Л.Р. Выхристенко, В.В. Янченко, Д.К. Новиков

Клиническое значение дефицитов иммуноглобулинов у взрослых

Витебский государственный медицинский университет

Различают первичные (ПИД) и вторичные (ВИД) дефициты иммуноглобулинов. ПИД обусловлены дефектами генов клеток системы иммунитета и клинически проявляются, как правило, в первые месяцы и годы жизни. В некоторых случаях клинические проявления ПИД могут отсутствовать в течение продолжительного периода времени и развиваются только у взрослых после контакта с определенными инфектами, чаще вирусами краснухи, кори, Эпштейна–Барр. Например, при дисиммуноглобулинемии (дефицит субклассов IgG2 и IgG4), общем вариабельном иммунодефиците (ОВИД) первые симптомы болезни наблюдаются во второй или третьей декаде жизни [1, 4]. В таких случаях достаточно сложно установить, является ли иммунодефицит первичным или приобретенным, т. е. вторичным, поскольку важнейшие ключевые признаки и симптомы в обоих случаях сходны. До настоящего времени имеет место гиподиагностика иммунодефицитов как в раннем возрасте (детском, подростковом, юношеском), так и у взрослых. Не-

редко пациенты с локализованными хроническими, рецидивирующими, плохо поддающимися лечению инфекциями в течение 5–10 и более лет наблюдаются только «узкими» специалистами – оториноларингологами, дерматологами, гастроэнтерологами, инфекционистами или терапевтами. И только ретроспективный анализ медицинской документации, тщательно собранный иммунопатологический анамнез заболевания, анамнез жизни и семейный анамнез, а также иммунологическое обследование позволяют выявить иммунодефицит.

Патогенетические основы иммунодефицитов с преобладанием дефектов иммуноглобулинов

Первичная недостаточность В-лимфоцитов составляет 50–60% среди 120 известных ПИД [1–4]. Основная функция В-лимфоцитов – синтез иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) и образование специфических антител. Иммуноглобулины (Ig) различных классов являются антителами и обеспечивают различные механизмы иммунитета.

Различают тяжелые, характеризующиеся полным отсутствием В-лимфоцитов и Ig и более легкие, селективные дефициты антител или снижение их уровня. Степень выраженности В-клеточной недостаточности зависит от вида генетического дефекта и варианта мутации гена в лимфоцитах.

Дефициты Ig подразделяют на две основные категории [17]:

1. Гипогаμμαглобулинемии: ранний дебют: X-сцепленная агаμμαглобулинемия (АГГ), другие АГГ; поздний дебют: общий вариабельный иммунодефицит.

2. Дисгаμμαглобулинемии: гипогаμμαглобулинемия с высоким содержанием IgM (гипер-IgM), дефицит IgA, дефицит субклассов IgG.

Около 85% случаев наличия у мальчиков гипогаμμαглобулинемии или агаμμαглобулинемии и дефицита В-лимфоцитов связано с различными дефектами гена В-клеточной тирозинкиназы (Btk). Частота данного синдрома составляет 1:50000.

В 15% случаев при гипогаμμαглобулинемии или АГГ обнаруживаются дефекты других генов. Среди таких пациентов 5–10% — девочки [11]. У них выявляются дефекты генов, продукты которых играют большую роль в процессах созревания и дифференцировки В-лимфоцитов. Так, описаны дефекты генов, активирующих рекомбинацию (Rag-1 и Rag-2),

мутации или делеции гена, кодирующего структуру элементов пре-В-клеточного рецептора, в частности мутации гена $\lambda 5/14.1$, кодирующего структуру суррогатных легких цепей, мутации генов тяжелых μ -цепей, рецептора Ig α [18]. Аномалии рецепторного комплекса В-клеток связаны с различными дефектами В-клеточного линкерного (адапторного) белка — BLNK, отсутствие или недостаточная функция которого приводит к нарушению активации ферментов (фосфолипазы C-гаμμα, Btk и др.) и, соответственно, задержке развития В-лимфоцитов на стадии про-В-клеток [11, 13].

У части больных выявляются аномалии поздней фазы дифференцировки В-клеток, когда из них образуются плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины, что составляет основу патогенеза селективного дефицита IgA и ОВИД. Селективный дефицит IgA — наиболее часто встречающаяся форма иммунодефицита. Ее частота составляет в популяции 1: (400–3000) [4]. При этом дефиците содержание IgA в сыворотке ниже 0,7 г/л, тогда как уровни IgG и IgM нормальные. Примерно в 15–20% случаев недостаточность IgA сочетается с дефицитом одного или нескольких субклассов IgG, например IgG2 и IgG4 [14]. Описано сочетание недостаточности IgA и субклассов IgG с

атаксией-телеангиэктазией [19], со снижением уровня IgM. Дефицит IgA нередко сопровождается появлением аутоантител.

Общий вариабельный иммунодефицит объединяет гетерогенную группу болезней, характеризующихся гипогаммаглобулинемией (менее 250 мг/дл всех Ig в крови), дефицитом антител и рецидивирующими бактериальными инфекциями. Эти наследственные иммунодефициты встречаются с частотой 1:25000. Заболевание может манифестировать в детском, подростковом или юношеском возрасте, нередко после 20 лет, при этом степень выраженности и тип гипогаммаглобулинемии индивидуальны. Большинство больных ОВИД имеют нормальное количество циркулирующих в крови Т-лимфоцитов и Ig-позитивных В-лимфоцитов, но эти В-лимфоциты не способны дифференцироваться в Ig-секретирующие плазматические клетки. Больные имеют низкий сывороточный уровень Ig в ответ на иммунизацию белковыми и полисахаридными антителами. При ОВИД выявляют полигенные дефекты: поражение В-лимфоцитов, повышенную Т-супрессорную активность, недостаточность функции Т-хелперов, дефицит цитокинов, нарушение Т-В-клеточного взаимодействия, дефект генов класса HLA II, мутацию гена TNFRSF13B в локусе 17p11.2, коди-

рующего трансмембранный активатор [5, 9].

Примерно 75% больных ОВИД имеют дефект Т-лимфоцитов. Наиболее часто у них выявляют дефект гена в локусе Xq26, кодирующего лиганд CD40 (CD40L, или CD154; TNFSF5; GP39). CD40L — мембранный белок, состоящий из 261 аминокислоты, присутствующий на поверхности CD4⁺Т-лимфоцитов, связывается с CD40 молекулой на В-лимфоцитах, эпителиальных, дендритных клетках, CD8⁺ Т-лимфоцитах и стимулирует ответ на антиген. Нарушение взаимодействия между CD40L и CD40 приводит к аномалиям переключения синтеза Ig и формирования цитокинов — ФНО, ИЛ-12 и гамма-интерферона. Уровень CD40L мРНК повышает ИЛ-4 — индуктор продукции IgE, в то время как ИФН-γ является ингибитором продукции IgE и снижает уровень CD40L мРНК.

В результате нарушения взаимодействия Т- и В-клеток, т. е. если В-клетки не получают соответствующие сигналы активации от Т-клеток, возникает, кроме ОВИД, иммунодефицит с гиперпродукцией IgM (гипер-IgM-синдром). Гипер-IgM-синдром на молекулярном уровне представляет собой недостаточность Т-лимфоцитов, в частности мутацию гена CD154 Т-клеток, что приводит к нарушениям в гене CD40L. Наследование заболевания сцепле-

но с X-хромосомой (1-й тип) и встречается в 70% случаев. В основе патогенеза аутосомно-рецессивного гипер-IgM-синдрома (2-й тип) лежит дефект гена цитидиндезаминазы и экспрессии CD40 на В-клетках. В крови при гипер-IgM-синдроме определяется дефицит IgG, IgA и IgE (или полное их отсутствие) в сочетании с повышенным уровнем IgM. В настоящее время гипер-IgM-синдром исключен из группы дефектов антителообразования и отнесен к комбинированным дефектам [15].

Таким образом, при иммунодефицитах с преимущественным нарушением синтеза Ig имеют место генетически детерминированные нарушения синтеза молекул активации, необходимых для нормального созревания и дифференцировки В-клеток. Вид и степень выраженности первичной В-клеточной недостаточности индивидуальны для каждого пациента.

Приобретенные, или вторичные, иммунодефицитные болезни (ВИБ) – заболевания, в основе которых лежат недостаточность, дефекты в системе иммунитета, индуцированные экстраемальными воздействиями на нее, вирусами или другими инфектами и клинически проявляющиеся рецидивами инфекционно-воспалительных заболеваний любой локализации [3].

Важнейшие признаки ВИБ:

- наличие клинического синдрома, ассоциированного с инфекцией;

- отсутствие наследственной и генетической обусловленности;

- возникновение на фоне нормальной реактивности;

- сохранение иммунодефицита (при хроническом течении) после успешного лечения основного заболевания и устранения факторов, индуцировавших его; отсутствие спонтанной нормализации иммунного статуса;

- рецидивирование на фоне обычного лечения.

ВИБ могут возникать в различных звеньях системы иммунитета: Т- и В-лимфоцитарном, макрофагальном, гранулоцитарном, комплементном. Выделяют следующие основные формы В-клеточных ВИБ (Д.К. Новиков, В.И. Новикова, 1994, 1996, 1998):

1. Синдром вторичного иммунодефицита при В-клеточных опухолях (плазмцитомы, болезнь Вальденстрема, В-лимфолейкозы и лимфомы).

2. Пангипогамаглобулинемия.

3. Дисиммуноглобулинемии: gAM, GaM, GAm, Gam, gaM, GAM, gAm (G, A, M – нормальная или повышенная концентрация Ig сыворотки крови; g, a, m – отсутствие или сильное понижение концентрации Ig).

4. Дефициты субклассов IgG (G1, G2, G3, G4).

5. Вторичный дефицит секреторного IgA.

6. Дефицит IgM.

7. Синдром дефицита антител.

Особая самостоятельная форма ВИБ — общая переменная иммунодефицитная болезнь (ОВИДБ) у взрослых — приобретенный вариант иммунодефицита, который может проявиться в любом возрасте. Основным клиническим признаком ОВИДБ являются рецидивирующие инфекции, вызываемые условно-патогенными микробами. Он возникает под воздействием экологически неблагоприятных факторов, средств и методов лечения, профессиональных вредностей. ОВИДБ — один из самых распространенных синдромов недостаточности иммунитета. Нарушения иммунного статуса при нем включают комбинированную количественную и функциональную недостаточность Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций, Ig, системы гранулоцитов и комплемента. Полные дефекты какого-либо звена системы иммунитета не характерны для данной патологии. Дополнительным отличием ОВИДБ от врожденного, первичного ОВИД может служить восстановление секреции Ig или уровня других сниженных показателей иммунного статуса после иммунокоррекции.

Клиника и диагностика дефицитов иммуноглобулинов

Наблюдается повышенная чувствительность организма больного к пиогенным бактериям, что проявляется рецидивами гнойных инфекций барьерных тканей — кожи

и слизистых оболочек различной локализации. Возбудители инфекций — *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. Поскольку существенных нарушений в работе Т-клеточного иммунитета у больных с недостаточностью Ig не наблюдается, вирусные инфекции (за исключением энтеровирусов и папилломавирусов) и туберкулез встречаются с такой же частотой, как в общей популяции. Инфекционные очаги чаще локализованы в ЛОР-органах, верхних и нижних дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте, суставах, ЦНС; может наблюдаться септицемия [12, 16].

При всех иммунодефицитах инфекционному процессу свойственны затяжной характер, резистентность к адекватной антибактериальной терапии, тяжелое течение, осложнения и переход хроническую форму. Исключение составляет селективный дефицит IgA, нередко бессимптомный.

Для такого ПИД у детей, как агаммаглобулинемия, характерно раннее развитие рецидивирующих бактериальных инфекций — в конце первого года жизни, поскольку в сыворотке крови ребенка 6–12 месяцев имеются IgG-антитела, полученные при трансплацентарном переносе от матери. Чаще всего отмечаются инфекции слизистых оболочек околоносовых пазух и легочной ткани

(в 60% случаев), пиодермии (25%), конъюнктивиты (8%), гастроэнтериты (35%), артриты (20%), менингиты и энцефалиты (16%), несколько реже – септицемия (10%) и остеомиелит (3%) [10]. При АГГ, сцепленной с X-хромосомой, больные чувствительны к энтеровирусам ЕСНО или Коксаки, вирусам гепатита и полиомиелита, а также к инфекциям, вызванным *Pneumocystis carinii*.

При гипер-IgM-синдроме 1-го типа и ОВИД наблюдаются Т-клеточные нарушения разной степени тяжести, что сопровождается тяжелыми оппортунистическими инфекциями, вызванными *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium*, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*. При ОВИД часто развиваются рецидивирующая герпес-зостерная инфекция, тяжелая диарея, напоминающая диарею при целиакии, но реакция на безглютеновую диету при этом отсутствует; описаны также артриты и аутоиммунные нарушения. Гетерогенность клинической инфекционной симптоматики характерна и для приобретенной формы – ОВИДБ у взрослых.

При многих формах недостаточности функций В-лимфоцитов встречается аутоиммунная патология (ревматоидный артрит, аутоиммунные эндокринопатии, волчаночноподобный синдром, хронический вирусный гепатит, язвенный колит,

болезнь Крона, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения), повышена частота опухолей лимфоретикулярной системы и желудочно-кишечного тракта.

Для постановки диагноза ИД с нарушением синтеза Ig необходимо изучить семейный анамнез (случаи ранней младенческой смерти, патологическое невынашивание беременности у родственников больного, зарегистрированные факты иммунодефицита в семье). Из анамнеза заболевания следует выяснить возраст, в котором развивались инфекции, их локализацию, частоту и продолжительность эпизодов обострения, определить, какими микроорганизмами был вызван инфекционный процесс, какова была эффективность лечения, возникала ли необходимость во введении внутривенных антимикробных препаратов.

Важное значение в постановке диагноза и выборе антимикробного препарата для лечения имеет идентификация микроорганизма. При нарушениях в системе В-лимфоцитов возбудителями инфекций являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Giardia lamblia*, *Ureaplasma urealyticum*, иногда энтеровирусы и папилломавирусы.

Лабораторная диагностика дефектов В-клеток включает общий

анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (оценка проводится с учетом возрастных особенностей гемо-граммы), определение популяции клеток системы иммунитета (Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций), иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, содержания субклассов IgG (G1, G2, G3, G4) и иногда IgA1, IgA2. Подтверждают диагноз характерные изменения иммунного статуса больного.

Количество В-лимфоцитов общих (CD19⁺, CD20⁺, CD72⁺) в периферической крови взрослых в норме составляет 190–660 клеток в 1 мм³, однако при дефицитах Ig оно может существенно не меняться.

Дефицит IgG (<0,02 г/л) в сочетании с низким или неопределяемым уровнем В-лимфоцитов указывает на агаммаглобулинемию. Диагностически значимым для АГГ является отсутствие Btk на поверхности лимфоцитов, что можно определить методом проточной цитометрии.

Повышенный или нормальный уровень IgM в сочетании с низкими уровнями IgA и IgG наблюдается при гипер-IgM-синдроме.

Увеличение уровня Ig имеет место при хронической инфекции, аутоиммунных системных болезнях или злокачественных новообразованиях.

Поскольку при нормальных уровнях Ig иногда может наблюдаться дефектный специфический ответ, в лабораторную диагностику

В-клеточных ПИД включена количественная оценка уровня антител (изогемагглютинины, титры антител к антигенам вакцин столбняка, дифтерии, пневмококка).

Для диагностики часто встречающегося комбинированного дефицита Т- и В-лимфоцитов требуется изучение ответа этих клеток на митогены.

С помощью молекулярно-генетического анализа возможна диагностика дефекта гена, однако такое исследование выполняется в специализированных лабораториях.

Лечение дефицитов иммуноглобулинов

Основным методом лечения пациентов с тяжелыми формами агаммаглобулинемий и гипогаммаглобулинемий является внутривенное введение сывороточных иммуноглобулинов. Заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) показана при АГГ, ОВИД и гипер-IgM-синдроме и должна проводиться на протяжении всей жизни больного [1, 4, 6].

В Республике Беларусь зарегистрированы следующие препараты внутривенных иммуноглобулинов: Гамма В.В. (Индия), во флаконе 50 мл содержится 2,5 г IgG; Веноиммун (Украина), во флаконе 50 мл содержится 2,5 г IgG, во флаконе 25 мл — 1,25 г IgG.

Используют следующую схему заместительной терапии ВВИГ

1. В режиме насыщения:

- ВВИГ: 2 раза в неделю в дозе 100–200 мг/кг, в месячной дозе до 1,2 г/кг веса больного.

- Нативная плазма: 2 раза в неделю в дозе 15–20 мл/кг, в месячной дозе до 120 мл/кг.

2. Поддерживающая терапия:

- ВВИГ: 400–600 мг/кг каждые 3–4 недели.

- Нативная плазма: 1 раз в месяц в дозе в дозе 15–20 мл/кг веса больного.

Режим дозирования и дозы ВВИГ могут быть изменены в зависимости от признаков наличия инфекции и уровня Ig. С целью определения необходимого количества ВВИГ для конкретного пациента мы предлагаем использовать следующие простые расчеты:

$X = m \cdot 0,132 \cdot (G_1 - G_2)$, где X – необходимое количество IgG; m – вес пациента; G_1 –желаемый уровень IgG; G_2 –уровень IgG на момент обследования. Например, если $m=70$ кг, $G_1=7$ г/л, $G_2=3,7$ г/л, то $X=30$ г, или 12 флаконов по 2,5 г.

Первые несколько введений ВВИГ проводят в стационаре. Препарат рекомендуется вводить медленно – со скоростью от 0,6 до 4,8 мг/кг/ч. Для снижения риска развития аллергических реакций возможна премедикация кортикостероидами и антигистаминными препаратами. При введении препаратов могут на-

блюдаться головная боль, лихорадка, озноб, боли в животе, тошнота; в редких случаях возможно развитие тяжелых осложнений – асептического менингита, гемолитической анемии, почечной недостаточности. Кроме внутривенного за рубежом используется подкожный способ введения Ig [8].

Контроль эффективности лечения рекомендуется проводить через 4 недели, уровень IgG должен составлять не менее 5 г/л (нижняя граница нормы IgG у здорового человека – 8 г/л). Режим дозирования и дозы ВВИГ могут быть изменены в зависимости от признаков наличия инфекции и уровня Ig.

Расчет прогнозируемого уровня IgG на определенную дату проводится по формуле:

$$Y = G \left(\frac{1}{2} \right)^{\frac{t_1}{t_2}}$$

где Y – прогнозируемый уровень IgG; G – уровень IgG на момент обследования; t_1 – количество суток после введения IgG; t_2 – период полураспада IgG (21 сутки). Например, если $G = 8$ г/л, $t_1 = 14$, то $Y = 5,04$ г/л.

Проведение заместительной терапии не показано при полном селективном дефиците IgA, поскольку введение ВВИГ, содержащих некоторое количество IgA, сопровождается синтезом анти-IgA-антител

(IgE) к донорским компонентам крови и развитием анафилаксии. При неполном дефиците IgA (снижение уровня более чем на 2 SD по сравнению с нормой для данного возраста, но не менее 0,7 г/л) с целью замещения дефицита IgG возможно введение ВВИГ, содержащих некоторое количество IgA, так как риск развития осложнений незначительный. Для предупреждения анафилактических реакций при проведении заместительной терапии следует использовать препараты ВВИГ высокого качества с минимальным содержанием IgA.

При появлении минимальных признаков инфекции назначается антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия с учетом индивидуальной чувствительности патогена (как в виде монотерапии, так и в виде различных комбинаций).

В период обострения, наряду с заместительной и противомикробной терапией, показаны В-миметики (миелопид), в период ремиссии — адаптогены, иммуномодуляторы растительного происхождения, иммуномодулирующие вакцины (ликопид, рибомунил, ВП-4, пневмо-23), физиотерапия.

Неотъемлемой частью лечения вторичных дефицитов Ig является выяснение и устранение причины болезни, без чего невозможно успеш-

ное восстановление функций системы иммунитета.

При своевременно назначенной адекватной терапии продолжительность жизни пациентов с первичной В-клеточной недостаточностью относительно велика в сравнении с Т-клеточными или комбинированными формами ПИД. Так, показатель смертности через 25 лет после постановки диагноза ОВИД составляет 24%, показатель 20-летней выживаемости — 64% среди лиц мужского пола и 67% среди лиц женского пола (по сравнению с 92% и 94% в остальной популяции) [7]. В настоящее время благодаря картированию генов, дефекты которых приводят к появлению X-АГГ и гипер-IgM-синдрома 2 типа, становится возможным проведение генотерапии.

Нами диагностированы два случая дефицита Ig, симптомы которых проявились не в раннем детском, а в подростковом возрасте. Оба пациента предъявляли жалобы на частые эпизоды инфекций (более 10 раз в год — ОРВИ, ангины, гаймориты, отиты, конъюнктивиты, фурункулез, пневмонии), по поводу которых назначались длительные курсы антибактериальной терапии. С целью уточнения диагноза больным неоднократно проводились рентгенологические, бактериологические и вирусологические обследования, бронхоскопия, консультации гема-

толога, онколога, инфекциониста, фтизиатра, дерматовенеролога.

Впервые иммунологическое обследование выполнено в 18- и 20-летнем возрасте. Выявлены дефицит IgG (0,3 и 0,5 г/л) и отсутствие IgA и IgM в сыворотке крови; других отклонений от нормы показателей иммунограммы (Т-лимфоциты, Т-хелперы, Т-супрессоры, иммунорегуляторный индекс, В-лимфоциты, циркулирующие иммунные комплексы, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число) не обнаружено.

Пациентам назначена заместительная терапия ВВИГ в дозе 400 мг/кг/мес, плазма 500 мл, на фоне которой отмечалась положительная клиническая и иммунологическая динамика. Так, через месяц уровень IgG составил 4,98 г/л в первом случае и 6,92 г/л во втором, что удовлетворяет критериям эффективности терапии. Количество эпизодов обострения инфекции снизилось в 9,5 и 12 раз соответственно, длительность противомикробной терапии уменьшилась на 160 и 175 дней. В дальнейшем пациентам было рекомендовано регулярное введение ВВИГ с целью поддержания уровня IgG 4–6 г/л.

Трудности диагностики дефицитов иммуноглобулинов связаны с недостаточной настороженностью и осведомленностью практикующих врачей в отношении их патогенеза и клинических симптомов. Больных

с частыми бактериальными инфекциями и неэффективностью противомикробной терапии необходимо обследовать иммунологическими методами, поскольку у них вероятны В-клеточные иммунодефициты. Раннее выявление иммунопатологии позволяет предупредить развитие тяжелых деструктивных изменений органов и тканей вследствие повторных инфекций или генерализации процесса. Внедрение в лечение пациентов с агаммаглобулинемией, гипогаммаглобулинемией, дефицитом антител заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами наряду с адекватной антибактериальной и другими видами симптоматической терапии позволяет существенно изменить прогноз заболевания, повысить качество и увеличить продолжительность жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лолор Г., Фишер П., Адельман Д. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Практика, 2000.
2. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунология: учеб. пособие. – Витебск: ВГМУ, 2006.
3. Новиков Д.К. Патология системы иммунитета. – М.: Национальная академия микологии, 2003.
4. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология / пер. с англ. – М.: Мир, 2000.
5. Ashman R., Schaffer F., Kemp J. et al. // J. Clin. Immunol. – 1992. – Vol. 12. – P. 406–414.
6. Ballou M. // Аллергология и иммунология. – 2003. – Vol. 4 (3). – P. 78–90.
7. Cunningham-Rundles C., Bodian C. // Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 92. – P. 34–48.
8. Durandy A., Wahn V., Petteway S. et al. // Intern. Arch. Allergy Immunol. – 2005. – Vol. 136. – P. 217–229.
9. Eisenstein E.M., Chua K., Strober W. // J. Immunol. – 1994. – Vol. 152. – P. 5957–5968.

10. *Lederman H., Winkelstein J.* // *Medicine.* – 1985. – Vol. 64. – P. 145–156.
11. *Minegishi Y., Rohrer J., Coustan-Smith E.* et al. // *Science.* – 1999. – Vol. 286. – P. 1954–1957.
12. *Noordzij J., De Bruin-Versteeg S., Comans-Bitter W.* et al. // *Pediatr. Res.* – 2002. – Vol. 51. – P. 159–166.
13. *Pappu R., Cheng A.M., Li B.* et al. // *Science.* – 1999. – Vol. 286. – P. 1949–1954.
14. *Plebani A., Monafo V., Avanzini M.* et al. // *Monogr. Allergy.* – 1986. – Vol. 20. – P. 171–178.
15. Primary immunodeficiency diseases: Report of a WHO Scientific Group // *Clin. Exp. Immunol.* – 1998. – Suppl. 1. – P. 1–28.
16. *Spickett G., Farrant J., North M.* et al. // *Immunol. Today.* – 1997. – Vol. 18. – P. 325–328.
17. *Van der Meer J., Kuijpers T.* // *Management of infections in immunocompromised patients.* – Philadelphia: WB Saunders, 2000. – P. 47–88.
18. *Yel L., Minegishi Y., Coustan-Smith E.* et al. // *New Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1486–1493.
19. *Yount W., Hong R., Seligmann M.* et al. // *J. Clin. Invest.* – 1970. – Vol. 49. – P. 1957–1966.

ПАНАНГИН ПОМОЩЬ СЕРДЦУ