

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 638.252(470.41)

Ф. И. СИБГАТУЛЛИНА, Р. С. ФАТХУЛЛИНА

Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ

Первичные иммунодефициты у детей в Республике Татарстан

Сибгатуллина Фарида Ильдусовна

кандидат медицинских наук,

врач-иммунолог ДРКБ

420138, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 140, тел.: (843) 269-50-10

В статье представлены результаты многолетней работы по диагностике первичных иммунодефицитов (ПИД) в Республике Татарстан. Установлены структура ПИД и частота отдельных форм. Показаны современные возможности иммунологического скрининга, диагностики и лечения тяжелых иммунодефицитных состояний у детей.

Ключевые слова: иммунодефицитные состояния, диагностика, лечение.

F. I. SIBGATULLINA, R. S. FATKHULLINA

Primary immunodeficiencies at children in Republic Tatarstan

In article results of long-term work on diagnostics of primary immunodeficiencies (PID) in Republic Tatarstan are presented. Structure PID and frequency of separate forms is established. Modern opportunities immunological screening, diagnostics and treatment heavy immunodeficient conditions at children are shown.

Keywords: immunodeficient conditions, diagnostics, treatment.

В последние годы стало очевидным, что первичные иммунодефициты (ПИД) — более частые заболевания, чем это предполагалось ранее. Частота встречаемости ПИД в мире составляет в среднем 1:10 000 (суммарно по всем формам) и сравнима с частотой муковисцидоза. В РТ имеют ПИД 860 000 детей до 18 лет.

Регистрация клинических случаев ПИД в консультативной поликлинике ДРКБ ведется с 1996 г. Регистр первичных иммунодефицитов в РТ представляет собой современную базу данных о больных детях, содержит информацию об основных клинических проявлениях, осложнениях, иммунных и молекулярно-генетических дефектах, сведения о терапии и ее эффективности. Данные о больных с иммунодефицитами в Республике Татарстан передаются в Российский регистр первичных ИДС, который создан на базе отделения клинической иммунологии РДКБ, отдела иммунопатологии НИИ детской гематологии. На конец 2008 г. в Республике Татарстан выявлено 56 детей, страдающих ПИД, идентифицировано 16 форм. Частота встречаемости 1:15 000 (для сравнения: в РТ муковисцидозом страдают 51 ребенок). Из 56 детей, больных первичным иммунодефицитом, 28 детей прошли обследование в отделении клинической иммунологии РДКБ г. Москвы. Данные по распределению больных по различным формам и летальности представлены в таблице 1.

В соответствии с классификацией ПИД, использованной в Российском регистре, нами выделено 4 основные группы. Большинство детей имеют дефекты антителопродукции — 37%, комбинированные иммунодефициты диагностированы у 30% детей, дефекты фагоцитоза — у 14%, другие иммунодефициты составили 19%. Если сравнить полученные данные с Российским регистром, то, как видно из таблицы 2, распределение больных по основным группам соответствует данным РФ.

Соотношение больных мужского и женского пола — 5:1, что обусловлено преимущественно X-сцепленным типом наследования целого ряда первичных иммунодефицитов: X-сцепленной агаммаглобулинемии, X-сцепленной хронической гранулематозной болезни, синдромом Вискотта–Олдрича (СВО), X-сцепленной тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН), X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом.

Среди наших больных встречаются семейные случаи заболевания. У двух двоюродных сестер родились сыновья с синдромом Вискотта–Олдрича, у женщины от первого и второго мужа родились 2 сына с синдромом Вискотта–Олдрича, у двух женщин от первого и второго мужа по 2 сына с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью.

Из 56 детей, включенных в регистр РТ, шестеро умерло от инфекций (синдром Вискотта–Олдрича, тяжелый комбинирован-

ный иммунодефицит, атаксия - телеангиэктазия, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, хроническая гранулематозная болезнь, гиперIgE- синдром), двое умерло от кровотечений (синдром Вискотта-Олдрича), один — от онкологического заболевания (аутоиммунный лимфопролиферативный синдром). Одному больному с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью проведена трансплантация стволовых клеток от отца в 2005 г., у него произошло приживление трансплантата и восстановление иммунологических показателей.

Для педиатров важно четко представлять, что диагноз ПИД подразумевает типичные клинические симптомы и соответствующие иммунологические нарушения, отвечающие критериям диагностики каждого конкретного заболевания. У наших больных клинические проявления ИД соответствовали описанным симптомам в Международной классификации первичных иммунодефицитов. Более 50 детей с подозрением на ПИД прошли заочную и очную консультацию в отделении клинической иммунологии РДКБ г. Москвы (заведующий отделением Кондратенко И.В.).

В сегодняшнем сообщении мы остановимся на наиболее распространенной форме ПИД — дефекте продукции антител. Следует обратить внимание на принципы ранней диагностики глубоких антителных дефектов в связи с возможностью сохранения высокого, близкого к нормальному качества жизни больных в течение многих лет при условии раннего начала и регулярного проведения заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ).

ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ОВИН).

ОВИН является одним из наиболее частых первичных иммунодефицитов. Его распространенность колеблется от 1:50 000 до 1:200 000. Мальчики и девочки болеют одинаково часто. У детей заболевание развивается в возрасте 2-7 лет. Существует еще два возрастных пика диагностирования ОВИН: 25-30 и 50-60 лет.

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ:

значительное снижение основных классов сывороточных иммуноглобулинов — IgA, IgM, IgG, суммарно менее 300 мг/дл (< 3г/л). У большинства больных количество циркулирующих В-клеток сохраняется в пределах нормальных значений.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ:

повторные инфекции респираторного и желудочно-кишечного трактов, высокая частота лимфопролиферативных и желудочно-кишечных злокачественных опухолей, а также хронические воспалительные заболевания кишечника — неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. У трети больных отмечается спленомегалия и /или генерализованная лимфаденопатия. Лимфоидная гиперплазия в желудочно-кишечном тракте клинически проявляется синдромом мальабсорбции (диарея, потеря массы). Из аутоиммунных проявлений у 50% больных встречаются артриты, анемии, тромбоцитопении, нейтропении. Противопоказана вакцинация оральной полиомиелитной вакциной из-за опасности развития вакциноассоциированного полиомиелита, вакцинация другими вакцинами неэффективна в связи с неспособностью к выработке антител, но безопасна.

Мы наблюдали 4 мальчиков с ОВИН. Средний возраст постановки диагноза ОВИН составляет 10 лет (от 7 до 17 лет). У 3 мальчиков с ОВИН первые симптомы заболевания появились в возрасте 1,5 лет, у одного — в 9 лет, в виде частых, тяжелых инфекций уха, носа, легких, плохо поддающихся лечению. К 5, 12 и 14 годам соответственно у больных сформировались

следующие клинические проявления иммунодефицита. У больного С. Ильшата, 12 лет (фото 1) — хроническая пневмония с бронхообструктивным синдромом, проведена средняя и нижняя лобэктомия справа по поводу бронхоэктазов, хронический гнойный пансинусит и мезотимпанит. У больного И. Вовы, 14 лет — двухсторонние бронхоэктазы, хронический гнойный мезотимпанит. У больного Ш. Анатолия, 7 лет — хроническая пневмония, хронический гнойный синусит и мезотимпанит. Данные лабораторных методов исследования больных с ОВИН представлены в таблице 3. Особенностью течения иммунодефицита у представленных 3 больных была очень схожая клиника. У мальчиков не было аутоиммунных расстройств, инфекции были представлены только бактериальным поражением ЛОР-органов и легких. Поздняя диагностика и неадекватная терапия иммунодефицита уже к школьному возрасту привели к развитию таких тяжелых осложнений, как бронхоэктатическая болезнь, хронический отит и синусит.

У больного Г. Ильназа, 13 лет, заболевание дебютировало в 9 лет в виде острого гломерулонефрита с нефротическим синдромом. С этого же времени мальчик стал постоянно кашлять, перенес несколько бронхитов и синуситов, стала рецидивировать простая герпетическая инфекция. Обследование у пульмонолога выявило хронический деформирующий бронхит, формирование бронхоэктазов. Только после иммунологического обследования был выставлен диагноз ОВИН. У всех 4 больных диагноз общей вариабельной иммунологической недостаточности подтвержден в отделении клинической иммунологии РДКБ г. Москвы.

В настоящее время больные 15, 16, 21 и 24 лет соответственно. Они социально адаптированы, учатся, работают. Постоянно получают заместительную терапию ВВИГ из расчета 0,4 г/кг 1 раз в месяц и пожизненную профилактическую антибактериальную терапию (бисептол в возрастной дозировке). Обострений тяжелых бактериальных инфекций не было у Г. И. с 2007 г., у Ш. А. — с 2000 г., у И. В. — с 1999 г., у С. И. — с 2002 г.

АГАММАГЛОБУЛИНЕМΙΑ (АГГ) С ДЕФИЦИТОМ В-КЛЕТОК

АГГ с дефицитом В-клеток — вторая по частоте форма тотального дефицита иммуноглобулинов после ОВИН. Заболевание развивается вследствие дефекта гена В-клеточной тирозинкиназы (btk), происходит задержка созревания В-клеток на уровне пре-В-лимфоцитов. Наследуется X-сцепленно, болеют мальчики. Характерно раннее начало заболевания — на первом году жизни.

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ:

снижение концентрации сывороточного IgG, менее 200 мг/л (< 2г/л), отсутствие IgA и IgM. Количество В-клеток резко снижено (менее 2% или отсутствуют).

КЛИНИКА:

повторные бактериальные инфекции респираторного, желудочно-кишечного трактов, кожи. Высокая чувствительность к энтеровирусам, которые могут вызывать тяжелые менингоэнцефалиты. Характерна гипоплазия лимфоузлов (при пальпации периферические лимфоузлы не пальпируются) и миндалин. Возможны агранулоцитоз и аутоиммунные расстройства в виде ревматоидного артрита, склеродермии.

Лечение всех форм агаммаглобулинемии основывается на заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения в сочетании с иммунотерапией. Заместительная терапия препаратами внутривенного иммуноглобулина (Интраглобин, Интрафект, Октагам, Гамимун и др.)

Таблица 1.

Распределение больных с первичными иммунодефицитами по нозологическим формам (ДРКБ МЗ РТ - 1996-2008 гг.)

Диагноз	Количество больных	Летальность	Пол	
			М	Ж
Дефекты антителопродукции				
1. Селективный дефицит IgA	12		6	6
2. Агаммаглобулинемия без В-клеток (АГГ – без В- клеток)	4		4	-
3. Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН)	4		4	-
Комбинированные иммунодефициты				
1. Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)	4	1 (2005 г.)	4	-
2. Синдром Вискотта-Олдрича (СВО)	7	4 (1996, 1998, 2001, 2008 г)	4	-
3. Атаксия-телеангиэктазия (А-Т)	5	1 (2005 г)	3	2
4. Хронический кожно-слизистый кандидоз (ХКСК)	1		1	-
Дефекты фагоцитоза				
1. Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)	2	1 (2005 г.)	2	-
2. ГиперIgE-синдром	2	1 (2005 г.)	1	1
3. Врожденные нейтропении	4		1	3
Другие иммунодефициты				
1. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АИЛПС)	1	1 (2006 г.)	1	-
2. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром	1	1 (2007 г.)	1	-
3. Энтеропатический акродерматит	6		5	1
4. Синдром Блума	1		1	-
5. Эктодермальная дисплазия ангигидротическая с ИД	1		1	-
6. Недифференцированный ИД	1		-	1
Всего:		56	10	

начинается с момента установления диагноза и проводится один раз в 3-4 недели пожизненно. В начале лечения или при обострении инфекции проводится терапия насыщения — 1-1,5 г/кг массы тела больного в месяц, поддерживающая доза составляет 0,4 г/кг 1 раз в 4 недели. Доза иммуноглобулина 0,4 г/кг вводится одномоментно со скоростью 20 капель в минуту. Цель заместительной терапии — достижение претрансфузионного уровня IgG в сыворотке крови больного больше 500 мг/дл. Этот уровень в обычных условиях предохраняет пациента от тяжелых бактериальных инфекций. Для профилактики бактериальных инфекций назначается постоянная терапия антибактериальными препаратами в возрастной дозе. При наличии хронических инфекций проводится длительная в течение многих месяцев терапия ципрофлоксацином. При обострении бактериальной инфекции проводится парентераль-

ная антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия: как правило, это 2 или 3 антибактериальных препарата. При длительной антибактериальной терапии обычно редко возникают побочные эффекты, которые проходят при смене препарата. Противовирусные и противогрибковые препараты применяют при ОВИН постоянно или интермиттирующими курсами в зависимости от тяжести течения соответствующих инфекций. Такое лечение позволяет значительно улучшить состояние больных, избежать формирования тяжелых осложнений бактериальных инфекций, в первую очередь деформирующего бронхита и тяжелой дыхательной недостаточности, предотвратить развитие амилоидоза.

Мы наблюдаем 4 детей с АГГ без В-клеток. Агаммаглобулинемия без В-клеток у больного И. Ильназа, 13 лет (возраст постановки диагноза АГГ), дебютировала в 1,5 года в виде ревматоидного артрита (фото 2). Инфекции глаз, уха и легких были «мягкого» течения, поэтому на них не было обращено особое внимание, как и на отсутствие лимфоидной ткани у ребенка (миндалины, периферические лимфатические узлы). Только в Институте ревматологии в возрасте 4 лет впервые были исследованы сывороточные иммуноглобулины. Было обнаружено полное отсутствие иммуноглобулинов (IgA = 0, IgM = 0, IgG = 0) и В-клеток (CD19 = 1%, CD20 = 2%).

В это время (1991 г.) заместительная терапия в России препаратами внутривенного иммуноглобулина не проводилась. Больной получал нативную плазму по 500 мл ежемесячно до 2000 г. Полиартрит прогрессировал, присоединился дерматомиозитоподобный синдром, склеродерма, инфекционные осложнения (отит, синусит, бронхит). Только с 2000 г. после начала использования в терапии ВВИГ удалось добиться стабилизации состояния, уменьшилась частота обострений гнойных инфекций респираторного тракта, но склеродерма сохранялась. Однако по месту жительства введение иммуноглобулина проводится не регулярно и в недостаточном объеме, в связи с чем в марте 2004 г. больной перенес менингоэнцефалит, в течение 9 дней находился в коматозном состоянии. В настоящее время больному 22 года. Из-за выраженных контрактур в шейно-грудном отделе позвоночника, плечевых, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых, межфаланговых, тазобедренных, коленных, голеностопных, плюсне-фаланговых суставах и двусторонней тугоухости социальная адаптация резко снижена, больной требует постоянного ухода.

Таблица 2
Распределение частоты различных форм иммунодефицитов в Татарстане и в целом по России

Формы ИД	РТ	РФ
Дефекты антителопродукции	37	50,0
Комбинированные иммунодефициты	30	27,0
Дефекты фагоцитоза	14	13,3
Дефекты комплемента	-	1,0
Другие	19	8,7

Больному Ш. Даниле, 2 года 10 мес., на диагноз АГГ без В-клеток вышли «случайно». Анамнез заболевания: болен с 2 лет, после перенесенной бронхопневмонии в 2 года 3 мес., стал ежемесячно болеть с высокой температурой, все это сопровождалось кашлем, гнойным ринитом, гнойным конъюнктивитом. Лихорадка купировалась только после назначения антибиотиков. После последних 2 эпизодов респираторных инфекций отмечались отечность левого коленного сустава, ограничение движения в левом коленном и тазобедренном суставах, по поводу чего ребенок получал НПВС с положительной динамикой.

По инициативе родителей проведено иммунологическое обследование, при этом было выявлено полное отсутствие иммуноглобулинов (от 22.08.08: IgA — 0,06 г/л, IgM — 0,6 г/л, IgG — 0,7 г/л). Родители обратились для консультации в поликлинику ДРКБ, где была заподозрена болезнь Брутона (АГГ — без В-клеток). При повторном обследовании диагноз АГГ без В-клеток был подтвержден (от 11.09.08: IgA — 0,2 г/л; IgM — 0,4 г/л; IgG — 2,05 г/л; CD20 — 0,1%). Диагноз полностью подтвердился в отделении клинической иммунологии РДКБ (г. Москва) в октябре 2008 г.

СЕЛЕКТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ IGA

Значительное снижение сывороточного IgA отмечается в среднем с частотой 1 на 500-700 человек. Предположительно дефект является результатом отсутствия созревания IgA-продуцирующих лимфоцитов.

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ:

снижение уровня сывороточного иммуноглобулина IgA ниже 5-7 мг/дл (< 0,05 - 0,07 г/л) у детей старше 4 лет.

КЛИНИКА:

инфекции ЛОР-органов и легких с нетяжелым течением.



Мальчик с ХНЗЛ с бронхообструктивным синдромом. Средняя и нижняя лобэктомия справа по поводу бронхоэктазов (7 лет). Хронический гнойный пансинусит. Хронический гнойный мезотимпанит. Рецидивирующая простая герпетическая инфекция.

ПИД : Общая вариабельная иммунная недостаточность IgA = 0, IgM = 0, IgG =< 1г/л, CD20 = 2,4% (7-27%)

Редко переходит в хронические формы, аллергические и аутоиммунные заболевания. В целом заболевание имеет хороший прогноз. Прививки проводятся по календарю. Рекомендована дополнительная вакцинация против пневмококка, ХИБ-инфекции и гриппа. Противопоказано введение препаратов

Таблица 3
Результаты лабораторных методов обследования больных ОВИН

	С. Илшат, 12 лет	И. Вова, 14 лет	Ш. Толя, 7 лет	Г. Ильназ, 15 лет	Норма
Ig A (г/л)	Не определяется	0,59	Не определяется	Следы	0,9-3,5
Ig M (г/л)	Не определяется	1,5	Не определяется	0,06	0,8-2,5
Ig G (г/л)	Менее 1г/л	2,25	2,58	4,2	5,6-17,0
CD 20	2,9 -4%	6,8%	7,5%	6,0	7,4 – 27%
CD 3	68 – 47%	52%	51%	84%	58 – 88%
Абс.кол-во (10/л)	1,89	0,84	3,84	6,4	0,8 – 2,5
CD 4	13-20%	16,8%	12,8%	46%	30 – 60 %
Абс.кол-во (10/л)	0,3 – 0,5	0,27	0,96	0,91*10	0,6 – 2,5
CD 8	13 – 55%	35%	23%	54%	13 – 40%



крови. При необходимости по жизненным показаниям разрешается введение отмытых эритроцитов.

Под нашим наблюдением находится 12 детей с селективным дефицитом IgA. Клинические и лабораторные данные представлены в таблице 4.

Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей (по классификации ВОЗ: транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия).

Возраст проявления: 6 мес.-5 лет. Нет постоянных и характерных значимых симптомов. Возможны следующие клинические варианты: бессимптомный, повторные инфекции дыхательных путей, осложненные инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония), гнойные отиты, фурункулез. Значимые лабораторные признаки: уровень сывороточного IgG < 3 г/л у ребенка > 1 года, нормализующийся к 5 годам.

Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия ежегодно регистрируется у 10-15 детей. В клинике преобладают жалобы на субфебрилитет, частые респираторные заболевания, хронический энтероколит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как следует из вышеизложенного, современная медицина предоставляет возможности для терапии больных с врожденными дефектами иммунной системы.



Больной с ревматоидным артритом, НФ III ст. Склеродерма, дерматомиозитоподобный синдром. Хронический бронхит. Хронический гнойный отит, двусторонняя тугоухость. Хронический вирусный гепатит С.

ПИД: Агаммаглобулинемия без В клеток
IgA — 0, IgM — 0, IgG — 0, В-лф — 0

Таблица 4.

Клинические и лабораторные данные детей с селективным дефицитом IgA.

К. К., девочка, 11 лет (2003 г.)	ХНЗЛ. Двусторонние бронхоэктазы. Рецидивирующий гнойный отит	IgA = 0-0 IgM = 1,0-0,6 IgG = 4,2 – 11,3
М. Д., мальчик, 16 лет (2001 г.)	ХНЗЛ. Двусторонние бронхоэктазы. Удалены средняя доля правого легкого и нижняя доля левого легкого. Хронический вирусный гепатит В	IgA = 0-0 IgM = 2,0 – 1,28 IgG = 29,0 -15,6
С. М., девочка, 12 лет (2003 г.)	Хронический деформирующий бронхит. Резекция нижней доли слева. Хронический синусит. Отставание в физическом развитии	IgA = 0-0 IgM = 2,3-2,75 IgG = 13,32 -15,96
Т. Р., 17 лет (2005 г.)	Хронический деформирующий бронхит	IgA < 0,2 (0) IgM = 0,9 IgG = 11,0
С. И., 10 лет (2004 г.)	Атопическая бронхиальная астма (быт+пыль+эпид), легкое интермиттирующее течение. Аллергический риносинусит. Хронический деформирующий бронхит.	IgA = 0 IgM = 1,64 IgG = 20,32 IgE = 504 ед.
Н. А., 5,5 лет (2007 г.)	Атопическая бронхиальная астма (быт+пыль+эпид), тяжелое течение. Аллергический ринит	IgA < 0,2 IgM = 10,6 IgG = 1,78
Р. М., мальчик, 17 лет (2003 г.)	Аутоиммунный тиреоидит с тиреотоксикозом. Сахарный диабет I типа, тяжелой степени. Артрит коленных суставов. Частые респираторные инфекции	IgA = 0 IgM = 0,7 IgG = 22,2
Т. А., девочка, 13 лет (1996 г.)	Распространенная склеродермия. Лейкопения. Ювенильное маточное кровотечение	IgA = 0-0 IgM = 1,35 IgG = 13,4
З. Л., девочка, 5 лет 8 мес. (2006 г.)	ЮРА левого коленного сустава, без поражения глаз, медленно прогрессирующее течение	IgA < 0,2 IgM = 1,9 IgG = 11,8
Ш. Р., 10 лет (1999 г.)	Вялотекущий увеит	IgA = 0,14 IgM = 0,5 IgG = 7,96
Г. Ф., 4 года (2004 г.)	Аутоиммунный увеит	IgA < 0,2 (0) IgG = 4,5
С. Ю., 5 лет (2005 г.)	Аутоиммунный увеит обоих глаз, непрерывного рецидивирующего течения	IgA < 0,2 (отс.) IgM = 1,2 IgG = 9,2
Г. Ф., 5 лет (2007 г.)	Субфебрилитет. Рецидивирующие респираторные инфекции	IgA < 0,2 (0) IgM = 2,2 IgG = 17,17



Скорость внедрения новых технологий не позволяет считать безнадежными даже больных с наиболее тяжелыми вариантами иммунодефицитного состояния. Использование современных средств связи делает доступными заочные консультации и обмен биологическим материалом, например, ДНК. У многих больных ПИД заболевание не диагностируется, и они умирают от септических, онкологических, неврологических, аутоиммунных или других заболеваний. Использование рекомендованных клинических критериев и иммунологический скрининг, доступный на уровне республиканских и крупных городских больниц с последующим уточнением диагноза в специализированном центре, обеспечивает проведение рациональной консервативной терапии по месту жительства больного и более активной терапии, например, трансплантации костного мозга, в специализированных центрах.

ЛИТЕРАТУРА

Гомес Л.А. Современные возможности диагностики и терапии первичных иммунодефицитов. Собрание трудов 2-го национального конгресса Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ); 21-24 сентября 1998 г.; Москва, Россия.

Кондратенко И.В., Бологов А.А. и др. Общая вариабельная иммунная недостаточность: особенности клинических проявлений в виде развития аплазии кроветворения. Педиатрия 1997; 4: 45-49.

Кондратенко И.В., Галкина Е.В. и др. Синдром Вискотта-Олдрича: особенности клинических проявлений и консервативной терапии. Педиатрия 2001; 4: 29-34.

Кондратенко И.В., Литвина М.М., Резник И.Б. Нарушения Т-клеточного иммунитета у больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью. Педиатрия 2001; 4: 18-22.

Кондратенко И.В., Коноплева Е. А. и др. Варианты клеточных дефектов у детей с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом. Педиатрия 2001; 4: 23-28

Кондратенко И.В., Сидоренко И.В. и др. Регистр первичных иммунодефицитов. Детская больница 2002; 24: 18-23.

Кондратенко И.С., Сидоренко И.В., Ильина Н.И. и др. Регистр первичных иммунодефицитов. Детская больница 2002; 2 (8): 18-23.

Кондратенко И.В., Пашенко О.Е. и др. Особенности течения первичных иммунодефицитов. Детская больница 2003; 2 (12): 30-32.

Кондратенко И. В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. М.: Медпрактика М, 2005. с. 131

Пашенко О.Е., Кондратенко И.В., Бологов А.А. Регистр первичных иммунодефицитов. Детская больница 2007; 1 (27): 8-10.

Медицинские стандарты, протоколы диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы. М.: Медицина, 2000. с.117

Первичные иммунодефициты. Методические рекомендации. Научно-исследовательский институт детской гематологии ЖРКБ МЗ РФ. Москва. 1999.

Пищальников А.Ю., Теплова С.Н. Регистр первичных иммунодефицитов Южно-Уральского региона. Аллергология 2000; 1: 25-28.

Резник И.Б. Современное состояние вопроса первичного иммунодефицита. Педиатрия 1996; 2: 4-14.

Резник И.Б., Ковалев И. Г. и др. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром – новая форма иммунодефицита. Педиатрия 1997; 4: 42-44.

Румянцев А. Г., Зиновьева Н. В. и др. JgA дефицит: вопросы клиники и патогенеза. Педиатрия 2001; 4: 51-55

Сибгатуллина Ф.И., Агафонова Е.В. и др. Синдром Вискотта-Олдрича. Педиатрия 1998; 2: 103-106.

Сибгатуллина Ф.И. Энтеропатический акродерматит. Детская больница 2003; 4 (14): 51- 53.

Сибгатуллина Ф.И., Полякова О.П. Дефицит цинка и энтеропатический акродерматит. Аллергология и иммунология в педиатрии 2006; 2- 3 (9): 46-50.

Bili H, Nizou C et all. Comon variable immunodeficiency and total villous atrophy regressive after gluten-free diet. Rev Med Interne 1997; 18: 9 724-6

Brestel E. P. Et all. am. J. Dis. Child 1982; 136: 774-776.

Buehring I., Friedrich B et all. Chronic sinusitis refractory to standard management in patients with humoral immunodeficiencies. Clin Exp Immunol 1997; 109: 3 468-72

Buckley R.H. et all. Immun. Rev. 1974; 41: 288-314.

Chuhjo T. et all. Successful treatment of persistent erythroid aplasia caused by parvovirus B 19 infection in patient with common variable immunodeficiency with low-dose immunoglobulin. Am. J. Hematol. 1999; 60: 3 224-4.

Davies S.W., Juniper M.C., Gray W et all. Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common variable hypogammaglobulinaemia treated with cyclosporin A. Thorax 2000; 55:1 88-90.

Eibl M.M. wolfnm Common variable immunodeficiency: clinical aspects and recent progress in identifying the immunological defectis Folia microbiol (Praha) 1995; 4: 360-6

Elenitoba – Johnson K.S., Jaffe E.S. Lymphoproliferati disorders associated with congenital immunodeficiencies. Semin Diagn Pathol 1997; 1: 35-47.

Grimbaber B. et all. New Eng. J. Med. 1999; 340: 622-702.

Lai Ping So A., Mayer L. Gastrointestinal manifestations of primary immunodeficiency disorders. Semin Gastrointest Dis 1997; 1: 22-32.

Lee A.H., Levinson A.L., Schumacher H.R. JR . Hypogammaglobulinemia and rheumatic disease. Semin Arthritis Rheum 1993; 4: 252-64

Le Cleach, Benchikhi H. et all. Hand-foot-mouth syndrom recurring during common variable deficiency. Ann Dermatol Venereol 1999; 126 : 3 251-3

Leung D. Y.M. et all. J. Clin. Invest. 1986; 77: 952-957.

Lum L.G., Tuberger D., Corash L., Blaese M et al. New Engl. J. Med. 1980; Vol. 302: 892-896.

Maeda K., Teranishi T., Majima T. et all . A case of common variable immunodeficiency that responded to long-term erythromycin chemotherapy. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 1999; 37:9 699-703

Ochs H.D., Rosen F.S. The Wiskott-Aldrich syndrome. In Ochs H.D., Smith C.I.E., Puck G.M9 (eds). Primary Immunodeficiency Diseases. New-York, Oxford Universitiy Press, 1999. p.292

Primary immunodeficiency Desiesis/ Report of a WHO scientific Group. Clin. Exp. Immun. 1995; Vol. 9: Suppl.1.

Rudge P. et all. Encephalomyelitis in primari hypogammaglobulinaemia. Brain. 1996; 119 (Pt1):. 1-15.

Sleasman J.W. The association between immunodeficiency and the development of autoimmune diseases. adv dent5 Res 1996; 10:1 57-61.

Sullivan K.E. Resent anderstanding of Wiskott-Aldrich syndrom. Curr. Opin.Hemotal, 1999; v.5: 8-14.

Van Meurs J.C., Lightman S. et all. Retinal vasculitis occurring with variable immunodeficiency syndrom. Am J Ophthalmol 2000; 129 : 2 269-70

Vella F.S., Simone B. et all. Acute disseminated encephalomyelitis as initial clinical manifestation of common variable immunodeficiency. A case report. Recenti Prog Med 2000; 91: 7-8 365-7.

Uluhan A., Sager D., Jasin H.E. Juvenile rheumatoid arthritis and common variable hypogammaglobulinemia. J. Rheumatol 1998; 25:6 1205-10.

Washington K., Stenzel T.T., Buckley R.H. et all. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. Am J. Surg. Pathol 1996; 20 : 10 1240-52.

Yousry T.A., Strupp M., Bruning R. Common variable immunodeficiency leading to spinal subacute combined degeneration monitored by MRI. J. Neurol Neurosurg psychiatry 1998; 64:5 663-6.

Zullo A., Romiti A., Rinaldi V. et al . Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency. Gut 1999; 45 : 1 77-81.