

М.М. Васильева

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ: ОБЩИЙ ВАРИАБЕЛЬНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ

*Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения министерства здравоохранения
Хабаровского края, 680009, ул. Краснодарская, 9, тел. 8-(4212)-72-87-15, e-mail: rec@ipkszh.khv.ru;
Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.И. Сергеева,
680009, ул. Краснодарская, 9, тел. 8-(4212)-39-04-91, г. Хабаровск*

Резюме

В настоящем обзоре приводятся данные о наиболее часто встречающемся первичным иммунодефиците гуморального звена иммунитета – общем переменном иммунодефиците, особенностям клинических проявлений данной патологии, а также особенностям диагностики и лечения. Заболевание может развиваться в любом возрасте, что является его особенностью. Однако во всем мире отмечается поздняя диагностика первичных иммунодефицитов. Общий переменный иммунодефицит характеризуется полиморфной неспецифической картиной, включая поражения практически всех систем организма. Инфекционная патология и онкологические заболевания являются основной причиной летальных исходов у данного контингента больных. Раннее выявление пациентов с общим переменным иммунодефицитом и своевременное назначение им заместительной терапии ВВИГ будет способствовать увеличению продолжительности и улучшению качества их жизни.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, общий переменный иммунодефицит.

M.M. Vasilieva

PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES: GENERAL VARIABLE IMMUNODEFICIENCY (GVID)

*Postgraduate Institute for Public Health Workers;
Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S.I. Sergeev, Khabarovsk*

Summary

This review provides data on the most common primary immunodeficiency of the humoral immunity – the general variable immunodeficiency, the characteristics of the clinical manifestations of this pathology, as well as the features of diagnostics and treatment. The disease can develop at any age. However, around the world there is a late diagnostics of primary immunodeficiencies. The disease is characterized by a polymorphic nonspecific picture including lesions of almost all body systems. Infectious pathology and oncological diseases are the main cause of death in this group of patients. Early detection of patients with general variable immunodeficiency and the prescription of IVIG replacement therapy will increase the duration and improve their quality of life.

Key words: primary immunodeficiencies, common variable immunodeficiency.

Первичные иммунодефициты (ПИД) – врожденные нарушения системы иммунитета, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов системы иммунитета, а именно клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза, системы комплемента. В настоящее время идентифицировано более 140 точных молекулярно-генетических дефектов, приводящим к стойким иммунным дисфункциям [7].

Актуальность проблемы диагностики первичных иммунодефицитов связана с поздней диагностикой данной патологии во всем мире. Однако, благодаря современным методам лабораторной диагностики, отмечается тенденция к улучшению состояния диагностики ПИД [16]. На сегодняшний день, предположительно, 1 из 10 000 человек страдает тяжелой формой первичного иммунодефицита, а распространенность легких форм ПИД (селективная недостаточность иммуноглобулинов класса А (Ig A) в популяции может достигать до 1 на 250-300 человек [4, 29, 37].

Первичные иммунодефициты могут манифестировать как в детском возрасте, так и у взрослых. Среди

первичных иммунодефицитов у взрослых особое место занимает общий переменный ИД (ОВИД) – иммунодефицит, представляющий собой гетерогенный синдром, характеризующийся преимущественным поражением гуморального звена иммунитета в сочетании с другими иммунными нарушениями, в частности, с изменениями Т-клеточного звена иммунитета [17].

Синонимы: Common variable immunodeficiency (CVID), общая переменная гипогаммаглобулинемия, общий переменный иммунодефицит, приобретенная агаммаглобулинемия, гипогаммаглобулинемия взрослых, дисгаммаглобулинемия.

Частота ОВИД в общей популяции колеблется от 1: 10000 до 1: 20000. Заболевание может развиваться в любом возрасте, что является характерной особенностью заболевания, но у большинства больных манифестация болезни происходит в возрасте 20-40 лет. Исследователи выделяют несколько пиков заболевания: 1-й в возрасте от 1 года до 5 лет, 2-й в возрасте 16-20 лет, 3-й в возрасте 50-60 лет. Одинаково часто страдают мужчины и женщины – 55 % и 45 % соответственно [2, 3, 10, 13].

Этиология и патогенез

ОВИД – сборная группа первичных иммунодефицитов. Диагноз ставят после исключения других вариантов нарушения антителообразования, а так же исключения все известных других причин нарушения гуморального иммунитета. Встречаются различные типы наследования – аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное, Х-сцепленное, однако чаще всего выявляют спорадические случаи, в которых наследование не прослеживается.

Этиология и патогенез данного иммунодефицита остаются не совсем ясными до настоящего времени. При ОВИД нельзя однозначно сказать, первичный или вторичный характер носят имеющиеся иммунные нарушения. До сих пор неясно, связано ли это с генетической предрасположенностью или с влиянием разнообразных факторов непосредственно на генетический аппарат иммуокомпетентной клетки уже в процессе онтогенеза. Считается, что в 10-25 % случаев ОВИД наследуется, а в большинстве случаев является спорадическим заболеванием. Описаны мутации в генах TACI, ICOS, BAFF-R и др. [27, 33].

О влиянии наследственного фактора свидетельствуют семейные случаи ОВИН, высокая частота аномальных концентраций иммуноглобулинов в семьях таких больных и др. На приобретённый характер ОВИН указывают поздний дебют клинических проявлений, меньшая тяжесть инфекционных осложнений, выраженные изменения клеточного иммунитета.

Во всём мире продолжается изучение этиологии и патогенеза ОВИД. В последнее время показано, что в патогенезе ОВИД могут принимать участие нарушения в функционировании Ca^{2+} -зависимого синтеза В-клеток, что ведёт к недостаточности В-клеточной активации пролиферации.

В некоторых случаях, при прогрессирующем характере течения болезни, В-клетки исчезают из периферической крови. Однако, до настоящего времени, не обнаружен эндогенный В-клеточный дефект, приводящий к терминальным нарушениям дифференцировки, при котором В-клетки не дифференцируются в плазматиты. Также поражаются макрофаги и выявляются признаки нарушения функции Т-лимфоцитов, в частности нарушение экспрессии генов некоторых растворимых и мембраносвязанных молекул (МНС II и III классов, CD 40L), участвующих в межклеточных взаимодействиях. Дефицит Т-клеточного звена иммунитета обычно прогрессирует с возрастом. Замечена тесная связь заболевания с селективным дефицитом Ig A, выявляемым с высокой частотой у членов семей больных ОВИД [6].

У пациентов с ОВИД или селективным дефицитом Ig A, а также членов их семей отмечается сцепление с определенными аллелями главного комплекса гистосовместимости МНС, а именно HLA-DQB1-HLA-A [14, 38].

Таким образом, основными механизмами развития ОВИД являются следующие: количественный дефицит В-клеток; нарушение дифференцировки В-клеток в плазматические; нарушение синтеза иммуноглобулинов В-клетками; нарушение регуляции синтеза иммуноглобулинов Т-клетками.

Клинические проявления ОВИН носят неспецифический характер, в связи с чем возникают трудности в диагностике данной патологии. Наиболее частыми клиническими проявлениями ОВИН являются бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, для которых характерно хроническое или рецидивирующее течение. По локализации преобладают поражения бронхолегочной системы и ЛОР-органов (пневмонии, бронхиты, отиты, синуситы). Несколько реже встречается поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), аутоиммунные, лимфопролиферативные и аллергические заболевания [11, 15, 20].

Поражение бронхолегочной системы проявляются хроническими бронхитами и повторными пневмониями. Хронический бронхит, как правило гнойный, всегда осложняется бронхоэктатической болезнью с последующим развитием эмфиземы легких, эмпиемы плевры, пневмотораксом [9, 34].

Возбудители указанной патологии имеют свои особенности. В большинстве случаев возбудителями являются *H.influenzae* и *S.pneumoniae*. В некоторых случаях наблюдаются инфекции, вызванные *Pneumocystis carinii*. В ряде случаев в развитии инфекционных поражений при ОВИД преобладающим этиологическим фактором является условно – патогенная микрофлора [6, 34].

Из инфекций ЛОР-органов, которые наиболее часто развиваются у пациентов с ОВИН, особо следует отметить рецидивирующее воспаление среднего уха, хронические синуситы [22].

Поражение желудочно-кишечного тракта занимает существенное место среди клинических проявлений ОВИД и может встречаться в 25 %. Основными проявлениями являются: дисбактериоз кишечника, ротоглоточным кандидозом, кампилобактериозом, нередко выявляется лямблеозный холецистит, и другие, более редкие заболевания. Примерно в половине случаев поражается ЖКТ с развитием мальабсорбции или хронической диареи предшествующий постановке диагноза. Синдром малабсорбции может быть настолько тяжелым, что приводит к снижению содержания общего белка в крови с развитием отеков [8].

Усугубляют состояние пациентов снижение толерантности к лактозе, энтеропатия с потерей белка и суперинфицирование тонкого кишечника различными видами *Campylobacter*, *Yersinia* или *Giardia lamblia* [39].

Наряду с инфекционными процессами существенную роль играют аутоиммунные механизмы развития гастроинтестинальных поражений – болезнь Крона, атрофический гастрит, неспецифический язвенный колит [25, 26].

Атрофический гастрит, сопровождающийся ахлоргидрией, может привести к появлению пернициозной анемии.

Характерным симптомом ОВИН является nodularная гиперплазия лимфоидной ткани (в частности, гипертрофия пейеровых бляшек тонкой кишки), диффузная лимфоцитарная инфильтрация и сглаживание ворсинок слизистой тонкой кишки. В ряде случаев у пациентов может выявляться лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. Вследствие гепатоспленомегалии

может развиваться вторичная нейтропения или тромбоцитопения [23].

У больных ОВИН очень часто — примерно в 22 % случаев, встречаются различные формы аутоиммунной патологии: ревматоидный артрит, аутоиммунные заболевания системы крови — гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, пернициозная анемия [11]; аутоиммунные неврологические нарушения — синдром Гийена — Барре; аутоиммунные эндокринопатии — нарушение функции щитовидной железы.

Вероятность развития злокачественных новообразований у пациентов с ОВИН значительно повышается после 50 лет и составляет 11-13 %. Наиболее часто встречаются опухоли лимфорегикулярной ткани, желудочно-кишечного тракта, молочной железы, мочевого пузыря, шейки матки, вульвы, тонзиллярная карцинома [5]. ОВИД-ассоциированные лимфомы преимущественно относятся к неходжинским и чаще развиваются в зрелом возрасте. Риск развития рака желудка у больных в 50 раз, а лимфом в 300 раз выше, чем в сравниваемых группах населения [18, 19, 21, 24, 28, 30, 32].

Клинической особенностью ОВИН является формирование неказеозных гранул, инфильтрирующих печень, легкие, кожу и лимфатические узлы. Эти гранулы могут быть ошибочно приняты за саркоидозные. Хотя механизмы формирования гранул до сих пор не описаны, показано, что обнаруживаются они в первую очередь у больных ОВИН с недостаточной функцией Т-лимфоцитов и аутоиммунными нарушениями [31].

Устойчивость к вирусным инфекциям у больных ОВИН сохранена. Однако отмечено, что вирусные гепатиты (особенно гепатит С) протекает у этого контингента больных особенно тяжело (иногда фатально), с выраженными клиническими и лабораторными нарушениями, и быстро дают осложнения в виде хронического активного гепатита и могут рецидивировать даже после трансплантации печени.

Больные с ОВИД высокочувствительны к энтеровирусам. Энтеровирусные энцефаломиелиты протекают крайне тяжело и представляют серьезную угрозу для жизни, возможны энтеровирусные полиомиелито- и дерматомиозитоподобные заболевания, поражения кожи и слизистых. При ОВИД часто встречается и может тяжело протекать инфекция, вызванная *Herpes simplex* 1-го и 2-го типа. Парвовирус В19 может вызывать у данной категории больных эритроидную дисплазию. Частота цитомегаловирусной инфекции среди больных ОВИД не отличается от таковой у здоровых. Некоторые исследователи рассматривают вирус Эпштейн — Барр как причину развития более позднего начала ОВИД, так как у некоторых пациентов ей предшествует моноклеозоподобное заболевание [35].

В развитии инфекционных поражений при ОВИН преобладающим этиологическим фактором является условно — патогенная микрофлора: *Streptococcus viridans* (41 %), *Neisseria subflava* и *perflava* (14 %), *Staphylococcus aureus* (14 %), *Str. haemolyticus* (14 %), *Str. anhaemolyticus* (13 %), *Str. pyogenes* (4 %). Во многих случаях у больных с ОВИД выявлялось поражение

сразу несколькими видами бактерий. В 50 % случаев наряду с бактериальным поражением отмечалась упорно текущая и рефрактерная к терапии грибковая инфекция, вызванная грибами рода *Candida*.

Лабораторная диагностика первичных иммунодефицитов с преобладанием дефектов гуморального звена.

Определение содержания изотипов Ig в сыворотке крови: IgG, IgA, IgM

Определение содержания подклассов IgG: Результаты интерпретируются в соответствии со способностью вырабатывать специфические антитела

Специфические антитела

Изогемагглютинины: IgM-антитела к антигенам групп крови по системе ABO

Тетаноанатоксин

Антитела к полисахаридным антигенам пневмококка (при иммунизации неконъюгированной вакциной)

Антитела к другим антигенам вакцин против: ветряной оспы, гепатита В, кори

Антитела к возбудителям респираторных инфекций: респираторно-синцитиальному вирусу, вирусу парагриппа, вирусам гриппа типов А/В, микоплазме

Определение содержания и фенотипирование В-лимфоцитов с помощью моноклональных антител: CD19 (CD20, CD21) В-клетки, несущие поверхностные Ig

Молекулярно-генетические исследования: Btk и др. [7]

Критерии диагноза общей вариабельного иммунодефицита (CVID) по Н.М. Chapel, S. Misbah, A.D.B. Webster, 2007.

Диагноз вероятен: у пациентов женского или мужского пола имеющих снижение более 2 стандартных отклонений (SD) от возрастной нормы двух из трёх показателей иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и соответствующие всем ниже перечисленным критериям:

- начало иммунной недостаточности более 2 лет назад;
- отсутствие гемагглютининов и/или плохой ответ на вакцины;
- исключение других, хорошо известных причин гипогаммаглобулинемии.

Диагноз предположителен: у пациентов женского или мужского пола имеющих снижение более 2 SD от возрастной нормы в одном из показателей иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и соответствующие всем ниже перечисленным критериям:

- начало иммунной недостаточности более 2 лет назад;
- отсутствие гемагглютининов и/или плохой ответ на вакцины;
- исключение других, хорошо известных причин гипогаммаглобулинемии [9].

Дифференциальная диагностика гипогаммаглобулинемии:

Лекарственно индуцированная: противомаларийные препараты, каптоприл, глюкокортикоиды, фенклофенак, соли золота, фенитоин, сульфасалазин.

Генетические синдромы: атаксия-телеангиэктазия, аутосомные формы SCID, синдром гипериммуноглобулинемии М, дефицит транскабаламина II с

гипогагмаглобулинемией, X-сцепленная агаммаглобулинемия, X-сцепленные лимфопролиферативные заболевания (EBV-ассоциированные), X-сцепленная SCID, метаболические нарушения, хромосомные аномалии, синдром 18q-хромосомы, моносомия – 22; трисомия – 8, трисомия – 21. Инфекционные болезни: ВИЧ-инфекция, врожденная краснуха, врожденная CMV-инфекция, врожденная инфекция, вызванная *Toxoplasma gondii*, Эпштейн – Барр вирус.

Онкологические заболевания: хронический лимфобластный лейкоз, иммунодефицит с тимомой, неходжкинская лимфома, В-клеточная пролиферация. Системные заболевания: иммунодефицит, связанный с гиперкатаболизмом иммуноглобулинов, иммунодефицит, связанный с выраженной потерей иммуноглобулинов (нефроз, тяжёлые ожоги, лимфангизектазия, тяжёлая диарея).

Основными направлениями в лечении больных с ОВИД являются:

- 1) заместительная терапия донорскими иммуноглобулинами (ВВИГ);
- 2) профилактика и/или адекватная терапия инфекционных проявлений;
- 3) адекватная терапия неинфекционных проявлений.

Заместительная терапия ВВИГ используется в режиме насыщения до достижения целевого претрансфузионного уровня IgG или в режиме поддерживающей заместительной иммунотерапии.

Схема заместительной иммунотерапии в режиме насыщения:

ВВИГ: 1 раз в 3-4 недели в дозе 0,6-0,8 г/кг веса больного, доза и кратность введения должна быть индивидуализирована в зависимости от клинической ситуации. Схема поддерживающей заместительной иммунотерапии: ВВИГ: 1 раз в 3-4 недели в дозе 0,4-0,6 г/кг веса больного.

При нарушениях регулярности поддерживающей заместительной иммунотерапии (при пропусках свыше 1 месяца), или после всех серьезных инфекционных эпизодов необходимо возвращение к режиму насыщения (12, 34, 36).

На фоне заместительной терапии продолжительность и качество жизни у больных с ОВИД не отличается от продолжительности и качества жизни в общей популяции. Однако отмечается низкая приверженность к терапии среди данного контингента больных [1].

Литература

1. Васильева М.М., Шестопалова И.Л. Приверженность терапии ВВИГ у больных с первичным иммунодефицитом: общая вариабельная иммунная недостаточность // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 12 (21), № 4. – С. 620-624.
2. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. – ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 256 с.
3. Клиническая иммунология и аллергология. Федеральные клинические рекомендации / Под редакцией акад. РАН Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. – М.: Фармус Принт Медиа, 2015. – 90 с.
4. Латышева Е.Л. Первичные иммунодефициты – не редкая болезнь, а трудный диагноз // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 58-61.
5. Суспицин Е.Н., Махова М.А., Имянитов Е.Н. Злокачественные новообразования, ассоциированные с наследственными иммунодефицитами // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 7-14.
6. Фомина Д.С., Бобрикова Е.Н., Синявкин Д.О., Паршин В.В. Общая вариабельная иммунная недостаточность у взрослых – в фокусе пульмонологические осложнения // Тер. архив. – 2017. – № 12, выпуск 2. – С. 211-215.
7. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 384 с.
8. Agarwal S., Mayer L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes // J Allergy Clin Immunol. – 2009. – № 124. – P. 658-664.
9. Aghamohammadi A., Abolhassani H., Moazzami K., Parvaneh N., Rezaei N. Correlation Between Common Variable Immunodeficiency Clinical Phenotypes and Parental Consanguinity in Children and Adults // J. Investig Allergol Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 20. – P. 372-379.
10. Ballow M., Notarangelo L., Grimbacher B., Cunningham-Rundles C., et al. Immunodeficiencies // Clin. Exp. Immunol. – 2009. – Vol. 158 (1). – P. 14-22.
11. Ballow M. Primary immunodeficiency disorders with antibody deficiency // Allergology and Immunology. – 2003. – Vol. 4, № 3. – P. 78-91.
12. Baris S., Ercan H., Cagan H.H., et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in children with common variable immunodeficiency // J. Investig Allergol. Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 21 (7). – P. 514-521.
13. Bousfiha A.A., Jeddane L., Ailal E., Benhsaienl., Mahlaoui N., Casanova J.L., Abel L. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought // J. Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 31.
14. Burrows P.D., Cooper M.D. IgA deficiency // Adv. Immunol. – 2007. – № 65. – P. 245-276.
15. Costa-Carvalho B.T., Grumach A.S., Franco J.L., et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice // J. Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 34 (1). – P. 10-22.
16. Chapel H., Lucas M., Lee M., Bjorkander J., et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes // Blood. – 2008. – № 112. – P. 77-286.
17. Cunningham-Rundles C., Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients // Clin Immunol. – 2011. – № 92. – P. 34-48.
18. De Miranda N.F., Bjrkman A., Pan-Hammarström Q. DNA repair: the link between primary immunodeficiency and cancer // Ann N Y Acad. Sci. – 2011. – Vol. 1246. – P. 50-63.

19. Dunn G.P., Koebel C.M., Schreiber R.D. Interferons, immunity and cancer immunoediting // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 6 (11). – P. 836-848.
20. Francisco A. Bonilla, Leonard Bernstein, David A. Khan, Zuhair K. Balias, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* – 2005. – Vol. 94. – P. 1-60.
21. Garg A.D., Agostinis P. Cell death and immunity in cancer: From danger signals to mimicry of pathogen defense responses // *Immunol Rev.* – 2017. – Vol. 280 (1). – P. 126-148.
22. Guillaume B., Julien B. Cindy Barnig, et al. Thoracic Manifestations of Primary Humoral Immunodeficiency: A Comprehensive Review // *RadioGraphics.* – 2009. – № 29. – P. 1909-1920.
23. Hermans P., Huizenga K., Hoffman H., Brown A. Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine // *Am. J. Med.* – 1966. – № 40. – P. 78-89.
24. Jonkman-Berk B.M., van den Berg J.M., Ten Berge I.J., et al. Primary immunodeficiencies in the Netherlands: national patient data demonstrate the increased risk of malignancy // *Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 156 (2). – P. 154-162.
25. Kalha I., Sellin J.H. Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2004. – № 6. – P. 377-383.
26. Liesch Z., Hanck C., Werth B. Kuhn M., et al. Diarrhea and weight loss in common variable immunodeficiency // *Z Gastroenterol.* – 2004. – № 42. – P. 599-603.
27. Lougaris V., Gallizzi R., Vitali M., et al. A novel compound heterozygous TACI mutations in an autosomal recessive Common Variable Immunodeficiency (CVID) family // *Yum Immunol.* – 2012. – May 21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
28. Matsushita H., Vesely M.D., Koboldt D.C., et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting // *Nature.* – 2012. – Vol. 482 (7385). – P. 400-404.
29. Marodi L., Notarangelo L.D. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies // *NAT REV IMMUNOL.* – 2007. – Vol. 7. – P. 851-861.
30. Mayor P.C., Eng K.H., Singel K.L., et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017.
31. Mechanic L.J., Dikman S., Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – № 127. – P. 613-617.
32. Notarangelo L.D. PIDs and cancer: an evolving story // *Blood.* – 2010. – Vol. 116 (8). – P. 1189-1190.
33. Park J.H., Resnick E.S., Cunningham-Rundles C. Perspectives on common variable immune deficiency // *Ann NY Acad Sci.* – 2011. – № 1246. – P. 41-49.
34. Pourpak Z., Aghamohammadi A., Sedighpour L., Farhoudi A., Movahedi M., Gharagozlou M., et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2006. – Vol. 39. – P. 114-120.
35. Rezaei N., Hedayat M., Aghamohammadi A., Nichols K.E. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127 (6). – P. 1329-1341.
36. Simon H.U., Spath P.J. IVIG-mechanisms of action // *Allergy.* – 2003. – Vol. 58. – P. 543-552.
37. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. PAR-08-206: Investigations on Primary Immunodeficiency Diseases, 2009.
38. Vorechovsky I., Zetterquist H., Paganelli R., et al. Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 2005. – Vol. 77. – P. 185-192.
39. Washington K., Stenzel T.T., Buckley R.H., et al. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia // *Am J Surg Pathol.* – 2009. – № 20. – P. 1240-1252.

Literature

1. Vasilyeva M.M., Shestopalova I.L. Adherence to IVIG therapy in patients with primary immunodeficiency: common variable immunodeficiency (CVID) // *Russian Immunology Journal.* – 2018. – Vol. 12 (21), № 4. – P. 620-624.
2. Kondratenko I.V., Bologov A.A. Primary immunodeficiency. – M.: PH Medpractica, 2005. – 256 p.
3. Clinical immunology and allergology. Federal clinical recommendations. Ed. by Academician of RAS Khaitov R.M., Ilyina N.I. – M.: Pharmus Print Media, 2015. – 90 p.
4. Latysheva E.L. Primary immunodeficiency is not a rare disease but a difficult diagnosis // *Russian Allergology Journal.* – 2013. – № 1. – P. 58-61.
5. Susptsin E.N., Makhova M.A., Imyaninov E.N. Malignant neoplasms associated with hereditary immunodeficiency // *Oncology Issues.* – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 7-14.
6. Fomina D.S., Bobrikova E.N., Sinyavkin D.O., Parshin V.V. Common variable immunodeficiency in adults: focus on pulmonary complications // *Ther. Archive.* – 2017. – № 12, Iss. 2. – P. 211-215.
7. Khaitov R.M., Ilyina N.I. Allergology and immunology. National guide. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – 384 p.
8. Agarwal S., Mayer L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009. – № 124. – P. 658-664.
9. Aghamohammadi A., Abolhassani H., Moazzami K., Parvaneh N., Rezaei N. Correlation Between Common Variable Immunodeficiency Clinical Phenotypes and Parental Consanguinity in Children and Adults // *J. Investig Allergol Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 20. – P. 372-379.
10. Ballou M., Notarangelo L., Grimbacher B., Cunningham-Rundles C., et al. Immunodeficiencies // *Clin. Exp. Immunol.* – 2009. – Vol. 158 (1). – P. 14-22.
11. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders with antibody deficiency // *Allergology and Immunology.* – 2003. – Vol. 4, № 3. – P. 78-91.

12. Baris S., Ercan H., Cagan H.H., et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in children with common variable immunodeficiency // J. Investig Allergol. Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 21 (7). – P. 514-521.
13. Bousfiha A.A., Jeddane L., Ailal E., Benhsaienl., Mahlaoui N., Casanova J.L., Abel L. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought // J. Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 31.
14. Burrows P.D., Cooper M.D. IgA deficiency // Adv. Immunol. – 2007. – № 65. – P. 245-276.
15. Costa-Carvalho B.T., Grumach A.S., Franco J.L., et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice // J. Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 34 (1). – P. 10-22.
16. Chapel H., Lucas M., Lee M., Bjorkander J., et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes // Blood. – 2008. – № 112. – P. 77-286.
17. Cunningham-Rundles C., Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients // Clin Immunol. – 2011. – № 92. – P. 34-48.
18. De Miranda N.F., Bjrkman A., Pan-Hammarstr m Q. DNA repair: the link between primary immunodeficiency and cancer // Ann N Y Acad. Sci. – 2011. – Vol. 1246. – P. 50-63.
19. Dunn G.P., Koebel C.M., Schreiber R.D. Interferons, immunity and cancer immunoediting // Nat. Rev. Immunol. – 2006. – Vol. 6 (11). – P. 836-848.
20. Francisco A. Bonilla, Leonard Bernstein, David A. Khan, Zuhair K. Balias, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency // Annals of Allergy, Asthma and Immunology. – 2005. – Vol. 94. – P. 1-60.
21. Garg A.D., Agostinis P. Cell death and immunity in cancer: From danger signals to mimicry of pathogen defense responses // Immunol Rev. – 2017. – Vol. 280 (1). – P. 126-148.
22. Guillaume B., Julien B. Cindy Barnig, et al. Thoracic Manifestations of Primary Humoral Immunodeficiency: A Comprehensive Review // RadioGraphics. – 2009. – № 29. – P. 1909-1920.
23. Hermans P., Huizenga K., Hoffman H., Brown A. Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine // Am. J. Med. – 1966. – № 40. – P. 78-89.
24. Jonkman-Berk B.M., van den Berg J.M., Ten Berge I.J., et al. Primary immunodeficiencies in the Netherlands: national patient data demonstrate the increased risk of malignancy // Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 156 (2). – P. 154-162.
25. Kalha I., Sellin J.H. Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract // Curr Gastroenterol Rep. – 2004. – № 6. – P. 377-383.
26. Liesch Z., Hanck C., Werth B. Kuhn M., et al. Diarrhea and weight loss in common variable immunodeficiency // Z Gastroenterol. – 2004. – № 42. – P. 599-603.
27. Lougaris V., Gallizzi R., Vitali M., et al. A novel compound heterozygous TACI mutations in an autosomal recessive Common Variable Immunodeficiency (CVID) family // Yum Immunol. – 2012. – May 21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
28. Matsushita H., Vesely M.D., Koboldt D.C., et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting // Nature. – 2012. – Vol. 482 (7385). – P. 400-404.
29. Marodi L., Notarangelo L.D. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies // NAT REV IMMUNOL. – 2007. – Vol. 7. – P. 851-861.
30. Mayor PC., Eng K.H., Singel K.L., et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry // J. Allergy Clin. Immunol. – 2017.
31. Mechanic L.J., Dikman S., Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency // Ann. Intern. Med. – 1997. – № 127. – P. 613-617.
32. Notarangelo L.D. PIDs and cancer: an evolving story // Blood. – 2010. – Vol. 116 (8). – P. 1189-1190.
33. Park J.H., Resnick E.S., Cunningham-Rundles C. Perspectives on common variable immune deficiency // Ann NY Acad Sci. – 2011. – № 1246. – P. 41-49.
34. Pourpak Z., Aghamohammadi A., Sedighipour L., Farhoudi A., Movahedi M., Gharagozlou M., et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2006. – Vol. 39. – P. 114-120.
35. Rezaei N., Hedayat M., Aghamohammadi A., Nichols K.E. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 127 (6). – P. 1329-1341.
36. Simon H.U., Spath P.J. IVIG-mechanisms of action // Allergy. – 2003. – Vol. 58. – P. 543-552.
37. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. PAR-08-206: Investigations on Primary Immunodeficiency Diseases, 2009.
38. Vorechovsky I., Zetterquist H., Paganelli R., et al. Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency // Clin. Immunol. Immunopathol. – 2005. – Vol. 77. – P. 185-192.
39. Washington K., Stenzel T.T., Buckley R.H., et al. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia // Am JSurg Pathol. – 2009. – № 20. – P. 1240-1252.

Координаты для связи с авторами: Васильева Маргарита Михайловна – канд. мед. наук, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ИПКСЗ МЗ ХК, врач-аллерголог ККБ № 1, тел. 8-(4212)-39-04-61, e-mail: kaf09@ipksz.khv.ru.

