, асоційованого з курінням, оскільки зазначений фермент бере участь у модифікації канцерогенів тютюну. Глюкокортикостероїди здатні призводити до поглиблення гуморальних імунодефіцитів. Описані навіть летальні випадки у таких пацієнтів після призначення стероїдів [86]. Тим не менше, глюкокортикоїди можуть виявитися принаймні частково корисними при нейтропеніях, оскільки зумовлюють феномен нейтрофільозу. Слід враховувати, що різні імунні чинники характеризуються відмінною функціональною активністю. Так показано, що еозинофільна пероксидаза щонайменше вдесятеро активніший мікробіцидний агент, ніж мієлопероксидаза нейтрофілів і моноцитів [89]. Тому втрата функціональної активності нерівнозначна при дефіцитах еозинофільної пероксидази і мієлопероксидази. Однак нормальна кількість чинника імунітета в організмі людини може вносити суттєві корективи в частоту калічної маніфестації імунодефіциту. Так, вміст еозинофільної пероксидази суттєво обмежений малою кількістю еозинофілів (2-4% клітин крові), тоді як мієлопероксидаза міститься у значно більшій кількості (нейтрофіли – 40-60%, моноцити 4-8%), тому дефіцит мієлопероксидази має більшу клінічну значущість, ніж дефіцит еозинофільної пероксидази, навіть попри набагато вищу функціональну активність еозинофільного ферменту [91]. Крім того, чинники імунітету відрізняються за значущістю в імунній відповіді. Є такі компоненти, які виконують принципово важливі функції, втрата яких є катастрофічною для організму, тоді як інші мають другорядне, допоміжне значення. Так, НАДФ-оксидаза фагоцитів є мажорною системою мікробіцидності, яка забезпечує реалізацію феномену респіраторного вибуху, а мієлопероксидаза є мінорною, додатковою системою мікробіцидності, що виконую модулюючу функцію, забезпечуючи формування з перекису водню, який вивільняється під час кисневого вибуху, активних хлорвмісних оксидантів – гіпохлоританіону та гіпохлорної кислоти. Тому при дефіциті НАДФ-оксидази формується важкий фенотип хронічної гранулематозної хвороби з несприятливим прогнозом, тоді як при дефіциті мієлопероксидази відзначається велика кількість асимптомних/малосимптомних форм (до 50% випадків) [85]. Реалізація компенсаторних механізмів може попереджати клінічну маніфестацію малої імунної дисфункції. Так, компенсаторна гіпергаммаглобулінемія може компенсувати клінічні прояви дефіциту субкласів IgG [130]. Дефіцит секреторного IgA може бути до певної міри скомпенсований за рахунок посиленої секреції IgM [92]. Тим не менше, імуноглобулін іншого класу не може повноцінно замінити втрачений ізотип. Як показали Savilahti E. зі спів., компенсаторне підвищення концентрації

IgM у слині у пацієнтів з дефіцитом IgA забезпечує неповний протективний ефект при поліомавірусній інфекції [114]. Крім того, відомі випадки виснаження компенсаторного механізму, що призводить до появи і поглиблення клінічних проявів.

При дефіциті природних кілерних Т-клітин нерідко відзначається компенсаторне підвищення кількості природних кілерів і CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів, які виконують деякі подібні функції з НКТ-клітинами [49]. Здебільшого компенсаторні механізми покликані зменшити кількість інфекційних проявів імунодефіциту. Однак, як видається, ризик алергічних і аутоімунних ускладнень при цьому не знижується. Також слід враховувати, що аберантна компенсація сама по собі може бути причиною імунозалежних ускладнень у пацієнта з імунодефіцитом. Так, гіперпродукція IgE у осіб з гуморальними імунодефіцитами нерідко призводить до формування алергічних (атопічних) ускладнень, включаючи риніт, дерматит і астму [126]. Гіперімуноглобулінемічна пурпура [130] та IgA-нефропатія [69] неодноразово описані як ускладнення аберантної компенсації гуморальних імунодефіцитів у людей.

Таким чином, питома вага малосимптомних випадків відрізняється у різних імунодефіцитів і залежить від багатьох чинників. Так, показано, що при ізольованому дефіциті IgM безсимптомні випадки трапляються щонайменше в 19% [42], при дефіциті IgA – 20-30% [107], а дефіциті мієлопероксидази – в 50% випадків [91].

Також слід враховувати, що малосимптомний перебіг хвороби протягом даного періоду онтогенезу не вказує на те, що і в подальшому буде відзначатися аналогічний сценарій розвитку подій. На нашу думку, уявлення про безсимптомність малих імунодефіцитних хвороб перебільшені через брак добре спланованих лонгітудінальних досліджень. Koskinen S. зі спів. провели лонгітудінальне дослідження, при якому здійснювали спостереження протягом 20 років за 204 початково клінічно здоровими донорами крові з тотальним і парціальним дефіцитом IgA. Показали, що в 80% випадків з часом розвиваються клінічні прояви хвороби у вигляді інфекційних, алергічних і/або аутоімунних уражень, що погіршують якість життя або стають причиною інвалідності [63].

Інфекційний синдром. Інфекційний синдром – важливий, однак не єдиний і не облігатний клінічний прояв малих імунодефіцитних хвороб. Непоодинокими є випадки, коли імунодефіцитна хвороба маніфестує виключно у вигляді алергічних, аутоімунних або непластичних проявів. Зазвичай рецидивні інфекції, викликані умовнопатогенними, опортуністичними або навіть сапрофітними збудниками, є першим проявом

імунної дисфункції протягом онтогенезу, однак це не є обов'язковою ознакою. Важкість інфекційного синдрому, на відміну від інших проявів імунodefіциту, зазвичай корелює з глибиною імунної недостатності, хоча ця закономірність також не справджується у деяких пацієнтів. Так, при Х-зчепленій агаммаглобулінемії переважають глибокі, інвазивні інфекції, такі як пневмонія, емпієма плеври, остеомієліт, менінгіт [26] тоді як при дефіциті IgA – середній отит, синусит, ентероколіт, уретрит, цистит, вульвовагініт [107], тобто здебільшого поверхневі, неінвазивні ураження. Однак зазначена закономірність аж ніяк не виключає можливість розвитку важких, загрозливих життю інфекцій і сепсису у деяких пацієнтів з малими імунними дисфункціями.

Існує зв'язок між природою імунodefіциту і спектром інфекцій, до яких відзначається підвищена сприйнятливість. При клітинній імунodefіцитах формується переважно інфекції, викликані внутрішньоклітинними збудниками, при фагоцитарних – велика питома вага грибкових інфекцій, а при гуморальних – відзначаються інфекції, викликані екстрацелюлярними бактеріями. Так, при дефіциті субкласів IgG – переважають піогенні кокові ураження [126], при дефіциті мієлопероксидази – кандидоз [57], при дефіциті природних кілерів – інфекції, викликані альфа-герпесвірусами [15], а при ідіопатичній Т-клітинній лімфопенії – криптококоз, мікобактеріози, цитомегаловірусні і папіломавірусні ураження, токсоплазмоз [3]. При дефіциті IgG переважають грампозитивні коки [66], тоді як при дефіцитах IgM та IgA відзначається більша питома вага інфекцій, зумовлених грамнегативними бактеріями [50]. Дефіцит білків системи комплементу характеризується вузьким спектром інфекційних чинників, який представлений майже виключно нейсеріями і пневмококами [101], тоді як при інших імунodefіцитах відзначається сприйнятливість до багатьох мікроорганізмів.

Інфекції, викликані збудниками з виразнішими опортуністичними властивостями, розвиваються при імунodefіцитах з глибокою імунною недостатністю, тоді як умовнопатогенні мікроби з вищою вірулентністю, такі як *S. pneumoniae* і *H. influenza*, можуть викликати ураження й при менших за важкістю імунodefіцитах, навіть при такому обмеженому порушенні як дефіцит специфічних антитіл з нормальним загальним пулом імунoglobulinів [128]. Розвиток інфекцій, викликаних маловірулентними штамами або мікроорганізмами, що розцінюються як сапрофітні, вказує на глибоку імунну недостатність, яка є загрозливою життю.

Відзначається також вплив імунodefіциту на важкість інфекції. Так, папіломавірусні інфекції характерні як для дефіциту природних кілерів,

так й ідіопатичної CD4+ Т-клітинної лімфопенії, однак саме при дефіциті CD4+ Т-лімфоцитів формується важча клінічна картина інфекції з більшою питоною вагою вірус-індукованих пухлин [3]. Дефіцит компонентів мукозального імунітету здебільшого призводить до розвитку поверхневих інфекцій з ураженням слизових оболонок і шкіри, тоді як дефіцит сироваткових чинників імунітету асоційований з глибокими ураженнями внутрішніх органів і нервової системи.

Природа імунodefіциту впливає також на переважну локалізацію інфекційного процесу в організмі. Так при дефіциті субкласів IgG здебільшого уражається респіраторна система [126], при дефіциті IgA, окрім цього, великою є питома вага урогенітальних інфекцій [107], а при дефіциті IgM є тенденція до формування бактеріємії [50]. Подібні відмінності відзначаються і серед клітинних імунodefіцитів. Так, при дефіциті природних кілерів здебільшого реєструється ураження шкіри і нервової системи, зумовлені нейротропними альфа-герпесвірусами [15], при дефіциті природних кілерних Т-клітин на перше місце виходять мікобактеріози із залученням легень [49], а при ідіопатичній Т-клітинній лімфопенії – інфекції з вірусемією, ураженням внутрішніх органів і нервової системи, зумовлені лімфотропними герпесвірусами, включаючи цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр і вірус герпесу 8 типу [105]. При доброякісній сімейній нейтропенії типові ураження, такі як бактеріальний періодонтит, кандидоз і персистуючі виразки, формуються здебільшого в одному компартменті – слизовій оболонці ротової порожнини [14].

Якщо інфекції, викликані умовнопатогенними й опортуністичними мікроорганізмами, є наслідком імунodefіцитної хвороби, то класичні інфекції, як відомо, можуть розвиватися як в імунокомпетентних, так і в імуноскомпрометованих осіб. Тим не менше, імунodefіцитні хвороби здатні поглиблювати важкість клінічного перебігу класичних інфекцій. Так, встановлено, що дефіцит маннозозв'язуючого білку асоційований з важчим перебігом кашлюку, бруцельозу, легіонельозу, грипу, ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів [124].

Малі імунodefіцитні хвороби знижують резистентність до протозойних інвазій. Так, кишковий лямбліоз є типовим проявом гуморальних імунodefіцитів [66], тоді як токсоплазмоз розвивається переважно у пацієнтів з ідіопатичною Т-клітинною лімфопенією [3], а дефіцит IgE суттєво обтяжує перебіг малярії [23].

При малих імунodefіцитних хворобах описана підвищена сприйнятливість до гельмінтних інвазій. Так, показана асоціація дефіциту маннозозв'язуючого білка зі стронгілоїдозом [97] і шистосомозом [6].

Слід враховувати, що важкі інфекції можуть сприяти тимчасовій компенсації або субкомпенсації імунodefіциту, найбільш ймовірно, завдяки потенціюючій дії на імунну систему й активації компенсаторних резервів організму. Наприклад, Jolles S. зі спів. повідомили про відновлення сироваткової концентрації IgG і IgM у пацієнта з загальним варіабельним імунodefіцитом після інфікування ВІЛ [54].

Іноді при малих імунodefіцитних хворобах відзначається парадоксальне підвищення резистентності до деяких мікроорганізмів. Наприклад, при парціальному дефіциті маннозозв'язувального білку відзначається підвищена стійкість до туберкульозу легень, оскільки мікобактерії використовують цей лектин для проникнення до макрофагів в обхід механізму фагоцитозу [118].

Алергічні прояви. Такі розлади зустрічаються щонайменше у третини пацієнтів з малими імунodefіцитними хворобами. Видається очевидним, що будь-яка відома форма алергії може відзначатися при будь-якому малому імунodefіциті. Зазвичай алергія розвивається на тлі інфекційного синдрому, що полегшує діагностику. Однак алергічний синдром може бути першим або навіть єдиним клінічним проявом первинного імунodefіциту. Клінічні прояви алергії часом є важчими за такі у інфекційного синдрому і майже цілком визначають інвалідність імуноскомпрометованого пацієнта.

Є певні особливості поєднання імунних дисфункцій та алергічних ускладнень. Так, atopічні ускладнення (риніт, дерматит, бронхіальна астма) часто розвиваються у пацієнтів з гуморальними імунodefіцитами, включаючи дефіцити субкласів IgG, IgA та IgM, і пов'язані з аберантною імунізацією через IgE [126]. Гіперсенситивний пневмоніт неодноразово описаний при дефіциті IgA і, найбільш ймовірно, пов'язаний зі здатністю IgA нейтралізувати антигени, що індукують цю імунокomплексну реакцію у легенях [132]. Подібне пояснення має асоціація дефіциту IgA і алергії на харчові антигени [68]. Натомість при ідіопатичній CD4+ T-клітинній лімфопенії знижений ризик розвитку контактного алергічного дерматиту у зв'язку з послабленням реакцій сповільненої гіперчутливості в умовах нестачі T-хелперів 1 типу [44]. Водночас ризик розвитку контактного дерматиту підвищений у пацієнтів з дефіцитом природних кілерних T-лімфоцитів, які в нормі пригнічують реакції сповільненої гіперчутливості [45].

Також слід враховувати, що при деяких імунних дисфункціях розвиваються псевдоалергічні ускладнення. Так, при ізольованому дефіциті IgE часто відзначається неспецифічна деградуляція опасистих клітин з клінічною картиною, що нагадує atopію [59]. Йдеться про гістаміно-

лібераційний тип псевдоалергії. Вважають, що саме так розвивається алергія на анестетики у таких хворих [37]. Мієлопероксидаза виконує функції гістамінази [25], тому при дефіциті цього ферменту може розвиватися псевдоалергія за гістамінопектичним типом. Алергію також слід відрізнити від ідіосинкразії, яка також зустрічається при малих імунodefіцитних хворобах. Так, при дефіциті мієлопероксидази відзначається непереносимість вітаміну С у зв'язку з метаболічними особливостями, зумовленими імунodefіцитом [39]. Часом плутають алергічні та імунозапальні ускладнення імунodefіцитних хвороб, наприклад харчову алергію та целиацію (глютенову ентеропатію).

Автоімунні прояви. Такі розлади також розвиваються щонайменше у третини пацієнтів з малими імунodefіцитними хворобами, зазвичай на тлі інфекційного та алергічного синдромів, однак, як і у разі алергії, можуть бути першими або навіть єдиними проявами імунної дисфункції. Згідно з класифікацією імунopatологічних реакцій Джелла і Кумбса розрізняють atopічні, цитотоксичні, імунокomплексні та клітинні реакції. Теоретично при будь-якому малому імунodefіциті можуть розвиватися автоімунні ураження за будь-яким відомим механізмом. Однак існують найхарактерніші поєднання. При гуморальних імунodefіцитах розвиваються здебільшого цитотоксичні та імунокomплексні ураження. Так, автоімунні цитопенії (тромбоцитопенічна пурпура, гемолітична анемія, автоімунна нейтропенія) і системний червоний вовчак дуже характерні для дефіциту імунoglobulinів [126]. Натомість при клітинних імунodefіцитах більша питома вага автоімунних ускладнень, що розвиваються за клітинним механізмом (розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, автоімунний гепатит, апластична анемія) [3]. При дефіциті субкласів IgG часто відзначаються автоімунні ураження периферичної нервової системи – синдром Гійєна-Барре, хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія, мультифокальна моторна нейропатія, неврит оптичного і кохлеовестибулярного нервів [10]. Синдром Бехчета характерний для дефіциту маннозозв'язуючого протеїну та білку, що зв'язує C4, і рідко зустрічається при інших імунних дисфункціях [88]. Для дефіциту білків системи комплементу відомий вузький спектр автоімунних ускладнень. При дефіциті C2 описані випадки системного червоного вовчаку, гломерулонефриту, пурпури Шенлейна-Геноха та синдрому Шегрена [101]. Натомість при дефіциті C7 розвиваються системний червоний вовчак, склеродермія, анкілозуючий спондилоартрит та ревматоїдний артрит [48]. На відміну від дефіциту білків комплементу, при дефіциті IgA описані майже всі відомі автоімунні ускладнення, однак тіснота асоціації різниться в кожному конкретному випадку. Так, Ludvigsson J.F.

зі спів. у популяційному когортному дослідженні за участю 2100 пацієнтів з тотальним дефіцитом IgA та 18 653 осіб контрольної групи показали вірогідно частіший розвиток цукрового діабету 1 типу (5,9% проти 0,57%), хвороби Крона (2,4% проти 0,42%), неспецифічного виразкового коліту (1,7% проти 0,46%), ревматоїдного артриту (2,2% проти 0,5%), ювенільного ідіопатичного артриту (0,76% проти 0,09%), системного червоного вовчаку (0,57% проти 0,06%) та автоімунних хвороб щитовидної залози (2,46% проти 0,59%) [78]. В той самий час, при дефіциті IgA зазвичай не розвиваються міастенія гравіс, дерматоміозит і поліміозит, тоді як такі ускладнення описані при ізольованому дефіциті IgM [73].

У одного пацієнта з малою імунною дисфункцією може відзначатися послідовний розвиток кількох автоімунних синдромів протягом онтогенезу. Наприклад, Cuesta B. зі спів. повідомили про розвиток у 10-річної дівчинки з тотальним дефіцитом IgA автоімунного гепатиту, фокального гломерулонефриту, гемолітичної анемії та тромбоцитопенічної пурпури [19].

Імунодефіцитна хвороба може видозмінювати перебіг автоімунного ускладнення. Так, при дефіциті манозозв'язуючого білку підвищує частоту розвитку і тяжкість люпус-нефриту [122], однак зменшує ризик розвитку синдрому Шегрена при системному червоному вовчаку [104]. Крім того, імунодефіцит може по-різному впливати на ризик розвитку певного автоімунного ускладнення в різні періоди онтогенезу людини. Так, дефіцит маннозозв'язуючого білку підвищує ризик розвитку ревматичної лихоманки у дітей і підлітків [53], однак є своєрідним протективним чинником щодо ревмокардиту серед дорослих [115].

Імунозапальні розлади. У пацієнтів з малими імунними дисфункціями підвищена частота імунозапальних синдромів, таких як запальні захворювання кишківника (неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона), саркоїдоз, інтерстиційна хвороба легень, целиакія (глютенова ентеропатія), дифузна нодулярна лімфоїдна гіперплазія кишківнику, серонегативні олігоартрити, псоріаз та інші запальні дерматози, амілоїдоз. Загалом імунозапальні ускладнення, особливо целиакія, серонегативні олігоартрити і нодулярна лімфоїдна гіперплазія кишківнику, частіше формуються у пацієнтів з гуморальними імунодефіцитами, ніж при клітинних і фагоцитарних імунодефіцитних хворобах. Так, целиакія розвивається принаймні в 6% випадків серед пацієнтів з вибірковою дефіцитом IgA, а дефіцит IgA, в свою чергу, відзначається щонайменше в 6% випадків целиакії [78]. Тим не менше, саркоїдоз, целиакія та хвороба Крона є типовими проявами дефіциту природних кілерних Т-лімфоцитів у людей [49].

Неопластичні ускладнення. Розвиток злоякісних новоутворень у пацієнтів з малими імунодефіцитними хворобами пов'язаний з мікробіндукованим онкогенезом і/або порушенням імунного нагляду за малігнізованими клітинами. Розвиваються як лімфопроліферативні, так і солідні пухлини. Нещодавно Ludvigsson J.F. зі спів. у популяційному когортному дослідженні за участю 2320 пацієнтів з тотальним дефіцитом IgA та 23 130 осіб загальної популяції без імунодефіциту продемонстрували асоціацію цієї імунної дисфункції з раком, особливо – гастроінтестинальної локалізації (HR = 1,64; 95% CI = 1,07-2,50) [81].

Так, вірус Епштейна-Барр відомий як індуктор хвороби Ходжкіна, В-клітинних лімфом, назофарингеальної карциноми, лімфоми Беркїтта та первинних лімфом центральної нервової системи, тоді як вірус герпесу 8 типу може викликати саркому Капоші та лімфому первинного ексудату [26]. З хронічною інфекцією, викликану *H. pylori*, асоціюють аденокарциному шлунка. Папіломавіруси можуть зумовлювати рак шийки матки і сквамозоклітинні карциноми шкіри. При дефіциті природних кілерів розвиток пухлин пов'язаний з порушенням реакцій спонтанної клітинно-опосередкованої цитотоксичності, що забезпечує некроз або апоптоз неопластичних клітин [15], тоді як при ідіопатичній CD4+ Т-клітинній лімфопенії та дефіциті молекули CD8 послаблені реакції специфічної імунної клітинної цитотоксичності, опосередковані Т-хелперами 1 типу та CD8+ Т-лімфоцитами [105]. Загалом, при клітинних імунодефіцитах питома вага неопластичних ускладнень більша, ніж при гуморальних. Так, при дефіцитах класів/субкласів імуноглобулінів пухлини розвиваються в 5-10% [66], тоді як при ідіопатичній CD4+ Т-клітинній лімфопенії – щонайменше в 20% випадків [3].

Порушення фертильності. Багато пацієнтів з малими імунодефіцитними хворобами страждають на безпліддя, зумовлене інфекціями або імунозалежними механізмами, включаючи автоімунні розлади. В біологічному плані порушення фертильності є своєрідним захисним механізмом виду, покликаним зменшити кількість випадків імунодефіциту в популяції. Нещодавно Ludvigsson J.F. зі спів. у популяційному когортному дослідженні за участю 613 жінок з тотальним дефіцитом IgA і 5758 вагітних загальної популяції без імунодефіциту показали вищу частоту випадків малої маси тіла новонародженого, недоношеності і кесаревих розтинів при даній імунній дисфункції, особливо – у разі розвитку автоімунних проявів [80]. Натомість Vodamer O.A. зі спів. генотипували 5 загальних поліморфізмів, включаючи В-, С- і D-різновиди, гена маннозозв'язуючого протеїну у 102 немовлят, народжених до 36 тижнів вагітності, і 102 не-

мовлять, народжених доношеними, і встановили, що частота алелю D була значно вищою у недоношених дітей у порівнянні з доношеними ($p = 0,04$) [11].

Невдачі вакцинації. У пацієнтів з малими імунними дисфункціями розвиваються побічні реакції на вакцини частіше, ніж у представників загальної популяції. При застосування живих вакцинних препаратів описані випадки вакцин-асоційованих інфекцій. Про дисеміновану інфекцію, викликана вакцинним штамом, після введення живої атенуйованої вакцини проти вірусу варіцелла-зостер повідомляли у пацієнтів з ізольованими дефіцитами природних кілерів, природних кілерних Т-лімфоцитів і молекули CD8 [8]. Ми спостерігали пацієнтів з підгострим склерозуючим паненцефалітом після застосування живої атенуйованої вакцини кір/краснуха/епідемічний паротит при дефіциті природних кілерів, природних кілерних Т-лімфоцитів і молекули CD16. При гуморальних імунодефіцитах описаний розвиток вакцин-асоційованого поліомієліту після введення оральної живої атенуйованої поліомієлітної вакцини Себіна. Так, нещодавно Krasnoproshina L.I. зі спів. в спеціально спланованому дослідженні показали, що вакцин-асоційований поліомієліт після введення живої атенуйованої поліомієлітної вакцини пов'язаний з дефіцитом IgA у Росії принаймні в 40% зареєстрованих випадків [64]. Samileh N. зі спів. у дослідженні, присвяченому вивченню причин розвитку лімфаденітів після введення БЦЖ, описали 38 випадків малих імунних дисфункцій, включаючи дефіцит молекул CD4, CD3, CD19 та дефіцит природних кілерів [113]. Малі імунодефіцитні хвороби можуть опосередковувати формування непротективного імунітету після введення вбитих і хімічних вакцин. Відсутність належного приросту титру сироваткових специфічних IgG після введення 23-валентної кон'югованої пневмококової вакцини і/або некон'югованої вакцини проти гемофільної палички використовується як важливий критерій верифікації діагнозу первинного дефіциту специфічних антитіл до полісахаридних антигенів [128].

Порушення переносимості медикаментозної терапії. Пацієнти з малими імунодефіцитними хворобами можуть погано переносити медикаментозну терапію, здебільшого – через розвиток алергічних реакцій на ліки. Тим не менше, при ізольованому дефіциті IgE описані псевдоалергічні реакції на місцеві анестетики, включаючи анафілактоїдний шок [37]. Іноді розвивається ідіосинкразія внаслідок порушення біохімічної трансформації медикаментів в організмі імунокомпromетованого пацієнта. Як показали Kettle A.J., Winterbourn C.C. зі спів., нейтрофіли з дефіцитом мієлопероксидази гідроксилують

саліцилати лише на рівні 13% у порівнянні зі здоровими клітинами, що може зумовлювати непередбачувані ускладнення під час проти-запальної терапії [60]. Застосування імуносупресивних ліків (цитостатиків, глюкокортикостероїдів, деяких препаратів моноклональних антитіл) часом призводить до розвитку важких інфекційних уражень, викликаних умовнопатогенною або опортуністичною мікрофлорою [86]. Слід враховувати, що деякі антиконвульсанти, включаючи фенітоїн, карбамазепін і зонізамід, індукують вторинні вибіркові дефіцити класів/субкласів імуноглобулінів, поглиблюючи імунну недостатність в імунокомпromетованому організмі [41].

Інші прояви. У пацієнтів з малими імунодефіцитними хворобами відзначається підвищена частота деяких уражень зі складним патогенезом, в якому певну роль відіграють імунозалежні механізми. Здебільшого розвиваються кардіоваскулярні, соматичні і психічні хвороби.

Нещодавно Vengen I.T. зі спів. у великому епідеміологічному дослідженні HUNT2 ($n = 57\ 133$) показали, що наявність дефіциту маннозозв'язуючого протеїну підвищує ризик розвитку інфаркту міокарду вдвічі незалежно від інших чинників ризику кардіоваскулярних подій [129]. У великому рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 1303 пацієнтів показано, що у пацієнтів з ізольованим дефіцитом IgE частіше розвивається артеріальна гіпертензія [34 (37,7%) проти 187 (18,2%), $p < 0,001$], ішемічна хвороба серця [26 (25,2%) проти 87 (8,4%), $p < 0,001$], каротидний стеноз [5 (4,9%) проти 7 (0,7%), $p = 0,003$], цереброваскулярна хвороба [3 (2,9%) проти 5 (0,5%), $p = 0,029$], периферична васкулярна хвороба [4 (3,9%) проти 9 (0,9%), $p = 0,024$] [82].

В нещодавньому контрольованому дослідженні показаний зв'язок ізольованого тотального дефіциту IgE з гастритом і пептичною виразкою шлунку, асоційованими з *H. pylori*. Пацієнти з цим імунодефіцитом частіше хворіли на гастрит і пептичну виразку, хвороба мала важчий перебіг, а бактерія частіше проявляла резистентність до рекомендованої потрійної терапії, ніж імунокомпетентні особи [83].

Майже у кожного третього пацієнта з вибірковою дефіцитом IgM відзначаються прояви фібриналгії, як це показали Goldstein M.F. зі спів. [42]. Натомість Foldager L. зі спів. у контрольованому дослідженні за участю 545 пацієнтів показали зв'язок дефіциту МЗБ (< 100 нг/мл) з панічними атаками і біполярним розладом. Зокрема, дефіцит МЗБ відзначався у пацієнтів з панічними атаками у 30% випадків у порівнянні з 5% випадків серед здорових осіб контрольної групи і були асоційовані з генотипом YA. У таких пацієнтів часто зустрічався дефіцит серинової про-

теази, пов'язаної з манозозв'язуючим білком. Біполярний розлад мав тісний зв'язок з LXPА-генотипом. Вважають, що причиною психічних розладів при дефіциті манозозв'язуючого білку є перманентна гіперактивація системи комплементу з індукцією хронічної запальної відповіді [32].

Іноді додаткові симптоми пов'язані з плейотропними ефектами гену, мутація якого лежить в основі імунодефіциту. Так, ураження гену МСМ4 призводить до ізольованого дефіциту природних кілерів у людей. Однак відзначаються й інші симптоми, пов'язані не з імунною недостатністю, а з втратою альтернативних властивостей гену, зокрема – низький зріст та гіпофункція наднирників [15]. Іноді додаткові симптоми є наслідком дизембріогенезу, асоційованого з генетичною хворобою імунної системи.

Діагностика. Раціональна діагностика малої імунодефіцитної хвороби включає кілька принципових етапів:

1. фізикальне обстеження пацієнта для оцінки поточного стану його здоров'я;
2. вивчення анамнезу з урахуванням частоти і важкості інфекційних, алергічних, імунозапальних, автоімунних і непластичних епізодів, які можуть бути пов'язані з імунодефіцитною хворобою;
3. вивчення лабораторного фенотипу імунодефіциту, що лежить в основі імунодефіцитної хвороби;
4. проведення диференційної діагностики і формулювання клінічного діагнозу;
5. за можливості здійснення каріотипування і/або молекулярно-генетичного тестування для ідентифікації хромосомної аберації, мутації або поліморфізмів генів, з якими пов'язаний імунодефіцит.

Імунограми мають бути сплановані таким чином, щоб забезпечити швидку ідентифікацію всіх відомих малих імунодефіцитних хвороб, які часто зустрічаються в клінічній практиці. Проточна лазерна цитофлуориметрія є золотим стандартом діагностики клітинних імунодефіцитів, тоді як ELISA – гуморальних. Хоча радіоімунний метод вважається найточнішим, технічна складність, затратність і потенційна шкідливість обмежують його застосування в широкій клінічній практиці. Деякі автори наголошують на необхідності одночасного використання кількох різних методів визначення імунного чинника для точності діагностики. Слід оцінювати як кількісний, так і якісний бік імунного чинника, а також розрізняти тотальні і парціальні форми імунодефіцититу. Серійні імунологічні дослідження дозволяють визначити діапазон флуктуацій показника у конкретного пацієнта і допомагають уникнути багатьох діагностичних помилок. За даними дослідження Laschinger С. зі спів., присвяченого

вивченню флуктуацій рівня сироваткової концентрації IgA при відповідному первинному імунодефіциті, коефіцієнт варіації у випадку ізольованого дефіциту IgA у людей складає 143 %, що принаймні в 10 разів більше, ніж в позитивних контролях [67].

Необхідно розрізняти основні і другорядні патологічні зміни в імунограмі для формулювання коректного діагнозу. У дітей слід враховувати вікові норми імунологічних показників, особливо – сироваткових концентрацій імуноглобулінів. Слід уникати механістичної інтерпретації лабораторних даних. Результати імунологічних досліджень слід інтерпретувати виключно в світлі клінічної картини, анамнезу хвороби і накопичених дотепер знань у вченні про імунодефіцитні захворювання людини.

Каріотипування дозволяє визначити хромосомні аберації, що можуть лежати в основі малої імунної дисфункції. За допомогою методики southern blot можна виявити делеції константних ділянок важких ланцюгів імуноглобулінів, що є причиною багатьох випадків ізольованих дефіцитів класів/субкласів антитіл [123]. ПЛР-аналіз та ДНК-секвенування дозволяють ідентифікувати мутації або поліморфізми у структурних генах, відповідальні за розвиток клінічного фенотипу імунодефіцитної хвороби.

Слід враховувати, що деякі імунодефіцитні хвороби можуть створювати перешкоди для виконання певних лабораторних тестів. Так, при дефіциті IgM утруднено визначення груп крові за системою АВО, оскільки ізогемаглютиніни груп крові відносяться до пулу природних IgM [50]. Дефіцит субкласів IgG, так само як і дефіцит IgM, можуть зумовити псевдонегативні результати серологічної діагностики інфекцій. При тотальному дефіциті IgA утруднена діагностика целіакії за концентрацією специфічних IgA до тканинної трансглютамінази і гліадину. Korponay-Szab I.R. зі спів. в спеціально спланованому дослідженні за участю 325 пацієнтів з дефіцитом IgA, 73 осіб з целіакією без імунодефіциту та 174 здорових донорів крові показали інформативність визначення IgG до тканинної трансглютамінази та ендомізіуму методом ELISA при діагностиці целіакії у пацієнтів з дефіцитом IgA [62].

Диференційна діагностика. Прискіпливий аналіз генеалогічних даних і молекулярно-генетичні дослідження дозволяють провести коректну диференційну діагностику первинних і вторинних імунодефіцитних хвороб людини. При вторинній імуносупресії зазвичай формується широкий імунологічний фенотип, тоді як при малих імунодефіцитних хворобах – вузький, точковий, що зумовлено дискретністю генетичного коду, хоча можуть відзначатися виключення з правил. У разі ідіопатичної CD4+ Т-клітинної лімфопенії слід провести пошук ВІЛ-інфекції [105]. Окрім ВІЛ,

причинами вторинної імуносупресії можуть бути опромінення, імуносупресивні ліки (цитостатики, глюкокортикостероїди, деякі препарати моноклональних антитіл), еферентні методи лікування (гіпо- або дисімуноглобулінемія після плазмаферезу), алкоголізм, наркоманії, злоякісні новоутворення, важкі опіки, політравма. Інфекції, викликані умовнопатогенними і опортуністичними збудниками, так само як і автоімунні та алергічні синдроми, хоча і призводять до певного пригнічення імунітету, однак частіше є наслідком імунодефіцитної хвороби, а не причиною ізольованої вторинної імуносупресії.

Зі злоякісними новоутвореннями відзначається різнонаправлений зв'язок – пухлина може бути наслідком певного імунодефіциту, однак неоплазія нерідко призводить до аналогічної вторинної імуносупресії, тому потрібний ретельний аналіз клінічного випадку для відтворення реального сценарію подій. Так, описаний розвиток гострого мієлоцитарного лейкозу при первинному дефіциті мієлопероксидази фагоцитів [51], в той час як вторинний дефіцит мієлопероксидази може бути наслідком мієлолейкозу, що розвинувся з інших причин [91]. Однак при первинному імунодефіциті кількість ферменту знижена у всіх нейтрофілах, тоді як при вторинному – вміст мієлопероксидази знижений тільки в певних клітинах, а в інших ензим міститься в нормальній кількості.

Слід не забувати, що ізольований дефіцит певного імунного чинника може бути наслідком субкомпенсованої ширшої імунодефіцитної хвороби. Так, описані випадки X-зчепленої агаммаглобулінемії, що проявлялися виключно у вигляді ізольованих дефіцитів IgM [71] і IgA [87]. Ідіопатична CD4+ Т-клітинна лімфопенія може бути наслідком гетерозиготної форми дефіциту RAG1 [2]. Дефіцит природних кілерних Т-лімфоцитів іноді є проявом імунодефіцитної хвороби під назвою хронічний шкірно-слизовий кандидоз [72].

Слід враховувати, що гуморальні імунодефіцити часом є проявом мозаїчних форм хромосомних хвороб, наприклад, синдрому Тернера, а складність діагностики пов'язана з відсутністю інших виразних симптомів хромосомної аберації [116].

При комбінованих порушеннях слід проводити диференційну діагностику між випадковим поєднанням двох поширених у популяції незалежних імунодефіцитних хвороб, наприклад дефіциту IgA та маннозозв'язуючого протеїну, і фенотипом ширшого імунодефіциту, наприклад, синдрому Віскотта-Олдрича при поєднаному дефіциті IgA, IgG2, IgG4 та специфічних антиполісахаридних антитіл [108].

Іноді відзначаються труднощі при диференційній діагностиці легких форм хронічної гранулематозної хвороби і дефіциту мієлоперокси-

дази фагоцитів. *Проточна цитофлуориметрія з дигідрородаміном може давати ідентичні результати при хронічній гранулематозній хворобі і тотальній формі дефіциту мієлопероксидази, проте хемолюмінісцентний сигнал у нейтрофілах при додаванні люцигеніну виявляється значно послабленим при хронічному гранулематозі, однак посиленним при дефіциті мієлопероксидази [85].*

Слід враховувати, що лабораторний фенотип хвороб інших органів і систем може включати певні порушення імунітету. Так, дефіцит тотального IgG зустрічається при міотонічній дистрофії [110], дефіцит IgG2 – при серповидноклітинній анемії [90], а дефіцит IgG4 – при синдромі Rothmund-Thomson [65]. Однак можлива і комбінація малої імунодефіцитної хвороби з іншим належним захворюванням, причому в деяких випадках відзначається феномен взаємного обтяження. Класичним прикладом є поєднання муковісцидозу з первинним дефіцитом маннозозв'язуючого протеїну, що призводить до значного посилення інфекційного ураження легень в таких випадках [20].

Прогноз. Перебіг малих імунодефіцитних хвороб непередбачуваний. Безсимптомність протягом попереднього періоду онтогенезу не гарантує гладкого перебігу імунодефіциту в подальшому, так само як і важкі інфекційні прояви та імунозалежні ускладнення не вказують на неможливість спонтанної або медикаментозно-індукованої ремісії хвороби. Сприятливий перебіг імунодефіциту у родичів не може бути екстрапольований на пробанда у зв'язку з безпрецедентною варіабельністю перебігу навіть у членів однієї родини. Відомі випадки, коли один фатальний епізод інфекції в у зрілому віці був єдиним проявом малої імунодефіцитної хвороби [57]. Загалом, кількісні форми імунодефіциту прогностичні несприятливіші за якісні, а комбіновані порушення мають найгірший прогноз. Імунодефіцити з широким діапазоном флуктуації рівня імунологічного показника зазвичай мають легший перебіг за імунні дисфункції зі стійким глибоким дефіцитом певного імунного чинника. У дітей гуморальні імунодефіцити найменш в половині випадків зазнають спонтанної компенсації до пубертатного віку. Клітинні малі імунодефіцити характеризуються гіршим прогнозом за гуморальні і фагоцитарні, оскільки в їх картині переважають важкі вірусні інфекції та неоплазії. Рівні CD4+ Т-лімфоцитів <150 клітин/мл і природних кілерів – <100 клітин/мл крові є предикторами летального результату при ідіопатичній Т-клітинній лімфопенії, як зазначають R gent A. зі спів. [105]. Незважаючи на наявність малосимптомних форм, загалом малі імунодефіцитні хвороби асоційовані зі скороченням терміну життя людини. Так, в нещодавньому по-

пуляційному когортному дослідженні за участю 2 495 пацієнтів з тотальним дефіцитом IgA і 24 509 осіб загальної популяції показаний підвищений ризик смерті пацієнта протягом перших 10-15 років після постановки діагнозу даної імунодефіцитної хвороби [79].

Лікування. Модифікація способу життя та симптоматичне лікування супутніх проявів, таких як тривога, депресія або інсомнія, можуть суттєво покращити якість життя пацієнтів з малими імунодефіцитними хворобами, як показали J rgensen G.H. зі спів. у контрольованому дослідженні на прикладі ізольованого дефіциту IgA у людей [56]. Профілактична або епізодична антибіотикотерапія застосовується для попередження або лікування епізодів бактеріальних інфекцій в імуноскомпрометованих пацієнтів. При розвитку вірусних і грибкових інфекцій призначаються антивірусні препарати та антимікотики згідно з профілем чутливості виявлених мікроорганізмів. Як видається очевидним, стратегія антимікробної хіміотерапії не впливає належним чином на ризик розвитку алергічних, автоімунних та непластичних ускладнень. Повторна вакцинація 23-валентною кон'югованою антипневмококовою вакциною та некон'югованою вакцинною проти гемофільної палички застосовується при ізольованому дефіциті специфічних антиполісахаридних антитіл [128]. Препарат OM-85 BV пройшов кілька контрольованих випробувань як засіб зменшення частоти інфекційних епізодів у пацієнтів із ізольованими дефіцитами IgA і субкласів IgG.

Пацієнтам з важкими формами імунодефіцитів, у яких не вдається знизити частоту інфекційних епізодів за допомогою стратегії антимікробного лікування, доцільно застосовувати базисну імунотерапію згідно з результатами клінічних повідомлень і контрольованих випробувань. Перевагою імунотерапії є не тільки системний вплив на інфекційний процес, однак і здатність допомагати при алергічних, автоімунних та неопластичних ускладненнях імунодефіциту.

При гуморальних імунодефіцитах, включаючи дефіцит тафтсину, у якості базисної імунотерапії застосовуються препарати в/в імуноглобуліну. Під час фази насичення імуноглобулін вводять у середній дозі 600-800 мг/кг/міс, а в фазу підтримуючої терапії – 200-400 мг/кг/міс під контролем результатів вимірювання сироваткових концентрацій імуноглобулінів [95]. У разі непереносимості в/в імуноглобуліну як виключення з правил можна застосовувати препарати 10% в/м імуноглобуліну в дозі 25-50 мг/кг/тиждень [119]. Препарат імуноглобуліну, збагачений IgA та IgM, теоретично може застосовуватися при лікуванні ізольованих дефіцитів значених класів імуноглобулінів, однак доказова база ефективності даного лікарського засобу

обмежена повідомленнями про клінічні випадки і результатами невеликих контрольованих випробувань [35]. Наразі показано, що імуноглобулінотерапія – більше, ніж просто замісне лікування при гуморальних імунодефіцитах, оскільки препарати імуноглобулінів здатні модулювати антитілогенез через вплив на Fc-рецептори B-лімфоцитів [9], а також пригнічувати алергічні [98], автоімунні [10] і навіть непластичні [31] ускладнення, пов'язані з імуною дисфункцією.

При дефіциті маннозозв'язуючого лектину, так само як і при дефіцитах білків системи комплекменту C1-C9, застосовують препарати свіжезамороженої плазми крові від сумісного донора в/в краплинно в дозі 10-15 мл/кг 1 раз на 2 тижні, оскільки у сироватці крові здорових людей містяться необхідні чинники імунітету в достатній кількості. Препарати природного і рекомбінантного маннозозв'язуючого білку наразі успішно пройшли кілька контрольованих випробувань при відповідному імунодефіциті і можуть мати переваги перед плазмою крові завдяки більшій вибірковості дії та кращій переносимості [33].

При клітинних імунодефіцитах у якості базисної імунотерапії застосовують препарати цитокінів – інтерферонів-альфа, -бета та -гамма, інтерлейкінів-2 і -7 [5, 105]. Тимозин-альфа 1 пройшов клінічні випробування при ідіопатичній CD4+ T-клітинній лімфопенії [117] та ізольованому дефіциті природних кілерних T-клітин у людей [121]. Нещодавно ми продемонстрували у контрольованому дослідженні користь від довготривалої безперервної імуномодуючої терапії рекомбінантним інтерфероном-гамма при дефіциті мієлопероксидази фагоцитів.

У разі первинних нейтропеній у якості базисних імунотерапевтичних агентів призначають препарати рекомбінантних гранулоцитарного і гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулюючих чинників у дозі 5-10 мкг/кг маси тіла п/шк, в/м або в/в краплинно від 2 разів на 1 тиждень до 2 разів на 1 місяць залежно від важкості нейтропенії під контролем результатів вимірювання абсолютного вмісту нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові пацієнта [77].

Було здійснено кілька успішних спроб пересадки алогенного кісткового мозку пацієнтам з важкими формами ідіопатичної CD4+ T-клітинної лімфопенії, дефіцитів природних кілерів, IgA та субкласів IgG, що забезпечувало повне відновлення імунологічного фенотипу. Так, Suga S. зі спів. повідомили про успішну передку кісткового мозку 8-річному хлопчику з важким дефіцитом IgG1 від HLA-ідентичної MLC-негативної сестри, оскільки ні профілактична антибіотикотерапія, ні в/в імуноглобулін не зменшили частоту інфекційних епізодів. Після трансплантації відзначалося відновлення сироваткової концентрації IgG1 і повна компенсація клінічного ста-

тусу [120]. Однак відомі випадки неочікуваного перенесення малої імунодефіцитної хвороби реципієнту від донора, що вказує на необхідність ретельного імунологічного обстеження останнього перед трансплантацією [46].

Профілактика. Первинна профілактика малих імунодефіцитних хвороб може здійснюватися за рахунок раціонального планування сім'ї. Заходи вторинної профілактики мають бути зосереджені, передовсім, на попередженні клінічної маніфестації раніше асимптомної імунодефіцитної хвороби. Модифікація способу життя, моніторинг опортуністичних інфекцій та показників імунного статусу є раціональними підходами, які можуть зменшити негативні наслідки імунодефіциту. Пацієнтам слід уникати шкідливих умов виробництва і побуту, що можуть призвести до декомпенсації імунодефіцитної хвороби. Так, особи з первинним дефіцитом мієлопероксидази не повинні контактувати з карбаматними і фосфорорганічними пестицидами та інсектицидами, оскільки такі речовини вибірково пригнічують активність зазначеного мікробіцидного ферменту [102]. Імуносупресивні ліки при алергічних, автоімунних та онкологічних ускладненнях імунодефіциту слід призначати з обережністю з огляду на непоодинокі повідомлення про розвиток важких інфекційних ускладнень в таких випадках [86]. Оптимальною видається стратегія комбінованого підходу – призначення імуносупресивних препаратів на тлі базисної імунотерапії імунодефіциту, що має вивчатися в подальших контрольованих дослідженнях. Пацієнтам з малими імунодефіцитними хворобами слід раціоналізувати програму вакцинації, здебільшого – за рахунок відмови від застосування живих вакцин [64].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Стефани Д., Вельтищев Ю. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М.: Медицина, 1996. — 384 с.
2. Abraham R.S., Recher M., Giliani S. et al. Adult-onset manifestation of idiopathic T-cell lymphopenia due to a heterozygous RAG1 mutation // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131(5). – P. 1421–1423.
3. Ahmad D.S., Esmadi M., Steinmann W.C. et al. Idiopathic CD4 Lymphocytopenia: spectrum of opportunistic infections, malignancies, and autoimmune diseases // *Avicenna J. Med.* – 2013. – Vol. 3(2). – P. 37–47.
4. Airo R., Milanese B., Ferrari C.M. et al. Myeloperoxidase deficiency: prevalence in Brescia Province and a study of microbicidal activity in granulocytes // *Haematologica.* – 1985. – Vol. 70(1). – P. 12–18.
5. Alstadhaug K.B., Croughs T., Henriksen S. et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7 // *JAMA. Neurol.* – 2014. – Vol. 71(8). – P. 1030–1035.
6. Antony J.S., Ojurongbe O., van Tong H. et al. Mannose-binding lectin and susceptibility to schistosomiasis // *J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 207(11). – P. 1675–1683.
7. Baker D.A., Salvatore W., Milch P.O. Effect of low-dose oral contraceptives on natural killer cell activity // *Contraception.* – 1989. – Vol. 39(1). P. 119–124.
8. Banovic T., Yanilla M., Simmons R. et al. Disseminated Varicella Infection Caused by Varicella Vaccine Strain in a Child With Low Invariant Natural Killer T Cells and Diminished CD1d Expression // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204(12). – P. 1893–1901.
9. Bayry J., Fournier E.M., Maddur M.S. et al. Intravenous immunoglobulin induces proliferation and immunoglobulin synthesis from B cells of patients with common variable immunodeficiency: a mechanism underlying the beneficial effect of IVIg in primary immunodeficiencies // *J. Autoimmun.* – 2011. – Vol. 36(1). – P. 9–15.
10. Bertoli L.F., Pappas D.G., Barton J.C., Barton J.C. Serum immunoglobulins in 28 adults with autoimmune sensorineural hearing loss: increased prevalence of subnormal immunoglobulin G1 and immunoglobulin G3 // *BMC. Immunol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 43.
11. Bodamer O.A., Mitterer, G., Maurer W. et al. Evidence for an association between mannose-binding lectin 2 (MBL2) gene polymorphisms and pre-term birth // *Genet. Med.* – 2006. – Vol. 8. – P. 518–524.
12. Bottaro A., DeMarchi M., DeLange G.G. et al. Human IGHC locus restriction fragment length polymorphisms in IgG4 deficiency: evidence for a structural IGHC defect // *Eur. J. Immunol.* – 1989. – Vol. 19(11). – P. 2159–2162.
13. Busch M.P., Valinsky J.E., Paglieroni T. et al. Screening of blood donors for idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia // *Transfusion.* – 1994. – Vol. 34(3). – P. 192–197.
14. Casey C., Brooke T., Davies R., Franklin D. Case report of a family with benign familial neutropenia and the implications for the general dental practitioner // *Dent. Update.* – 2011. – Vol. 38(2). – P. 106–108.
15. Casey J.P., Nobbs M., McGettigan P. et al. Recessive mutations in MCM4/PRKDC cause a novel syndrome involving a primary immunodeficiency and a disorder of DNA repair // *J. Med. Genet.* – 2012. – Vol. 49(4). – P. 242–245.

16. *Celmeli F., Turkkahraman D., Cetin Z. et al.* Selective IgM deficiency in a boy with ring chromosome 18 // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 24(6). – P. 442–444.
17. *Chevallier A., Ifrah N., Monteiro R.C. et al.* Association between acute lymphoblastic leukemia and partial IgA deficiency in a young man - a family study // *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* – 1990. – Vol. 32(2). – P. 159–164.
18. *Cramer R., Soranzo M.R., Dri P. et al.* Incidence of myeloperoxidase deficiency in an area of northern Italy: histochemical, biochemical and functional studies // *Br. J. Haematol.* – 1982. – 51(1) – P. 81–87.
19. *Cuesta B., Fernández J., Pardo J. et al.* Evan's syndrome, chronic active hepatitis and focal glomerulonephritis in IgA deficiency // *Acta. Haematol.* – 1986. – Vol. 75(1). – P. 1–5.
20. *Davies J., Neth O., Alton, E., Klein, N., Turner, M.* Differential binding of mannose-binding lectin to respiratory pathogens in cystic fibrosis // *Lancet.* 2000. – Vol. 355. – P. 1885–1886.
21. *De la Calle-Martin O., Hernandez M., Ordi J, Casamitjana N. et al.* Familial CD8 deficiency due to a mutation in the CD8 alpha gene // *J. Clin. Invest.* – Vol. 2001. – 108(1). – P. 117–123.
22. *De la Concha E.G., Fernandez-Arquero M., Vigil P. et al.* Tumor necrosis factor genomic polymorphism in Spanish IGA deficiency patients // *Tissue Antigens.* – 2000. – Vol. 55(4). – P. 359–363.
23. *Duarte J., Deshpande P., Guiyedi V., et al.* Total and functional parasite specific IgE responses in *Plasmodium falciparum*-infected patients exhibiting different clinical status // *Malar. J.* – 2007. – Vol. 4. – P. 6:1.
24. *Endoh M., Kaneshige H., Tomino Y. et al.* Selective IgM deficiency: a case study // *Tokai J. Exp. Clin. Med.* – 1981. – Vol. 6(3). – P. 327–331.
25. *Fabian I., Aronson M.* Deamination of histamine by peroxidase of neutrophils and eosinophils // *J. Reticuloendothel. Soc.* – 1975. – Vol. 7. – P. 141.
26. *Faulkner G.C., Burrows S.R., Khanna R. et al.* X-Linked agammaglobulinemia patients are not infected with Epstein-Barr virus: implications for the biology of the virus // *J. Virol.* – 1999. – Vol. 73(2). – P. 1555–1564.
27. *Feldman C., Weltman M., Wade A. et al.* A study of immunoglobulin G subclass levels in black and white patients with various forms of obstructive lung disease // *S. Afr. Med. J.* – 1993. – Vol. 83(1). – P. 9–12.
28. *Feng L.* Epidemiological study of selective IgA deficiency among 6 nationalities in China // *Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi.* – 1992. – Vol. 72(2). P. 88–90.
29. *Ferreira R.C., Pan-Hammarström Q., Graham R.R. et al.* Association of IFIH1 and other autoimmunity risk alleles with selective IgA deficiency // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42(9). – P. 777–780.
30. *Ferreira R.C., Pan-Hammarström Q., Graham R.R. et al.* High-density SNP mapping of the HLA region identifies multiple independent susceptibility loci associated with selective IgA deficiency // *PLoS. Genet.* – 2012. – Vol. 8(1). – e1002476.
31. *Fishman P, Bar-Yehuda S, Shoenfeld Y.* IVIg to prevent tumor metastases // *Int. J. Oncol.* – 2002. – Vol. 21(4). – P. 875–880.
32. *Foldager L., Köhler O., Steffensen R. et al.* Bipolar and panic disorders may be associated with hereditary defects in the innate immune system // *J. Affect Disord.* – 2014. – Vol. 164. – P. 148–154.
33. *Frakking F.N., Brouwer N., van de Wetering M.D. et al.* Safety and pharmacokinetics of plasma-derived mannose-binding lectin (MBL) substitution in children with chemotherapy-induced neutropaenia // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45(4). – P. 505.
34. *Fraser P.A., Schur P.H.* Hypoimmunoglobulinemia D: frequency, family studies, and association with HLA // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1981. – Vol. 19(1). – P. 67–74.
35. *Fregonese B., Canepa C., Pasino M., Merlini M.* Selective IgA deficiency. Substitute treatment with human IgA-enriched immunoglobulins // *Minerva. Pediatr.* – 1986. – Vol. 38(17-18). – P. 751–758.
36. *Freiberger T., Litzman J., Vondrusková E.* Role of aspartic acid at position 57 of the HLA-DQ beta chain in sporadic and familial forms of selective IgA deficiency // *Cas. Lek. Cesk.* – 2001. – Vol. 140(24). – P. 770–773.
37. *Fulcher D.A., Katelaris C.H.* Anaphylactoid reactions to local anaesthetics despite IgE deficiency: a case report // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* – 1990. – Vol. 8(2). – P. 133–136.
38. *Gallina R., Bottaro A., Boccuzzi C. et al.* The genetics of IgG4 deficiency: role of the immunoglobulin heavy chain constant region and HLA loci // *Eur. J. Immunol.* – 1992. – Vol. 22(1). – P. 227–233.
39. *Gerber C.E., Niethammer D., Bruchelt G.* Differences in the accumulation of ascorbic acid in normal, myeloperoxidase deficient and NADPH-oxidase deficient granulocytes // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2002. – Vol. 72(4). – P. 251–256.

40. *Giambra V., Cianci R., Lolli S. et al.* Allele *1 of HS1.2 enhancer associates with selective IgA deficiency and IgM concentration // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183(12). – P. 8280–8285.
41. *Go T.* Carbamazepine-induced IgG1 and IgG2 deficiency associated with B cell maturation defect // *Seizure.* – 2004. – Vol. 13(3). – P. 187–190.
42. *Goldstein M.F., Goldstein A.L., Dunsky E.H. et al.* Selective IgM immunodeficiency: retrospective analysis of 36 adult patients with review of the literature // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2006. – Vol. 97(6). – P. 717–730.
43. *Gomes L., Dias J.A.* A consistent pattern of minor immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy // *J. Pediatr Gastroenterol. Nutr.* – 2004. – Vol. 39(1). – P. 101–102.
44. *Goodrich A.L., Tigelaar R.E., Watsky K.L., Heald P.W.* Idiopathic CD4+ lymphocyte deficiency. Report of an unusual case associated with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis and review of the literature // *Arch. Dermatol.* – 1993. – Vol. 129(7) – P. 876–878.
45. *Goubier A., Vocanson M., Macari C. et al.* Invariant NKT Cells Suppress CD8(+) T-Cell-Mediated Allergic Contact Dermatitis Independently of Regulatory CD4(+) T Cells // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133(4). – P. 980–987.
46. *Hammarstrom L., Smith C.I.* Development of IgG2 deficiency in a bone-marrow-transplanted patient. Implication for generation of the anti-carbohydrate antibody repertoire in subclass-deficient individuals // *Transplantation.* – 1987. – Vol. 43(6). – P. 917–919.
47. *Hanson L.A., Söderström R., Nilssen D.E. et al.* IgG subclass deficiency with or without IgA deficiency // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1991. – Vol. 61(2 Pt 2). – S. 70–77.
48. *Hayama K., Sugai N., Tanaka S. et al.* High-incidence of C9 deficiency throughout Japan: there are no significant differences in incidence among eight areas of Japan // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* – 1989. – Vol. 90(4) – P. 400–404.
49. *Ho L.P., Urban B.C., Thickett D.R. et al.* Deficiency of a subset of T-cells with immunoregulatory properties in sarcoidosis // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365(9464). – P. 1062–1072.
50. *Hobbs J.R.* IgM deficiency // *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* – 1975. – Vol. 11(1). – P. 112–116.
51. *Hunh D., Belohradsky B.H., Haas R.* Familial peroxidase-deficiency and acute myeloid leukemia // *Acta Haematol.* – 1978. – Vol. 59(3). – P. 129–143.
52. *Inaoka M.* Innate immunity and hypersensitivity syndrome // *Toxicology.* – 2005. – Vol. 209(2). – P. 161–163.
53. *Jin Z., Ji Z., Hu J.* Mannose-binding lectin gene site mutations and the susceptibility of rheumatic heart disease // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2001. – Vol. 81(21). – P. 1284–1286.
54. *Jolles S., Tyrer M., Johnson M., Webster D.* Long term recovery of IgG and IgM production during HIV infection in a patient with common variable immunodeficiency (CVID) // *J. Clin. Pathol.* – 2001. – Vol. 54(9). – P. 713–715.
55. *Jorgensen G.H., Gardulf A., Sigurdsson M.I.* Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study // *J. Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 33(4). – P. 742–747.
56. *Jörgensen G.H., Gardulf A., Sigurdsson M.I. et al.* Health-related quality of life (HRQL) in immunodeficient adults with selective IgA deficiency compared with age- and gender-matched controls and identification of risk factors for poor HRQL // *Qual. Life Res.* – 2014. – Vol. 23(2). – P. 645–658.
57. *Kalinski T., Jentsch-Ullrich K., Fill S. et al.* Lethal candida sepsis associated with myeloperoxidase deficiency and pre-eclampsia // *APMIS.* – 2007. – Vol. 115(7). – P. 875–880.
58. *Kallio-Laine K., Seppänen M., Aittoniemi J. et al.* HLA-DRB1*01 allele and low plasma immunoglobulin G1 concentration may predispose to herpes-associated recurrent lymphocytic meningitis // *Hum Immunol.* – 2010. – Vol. 71(2). – P. 179–181.
59. *Kashiwakura J., Kawakami Y., Yuki K., et al.* Polyclonal IgE induce mast cell survival and cytokine production // *Allergol. Int.* – 2009. – Vol. 58(3). – P. 411–419.
60. *Kettle A.J., Winterbourn C.C.* Superoxide-dependent hydroxylation by myeloperoxidase // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269(25). – P. 17146–17151.
61. *Kobayashi K., Tanaka Y., Horiguchi S. et al.* The effect of radiotherapy on NKT cells in patients with advanced head and neck cancer // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2010. – Vol. 59(10). – P. 1503–1509.
62. *Korponay-Szab I.R., Dahlbom I., Laurila K. et al.* Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency // *Gut.* – 2003. – Vol. 52(11). – P. 1567–1571.
63. *Koskinen S.* Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency // *J. Clin. Immunol.* – 1996. – Vol. 16(3). – P. 165–170.

64. *Krasnoproshina L.I., Ivanova O.E., Ereemeeva T.P. et al.* Cellular and humoral immunodeficiency in children with vaccine-associated paralytic poliomyelitis // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2006. – Vol. (7). P. 47–54.
65. *Kubota M., Yasunaga M., Hashimoto H. et al.* IgG4 deficiency with Rothmund-Thomson syndrome: a case report // *Eur. J. Pediatr.* – 1993. – Vol. 152(5). – P. 406–408.
66. *Lacombe C., Aucouturier P., Preud'homme J.L.* Selective IgG1 deficiency // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1997. – Vol. 84(2). – P. 194–201.
67. *Laschinger C., Gauthier D., Valet J.P., Naylor D.H.* Fluctuating levels of serum IgA in individuals with selective IgA deficiency // *Vox. Sang.* – 1984. – Vol. 47(1). – P. 60–67.
68. *Latcham F., Merino F., Lang A. et al.* A consistent pattern of minor immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy // *J. Pediatr.* – 2003. – Vol. 143(1). – P. 39–47.
69. *Layward L., Allen A.C., Harper S.J. et al.* Deficiency of IgG subclass antibody response to tetanus toxoid associated with high serum IgA levels in IgA nephropathy // *Clin. Nephrol.* – 1993. – Vol. 40(3) – P. 131–136.
70. *Lim H.K., Sepp nen M., Hautala T. et al.* TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk // *Neurology.* – 2014. – Vol. 83(21). – P. 1888–1897.
71. *Lim L.M., Chang J.M., Wang I.F. et al.* Atypical X-linked agammaglobulinaemia caused by a novel BTK mutation in a selective immunoglobulin M deficiency patient // *BMC. Pediatr.* – 2013. – Vol. 13. – P. 150.
72. *Lindh E., Rosmaraki E., Berg L. et al.* AIRE deficiency leads to impaired iNKT cell development // *J. Autoimmun.* – 2010. – Vol. 34(1). – P. 66–72.
73. *Lisak R.P., Zweiman B.* Serum immunoglobulin levels in myasthenia gravis, polymyositis, and dermatomyositis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1976. – Vol. 39(1). – P. 34–37.
74. *Litwiniszyn-Krzewicka K, Kepa-Gniatkowska A, Słodek G.* IgA and IgD deficiencies associated with chronic active hepatitis and systemic lupus erythematosus // *Pol. Tyg. Lek.* – 1988. – Vol. 43(20) – P. 638–639.
75. *Litzman J., Bartonkova D., Lokaj J.* The efficacy of levamisole treatment in patients with clinical signs of minor immunodeficiency // *Scripta Medica (brno).* – 1995. – Vol. 68(3-4). – P. 103–112.
76. *Litzman J., Burianova M., Thon V., Lokaj J.* Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency in a 16 year old boy // *Allergol. Immunopathol. (Madr).* – 1996. – Vol. 24(4). – P. 174–176.
77. *Lubitz P.A., Dower N., Krol A.L.* Cyclic neutropenia: an unusual disorder of granulopoiesis effectively treated with recombinant granulocyte colony-stimulating factor // *Pediatr. Dermatol.* – 2001. – Vol. 18(5). – P. 426–432.
78. *Ludvigsson J.F., Neovius M., Hammarström L.* Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: a population-based matched cohort study // *J. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 34(4) – P. 444–451.
79. *Ludvigsson J.F., Neovius M., Hammarström L.* IgA deficiency and mortality: a population-based cohort study // *J. Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 33(8). – P. 1317–1324.
80. *Ludvigsson J.F., Neovius M., Stephansson O., Hammarström L.* IgA deficiency, autoimmunity & pregnancy: a population-based matched cohort study // *J. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 34(7). – P. 853–863.
81. *Ludvigsson J.F., Neovius M., Ye W., Hammarström L.* IgA deficiency and risk of cancer: a population-based matched cohort study // *J. Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 35(2). – P. 182–188.
82. *Magen E., Mishal J., Vardy D.* Selective IgE deficiency and cardiovascular diseases // *Allergy Asthma Proc.* – 2015. – Vol. 36(3). – P. 225–229.
83. *Magen E., Schlesinger M., Ben-Zion I., Vardy D.* Helicobacter pylori infection in patients with selective immunoglobulin E deficiency // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21(1). – P. 240–245.
84. *Magen E., Schlesinger M., David M.* Selective IgE deficiency, immune dysregulation, and autoimmunity // *Allergy Asthma Proc.* – 2014. – Vol. 35(2). – e27–33.
85. *Mauch L., Lun A., O'Gorman M.R. et al.* Chronic granulomatous disease (CGD) and complete myeloperoxidase deficiency both yield strongly reduced dihydrorhodamine 123 test signals but can be easily discerned in routine testing for CGD // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53(5). – P. 890–896.
86. *Michel J.L., Perrot J.L., Mitanne D. et al.* Metastatic epidermoid carcinoma in idiopathic CD4+ T lymphocytopenia syndrome // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 1996. – Vol. 123(8). – P. 478–482.
87. *Mitsuiki N., Yang X., Bartol S.J. et al.* Mutations in Bruton's tyrosine kinase impair IgA responses // *Int. J. Hematol.* – 2015. – Vol. 101(3). – P. 305–313.

88. *Mumcu G., Inanc N., Aydin S.Z. et al.* Association of salivary *S. mutans* colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behçet's disease // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 2(53). – S32–36.
89. *Nakagawa T., Ikemoto T., Takeuchi T. et al.* Eosinophilic peroxidase deficiency: identification of a point mutation (D648N) and prediction of structural changes // *Hum. Mutat.* – 2001. – Vol. 17(3). – P. 235–236.
90. *Natta C.L., Outschoorn I.M.* IgG2 deficiency in sickle cell anaemia // *Scand. J. Haematol.* – 1984. – Vol. 33(2). – P. 129–134.
91. *Nauseef W.M., Brigham S., Cogley M.* Hereditary myeloperoxidase deficiency due to a missense mutation of arginine 569 to tryptophan // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269(2). – P. 1212–1216.
92. *Norhagen G., Engström P.E., Hammarström L. et al.* Immunoglobulin levels in saliva in individuals with selective IgA deficiency: compensatory IgM secretion and its correlation with HLA and susceptibility to infections // *J. Clin. Immunol.* – 1989. – Vol. 9(4). – P. 279–286.
93. *Nunoi H., Kohi F., Kajiwara H., Suzuki K.* Prevalence of inherited myeloperoxidase deficiency in Japan // *Microbiol. Immunol.* – 2003. – Vol. 47(7). – P. 527–531.
94. *Ojuawo A., Milla P.J., Lindley K.J.* Non infective colitis in infancy: evidence in favour of minor immunodeficiency in its pathogenesis // *East. Afr. Med. J.* – 1997. – Vol. 74(4). – P. 233–236.
95. *Olinder-Nielsen A.M., Granert C., Forsberg P. et al.* Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 39(1). – P. 44–50.
96. *Osthoff M., Katan M., Fluri F. et al.* Mannose-binding lectin deficiency is associated with smaller infarction size and favorable outcome in ischemic stroke patients // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6(6). – e21338.
97. *Padilla-Docal B., Dorta-Contreras A.J., Bu-Coifiu-Fanego R. et al.* Mannose-binding lectin deficiency with eosinophilic meningoencephalitis due to *Angiostrongylus cantonensis* in children: a case series // *J. Med. Case Rep.* – 2011. – Vol. 5. – P. 330.
98. *Page R., Friday G., Stillwagon P. et al.* Asthma and selective immunoglobulin subclass deficiency: improvement of asthma after immunoglobulin replacement therapy // *J. Pediatr.* – 1988. – Vol. 112(1). – P. 127–131.
99. *Popa V., Kim K., Heiner D.C.* IgG deficiency in adults with recurrent respiratory infections // *Ann. Allergy.* – 1993. – Vol. 70(5). – P. 418–424.
100. *Pope E., Krafchik B.R.* Involvement of three mucous membranes in herpes-induced recurrent erythema multiforme // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005. – Vol. 52(1). – P. 171–172.
101. *Provost T.T., Arnett F.C., Reichlin M.* Homozygous C2 deficiency, lupus erythematosus, and anti-Ro (SSA) antibodies // *Arthritis Rheum.* – 1983. – Vol. 26(10). – P. 1279–1282.
102. *Queiroz M.L., Fernandes M.D., Valadares M.C. et al.* Neutrophil function in workers exposed to organophosphate and carbamate insecticides // *Int. J. Immunopharmacol.* – 1999. – Vol. 21(4). – P. 263–270.
103. *Rachid R, Castigli E, Geha RS, Bonilla FA.* TAC1 mutation in common variable immunodeficiency and IgA deficiency // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2006. – Vol. 6(5). – P. 357–362.
104. *Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Soria N. et al.* Mannose-binding lectin-low genotypes are associated with milder systemic and immunological disease expression in primary Sjögren's syndrome // *Rheumatology (Oxford).* – 2009. – Vol. 48(1). – Vol. 65. – P. 9.
105. *Régent A., Autran B., Carcelain G. et al.* Idiopathic CD4 lymphocytopenia: clinical and immunologic characteristics and follow-up of 40 patients // *Medicine (Baltimore).* – 2014. – Vol. 93(2). – P. 61–72.
106. *Riyaz N., Sasidharanpillai S., Rahima S. et al.* Pyoderma gangrenosum in association with microscopic colitis, idiopathic hypereosinophilic syndrome, selective IgE deficiency and diabetes mellitus // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2015. – Feb 22. [Epub ahead of print].
107. *Rojas-Torres D.S., Bastidas-Yaguana D.K., Sierra-Santos L., Aguilar-Shea A.L.* Importance of selective immunoglobulin A deficiency // *Semergen.* – 2014. – Vol. 40(3). – e65–68.
108. *Román Jiménez M.G., Yamazaki Nakashimada M.A., Blancas Galicia L.* Wiskott-Aldrich syndrome // *Rev. Alerg. Mex.* – 2010. – Vol. 57(5). – P. 171–175.
109. *Romano M., Dri P., Da Dalt L. et al.* Biochemical and molecular characterization of hereditary myeloperoxidase deficiency // *Blood.* – 1997. – Vol. 90(10). – P. 4126–4134.
110. *Röther E., Vaith P., Peter H.H.* Isolated immunoglobulin G (IgG) deficiency in dystrophia myotonica (Curschmann-Steinert) // *Med. Klin. (Munich).* – 1990. – Vol. 85(1). – 150–153.
111. *Rozmanić V., Ahel V., Dessardo S. et al.* Sonographic detection of multiple brain abscesses in a newborn with IgA deficiency // *J. Clin. Ultrasound.* – 2001. – Vol. 29(8). – P. 479–481.

112. *Saevarsdottir S., Steinsson K., Ludviksson B.R. et al.* Mannan-binding lectin may facilitate the clearance of circulating immune complexes – implications from a study on C2-deficient individuals // *Clin. Exp. Immunol.* – 2007. – Vol. 148(2). – P. 248–253.
113. *Samileh N., Ahmad S., Farzaneh A. et al.* Immunity status in children with Bacille Calmette-Guerin adenitis. A prospective study in Tehran, Iran // *Saudi Med. J.* – 2006. – Vol. 27(11). – P. 1719–1724.
114. *Savilahti E., Klemola T., Carlsson B. et al.* Inadequacy of mucosal IgM antibodies in selective IgA deficiency: excretion of attenuated polio viruses is prolonged // *J. Clin. Immunol.* – 1988. – Vol. 8(2) – P. 89–94.
115. *Schafranski M.D., Stier A., Nisihara R. et al.* Significantly increased levels of mannose-binding lectin (MBL) in rheumatic heart disease: a beneficial role for MBL deficiency // *Clin. Exp. Immunol.* – 2004. – Vol. 138(3). – P. 521–525.
116. *Schewior S., Brand M., Santer R.* Celiac disease and selective IgA deficiency in a girl with atypical Turner syndrome // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1999. – Vol. 28(3). – P. 353–354.
117. *Schulof R.S., Lloyd M.J., Cleary P.A. et al.* A randomized trial to evaluate the immunorestorative properties of synthetic thymosin-alpha 1 in patients with lung cancer // *J. Biol. Response Mod.* – 1985. – Vol. 4(2). – P. 147–158.
118. *Soborg C., Madsen H.O., Andersen A.B. et al.* Mannose-binding lectin polymorphisms in clinical tuberculosis // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 188. – P. 777–782.
119. *Söderström T., Söderström R., Enskog A.* Immunoglobulin subclasses and prophylactic use of immunoglobulin in immunoglobulin G subclass deficiency // *Cancer.* – 1991. – Vol. 68(6). – P. 1426–1429.
120. *Suga S., Tanaka R., Tabata N. et al.* Successful bone marrow transplantation in a child with combined IgG subclass deficiency and neutropenia // *Bone Marrow Transplant.* – 1995. – Vol. 16(6). – P. 847–848.
121. *Sugahara S., Ichida T., Yamagiwa S. et al.* Thymosin-alpha1 increases intrahepatic NKT cells and CTLs in patients with chronic hepatitis B // *Hepatol Res.* – 2002. – 24(4). – P. 346–354.
122. *Tanha N., Troelsen L., From Hermansen M.L. et al.* MBL2 gene variants coding for mannose-binding lectin deficiency are associated with increased risk of nephritis in Danish patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus.* – 2014. – Vol. 23(11). – P. 1105–1111.
123. *Terada T., Kaneko H., Li A.L. et al.* Analysis of Ig subclass deficiency: First reported case of IgG2, IgG4, and IgA deficiency caused by deletion of C alpha 1, psi C gamma, C gamma 2, C gamma 4, and C epsilon in a Mongoloid patient // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 108(4). – P. 602–606.
124. *Thio C.L., Mosbruger T., Astemborski J. et al.* Mannose binding lectin genotypes influence recovery from hepatitis B virus infection // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79. – P. 9192–9196.
125. *Uyama E., Hirano T., Ito K., et al.* Adult Ch diak-Higashi syndrome presenting as parkinsonism and dementia // *Acta Neurol. Scand.* – 1994. – Vol. 89(3). – P. 175–183.
126. *Van Kessel D.A., Horikx P.E., Van Houte A.J. et al.* Clinical and immunological evaluation of patients with mild IgG1 deficiency // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – Vol. 118(1). – P. 102–107.
127. *Vel'tishchev Iu.E.* Compensated or minor anomalies of the immune system // *Sov. Med.* – 1988. – Vol. 7. – P. 46–50.
128. *Vendrell M., de Gracia J., Rodrigo M.J. et al.* Antibody production deficiency with normal IgG levels in bronchiectasis of unknown etiology // *Chest.* – 2005. – Vol. 127(1). – P. 197–204.
129. *Vengen I.T., Madsen H.O., Garred P. et al.* Mannose-binding lectin deficiency is associated with myocardial infarction: the HUNT2 study in Norway // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7(7). – e42113.
130. *Venuta A., Penza R., Cellini M. et al.* Primary hypergammaglobulinemic purpura associated with IgG2 deficiency. A case report // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 13(5). – P. 663–665.
131. *Wei C.H., Lin M., Hsieh R.K. et al.* Selective IgA deficiency and anaphylactoid transfusion reaction: a case report // *Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi. (Taipei).* – 1996. – Vol. 57(2). – P. 165–168.
132. *Yalçın E., Kiper N., Göçmen A. et al.* Pigeon-breeder's disease in a child with selective IgA deficiency // *Pediatr. Int.* – 2003. – Vol. 45(2). – P. 216–218.

РЕЗЮМЕ

Малі імунодефіцитні хвороби: визначення, класифікація, клінічні прояви, діагностика і лікування

Мальцев Д.В.

Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця

Імунодефіцитною називається хвороба, в основі якої лежить дефіцит або дефект певного чинника або чинників імунної системи людини (Карл Дресслер).

Термін імунodefіцит позначає виключно лабораторний (молекулярний/клітинний) субстрат імунodefіцитної хвороби. Остання є ширшим поняттям, однак невід'ємним від імунodefіциту, що включає всі клінічні атрибути: етіологію, патогенез, епідеміологію, клінічні прояви, ускладнення, діагностику, диференційний діагноз, прогноз, лікування і профілактику. Під імунною недостатністю слід розуміти функціональну характеристику імунної системи при імунodefіцитній хворобі, подібно до того, як термін дихальна недостатність застосовується в пульмонології, а недостатність кровообігу – в кардіології.

Виділяють великі, або класичні, малі, або мінорні, і селективні, або вибіркові, первинні імунodefіцити. Під селективним імунodefіцитом сьогодні розуміють випадки вибіркового зниження резистентності тільки до одного мікроорганізму. Прикладом є первинний автосомно-домінантний або автосомно-рецесивний дефіцит Toll-like рецептору 3 типу, при якому розвивається виключно скроневий частковий некротично-геморагічний енцефаліт, викликаний вірусом простого герпесу 1 типу, зі збереженням резистентності до інших мікроорганізмів.

В англomовній літературі для позначення малих імунodefіцитів зазвичай використовуються терміни мінорний імунodefіцит (minor immunodeficiency) або м"який імунodefіцит (mild immunodeficiency).

В даному науковому огляді містяться основи сучасного вчення про етіологію, патогенез, клініку, діагностику, лікування і профілактику малих імунodefіцитних хвороб як поширеної в людській популяції патології імунної системи.

Огляд буде корисним для клінічних імунологів, алергологів, сімейних лікарів, терапевтів, педіатрів, оториноларингологів, пульмонологів, гастроентерологів, неврологів, інфекціоністів і широкого кола медичної спільноти.

Ключові слова: малий імунodefіцит, імунодіагностика, імунотерапія.

РЕЗЮМЕ

МАЛЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ БОЛЕЗНИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Мальцев Д. В.

Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца

Иммунодефицитной называется болезнь, в основе которой лежит дефицит или дефект определенного фактора или факторов иммунной системы человека (Карл Дресслер). Термин иммунодефицит обозначает исключительно лабораторный (молекулярный / клеточный) субстрат иммунодефицитной болезни. Последняя является более широким понятием, однако неотъемлемым от иммунодефицита, включающий все клинические атрибуты: этиологию, патогенез, эпидемиологию, клинические проявления, осложнения, диагностику, дифференциальный диагноз, прогноз, лечение и профилактику. Под иммунной недостаточностью следует понимать функциональную

характеристику иммунной системы при иммунодефицитных болезни, подобно тому, как срок дыхательная недостаточность применяется в пульмонологии, а недостаточность кровообращения - в кардиологии.

Выделяют большие, или классические, малые или минорные, и селективные, или избирательные, первичные иммунодефициты. Под селективным иммунодефицитом сегодня понимают случаи избирательного снижения резистентности только к одному микроорганизму. Примером является первичный аутосомно-доминантный или аутосомно-рецесивный дефицит Toll-like рецептора 3 типа, при котором развивается исключительно височный долевым некротически-геморрагический энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса 1 типа, с сохранением резистентности к другим микроорганизмам.

В англоязычной литературе для обозначения малых иммунодефицитов обычно используются термины минорный иммунодефицит (minor immunodeficiency) или малый иммунодефицит (mild immunodeficiency).

В данном научном обзоре приведены основы современного учения об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике, лечении и профилактике малых иммунодефицитных болезней как распространенной в человеческой популяции патологии иммунной системы.

Обзор будет полезен для клинических иммунологов, алергологов, семейных врачей, терапевтов, педиатров, оториноларингологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, неврологов, инфекционистов и широкого круга медицинской общности.

Ключевые слова: малый иммунодефицит, иммунодиагностика, иммунотерапия.

ABSTRACT

SMALL IMMUNODEFICIENCY DISEASES: DEFINITION, CLASSIFICATION, CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Maltsev D. V.

Institute of Experimental and Clinical Medicine, O.O. Bogomolets

An immunodeficiency disease is called a disease, which is based on deficiency or defect of a certain factor or factors of the human immune system (Carl Dressler). The term immunodeficiency refers exclusively to the laboratory (molecular/cell) substrate of immunodeficiency disease. The latter is a broader concept, but is integral to the immunodeficiency, which includes all clinical attributes: etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical manifestations, complications, diagnosis, differential diagnosis, prognosis, treatment and prevention. Under immune insufficiency one should understand the functional characteristics of the immune system in patient with immunodeficiency disease, just as the term respiratory failure is used in pulmonology, and blood circulation insufficiency is in cardiology.

Allocate large, or classical, small, or minor, and selective primary immunodeficiencies. Under the selective immunodeficiency today understand cases of selective reduction of resistance to only one microorganism. An example is the primary autosomal dominant or auto-

mal recessive deficiency of the Toll-like type 3 receptor, which develops exclusively temporal partial necrotic-hemorrhagic encephalitis caused by a simple herpes simplex virus type 1, with normal resistance to other microorganisms.

In the English literature for and the indication of small immunodeficiencies, the terms minor minor immunodeficiency or mild immunodeficiency (mild immunodeficiency) are commonly used. About 20 forms of minor immunodeficiencies in humans are known now.

This scientific review contains the basic of the modern doctrine of etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment and prophylaxis of small immunodeficiency diseases as a common pathology of the immune system in the human population.

The review will be useful for clinical immunologists, allergists, family physicians, physicians, pediatricians, otorhinolaryngologists, pulmonologists, gastroenterologists, neurologists, infectious diseases specialists and a wide range of medical community.

Key words: small immunodeficiency, immunodiagnostic, immunotherapy.