

УДК 616-002.772-097-053.37/.71:612.017.2

А.В. Бондаренко¹, А.П. Волоха¹, Л.І. Чернишова¹, Л.В. Костюченко²
Аутоімунні захворювання у дітей з первинними дефіцитами антитілоутворення

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.2(90):9-13; doi 10.15574/SP.2018.90.9

Первинні імунodefіцити (ПІД) — вроджені дефекти імунної системи, що можуть проявлятися як підвищеною схильністю до інфекцій, так і аутоімунними захворюваннями.

Мета: проаналізувати спектр і частоту аутоімунних проявів у групі пацієнтів із найбільш поширеними ПІД — дефіцитами антитілоутворення.

Матеріали і методи. Проведено оцінку клініко-анамнестичних даних у 120 пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення.

Результати. Аутоімунні прояви відмічено у 33 (27,5%) із 120 хворих, з різною частотою у всіх групах дефіцитів антитілоутворення — від 6,25% у пацієнтів з дефіцитом субкласів IgG до 75% при гіпер-IgM синдромі. Спектр аутоімунної патології включав хронічний олігоартрит, целиакию, увеїт, ревматизм, аутоімунну нейтропенію, аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунний тиреоїдит, вузлувату еритему, фіброзний альвеоліт, алопецію, гломерулонефрит. Артрити як прояв аутоімунної патології спостерігалися лише у дітей із важкими гіпогаммаглобулінеміями. Замісна терапія препаратами імуноглобулінів у цих хворих мала значний позитивний вплив на перебіг аутоімунних захворювань. У пацієнтів із селективним дефіцитом IgA найчастіше зустрічалась целиакія (у 15% пацієнтів), яка виступала у них на перший план серед інших клінічних проявів.

Висновки. Аутоімунна патологія часто ускладнює перебіг первинних дефіцитів антитілоутворення, включає широкий спектр захворювань і навіть може бути першою маніфестацією імунodefіциту. Рання діагностика ПІД та аутоімунних захворювань у таких хворих важлива для початку адекватної терапії і запобігання їхнім незворотним наслідкам.

Ключові слова: діти, первинні імунodefіцити, аутоімунні захворювання.

Autoimmune diseases in children with primary antibody deficiencies

Bondarenko A.V.¹, Volokha A.P.¹, Chernyshova L.I.¹, Kostyuchenko L.V.²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine²Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre, Lviv, Ukraine

Introduction. Primary immunodeficiencies (PID) are congenital defects of immune system that may manifest as an increased predisposition to infections and autoimmune diseases.

Objective: to analyse the spectrum and incidence of autoimmune manifestations in the group of patients with the most common PID — antibodies deficiency.

Methods: evaluation of clinical and anamnestic data in 120 patients with primary antibody deficiency.

Results. Autoimmune manifestations were found in 33 out of 120 patients (27.5%), with different rate in all groups of primary antibody deficiencies — from 6.25% in patients with IgG subclasses deficiency to 75% with hyper-IgM syndrome. The spectrum of autoimmune pathology included chronic oligoarthritis, celiac disease, uveitis, rheumatic fever, autoimmune neutropaenia, autoimmune haemolytic anaemia, autoimmune thyroiditis, erythema nodosum, fibrous alveolitis, alopecia, and glomerulonephritis. Chronic juvenile arthritis as a manifestation of autoimmune pathology was observed only in patients with severe hypogammaglobulinaemia. Substitution therapy with immunoglobulin preparations in these patients had a significant positive effect on the course of autoimmune diseases. In patients with selective IgA deficiency, celiac disease was most common (in 15% of patients), which was at the forefront among other clinical manifestations.

Conclusions. Autoimmune pathology often complicates the course of primary antibody deficiencies, including a wide range of autoimmune diseases, includes a wide range of diseases, and may also be the first manifestation of immunodeficiency. Early diagnosis of primary immunodeficiency and autoimmune diseases in such patients is important for the initiation of adequate therapy and prevention of irreversible effects.

Key words: children, primary immunodeficiency, autoimmune diseases.

Аутоімунные заболевания у детей с первичными дефицитами антителообразования

А.В. Бондаренко¹, А.П. Волоха¹, Л.І. Чернышова¹, Л.В. Костюченко²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина²Западноукраинский специализированный детский медицинский центр, г. Львов, Украина

Первичные иммунодефициты (ПИД) — врожденные дефекты иммунной системы, которые могут проявляться как повышенной склонностью к инфекциям, так и к аутоиммунными заболеваниями.

Цель: анализ спектра и частоты аутоиммунных проявлений в группе пациентов с наиболее распространенными ПИД — дефицитами антителообразования.

Материалы и методы. Проведена оценка клиничко-анамнестических данных у 120 пациентов с первичными дефицитами антителообразования.

Результаты. Аутоиммунные проявления отмечены у 33 (27,5%) из 120 больных во всех группах дефицитов антителообразования — от 6,25% у пациентов с дефицитом субклассов IgG до 75% при гипер-IgM синдроме. Спектр проявлений аутоиммунной патологии включал артрит, целиакию, увеит, ревматизм, аутоиммунную нейтропению, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный тиреоидит, узловатую эритему, фиброзный альвеолит, алопецию, гломерулонефрит. Артриты как проявление аутоиммунной патологии наблюдались при тяжелых гипогаммаглобулинемиях. Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у этих больных оказывала положительный эффект как на инфекционный синдром, так и на течение аутоиммунных заболеваний. У пациентов с селективным дефицитом IgA самым частым аутоиммунным нарушением была целиакия (у 15% пациентов), при этом аутоиммунная патология выступала на первый план среди клинических проявлений.

Выводы. Аутоиммунная патология часто осложняет течение первичных дефицитов антителообразования, включает широкий спектр аутоиммунных заболеваний, может быть его первой манифестацией. Ранняя диагностика иммунодефицита и аутоиммунных заболеваний при ПИД важна для начала адекватной терапии и предотвращения их необратимых последствий.

Ключевые слова: дети, первичные иммунодефициты, аутоиммунные заболевания.

Вступ

Первинні імунodefіцити (ПІД) виникають у результаті вроджених аномалій імунної системи, які призводять до порушення функцій імунного захисту. Здебільшого це генетично детерміновані захворювання, тому близько 80% з них маніфестують у дитячому віці. У літературі описано понад 300 нозологічних форм, зумовлених різними молекулярно-генетичними дефектами. На сьогодні ПІД загально визнані як рідкісні захворювання, водночас більшість дослідників у галузі клінічної імунології вважають, що багато випадків ПІД не виявляються [4]. Сумарна поширеність ПІД, за оцінками Immune Deficiency Foundation (IDF, США), у чотири рази перевищує частоту муковісцидозу [5], найсміливіші підрахунки дозволяють припустити наявність до 6 млн пацієнтів у світі [16]. Втрата функцій імунного захисту спричиняє підвищену сприйнятливність до інфекцій. Проте у пацієнтів з ПІД часто виникають інші прояви, зумовлені порушенням регуляції імунних реакцій, зокрема аутоімунні захворювання. Розвиток аутоімунної патології спостерігається при багатьох ПІД. Первинні дефіцити антитілоутворення є найбільш поширеними формами ПІД, становлять 50–60% від їх загальної кількості і характеризуються нездатністю продукувати антитіла. Реалізація ураження органів при аутоімунній патології здійснюється переважно за рахунок аутоантитіл. Проте як системні, так і органоспецифічні аутоімунні захворювання, пов'язані з дефектами В-клітин, були описані у пацієнтів з дефіцитами антитілоутворення [1,2,10]. Серед

патогенетичних механізмів виділяють втрату центральної та периферичної толерантності Т- і В-лімфоцитів, які ведуть до утворення клонів аутореактивних клітин, надмірне антигенне навантаження при рецидивних інфекціях тощо [2]. Тому діагностика і лікування аутоімунних захворювань у пацієнтів з первинними дефіцитами продукції антитіл є важливим питанням клінічної медицини.

Метою даного дослідження було вивчення спектра і частоти аутоімунних захворювань у пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення.

Матеріал і методи дослідження

У групу дослідження були включені 120 пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення (спадкова гіпогаммаглобулінемія – 34, загальний варіабельний імунodefіцит – 22, синдром з підвищеним рівнем продукції ІgМ (гіпер-ІgМ синдром) – 8, дефіцит субкласів ІgG – 16, селективний дефіцит ІgА – 40), що знаходились під нашим спостереженням з 1984 по 2016 роки. Вивчення особливостей маніфестації та перебігу ПІД у дітей проведено за допомогою ретроспективного аналізу клініко-анамнестичних даних та проспективного клінічного спостереження. Діагноз ПІД встановлено відповідно до міжнародних критеріїв експертів ВООЗ та ESID [8]. Генетична природа ПІД була уточнена у 25% хворих.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано

Таблиця 1

Аутоімунні порушення у пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення

Аутоімунні захворювання	Нозологічна форма дефіциту антитілоутворення					Усього (n=120)
	Спадкова гіпогаммаглобулінемія (n=34)	Загальний варіабельний імунodefіцит (n=22)	Гіпер-ІgМ синдром (n=8)	Дефіцит субкласів ІgG (n=16)	Селективний дефіцит ІgА (n=40)	
Артрит	8/34 (23,5%)	3/22 (13,6%)	1/8 (12,5%)	—	—	12/120 (10%)
Ревматизм	—	—	1/8 (12,5%)	—	—	1/120 (0,08%)
Увеїт	2/34 (5,8%)	—	2 (25%)	1 (6,25%)	—	5/120
Целиакія	—	1/22 (0,45%)	—	—	6 (15%)	7/120
Аутоімунна нейтропенія	1/34 (0,3%)	—	2 (25%)	—	—	3/120
Гемолітична анемія	—	1/22 (0,45%)	—	—	—	1/120 (0,08%)
Вузлувата еритема	1/34 (0,3%)	—	—	—	—	1/120 (0,08%)
Аутоімунний тиреоїдит	—	—	—	—	1 (0,25%)	1/120 (0,08%)
Алопеція	—	—	—	—	1 (0,25%)	1/120 (0,08%)
Фіброзний альвеоліт	—	—	—	—	1 (0,25%)	1/120 (0,08%)
Гломерулонефрит	—	—	—	—	1(0,25%)	1/120 (0,08%)
Усього	11/34 (35,2%)	5/22 (22,7%)	6/8 (75%)	1 (6,25%)	10/40 (25%)	33/120 (27,5%)

поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Для статистичного аналізу використані методи описової статистики. Кількісні показники представлені у вигляді медіани, максимального і мінімального значень, дихотомічні варіабельні представлені у вигляді частоти, відсотка наявності чи відсутності явища/ознаки.

Результати дослідження

Аутоімунні захворювання виявлені у 33 (27,5%) із 120 хворих з первинними дефіцитами антитілоутворення з різною частотою, залежно від типу імунодефіциту, — від 6,25% у пацієнтів дефіциту субкласів IgG до 75% при гіпер-IgM синдромі.

Як видно з табл. 1 і діаграми, у пацієнтів із дефіцитами продукції антитіл спостерігався досить широкий спектр аутоімунних захворювань. Найчастішими проявами були ураження суглобів у вигляді олігоартритів, целіакія та увеїт, рідше — ревматизм, аутоімунна нейтропенія, аутоімунна гемолітична анемія, аутоімунний тиреоїдит, хронічна вузлувата еритема, фіброзний альвеоліт, алопеція, гломеруло-нефрит.

Спектр аутоімунних проявів суттєво відрізнявся залежно від типу дефіциту антитілоутворення. У пацієнтів із селективним дефіцитом IgA спостерігалось найбільше різноманіття виявлених аутоімунних захворювань, але за частотою переважала целіакія (у 15% пацієнтів). У 7 із 10 пацієнтів із селективним дефіцитом IgA аутоімунна патологія була провідною серед інших клінічних станів, супроводжувалась легким інфекційним синдромом у вигляді нечастих інфекцій верхніх дихальних шляхів. У 2 із 10 пацієнтів аутоімунні захворювання асоціювались із рецидивними бронхітами,

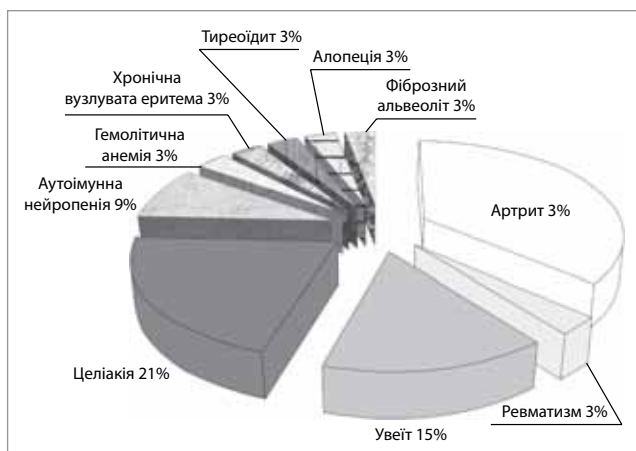


Рис. Спектр аутоімунних порушень у пацієнтів із первинними імунодефіцитами антитілоутворення

Таблиця 2

Вік маніфестації артриту при важких формах гіпогаммаглобулінемій

Нозологічна форма	Спадкова гіпогаммаглобулінемія (n=11)	Загальний варіабельний імунодефіцит (n=5)	Гіпер-IgM синдром (n=6)
Вік маніфестації, середній (макс.-мін.), роки	5,5 (2–12)	12 (10–14)	7,5 (2–12)

у однієї дитини з целіакією в анамнезі був БЦЖит.

Артриту як прояв аутоімунної патології спостерігались лише при важких гіпогаммаглобулінеміях: спадковій гіпогаммаглобулінемії (23,5% пацієнтів), загальному варіабельному імунодефіциті (ЗВІД) (13,6%), гіпер-IgM синдромі (12,5%). Вік початку артриту варіював при різних нозологіях (табл. 2), рання маніфестація ураження суглобів відмічена у пацієнтів зі спадковою гіпогаммаглобулінемією. Пізніший початок артриту у пацієнтів із загальним варіабельним імунодефіцитом, імовірно, зумовлений маніфестацією основного захворювання на другій декаді життя.

Увеїт спостерігався переважно у пацієнтів із важкими гіпогаммаглобулінеміями (спадкова гіпогаммаглобулінемія, гіпер-IgM синдром), причому при спадковій гіпогаммаглобулінемії у двох пацієнтів у поєднанні з хронічним ювенільним артритом. Водночас прояви увеїту відзначались у 14-річної дівчинки з мінорним дефіцитом продукції антитіл — дефіцитом субкласу IgG4.

У багатьох хворих із важкими гіпогаммаглобулінеміями аутоімунна патологія була виявлена у поєднанні з інфекційними захворюваннями вже на момент встановлення діагнозу ПІД. Найчастіше у таких дітей спостерігались часті рецидивні інфекції різної локалізації, переважно дихальної системи (сино-пульмонарні інфекції), а також шкіри, м'яких тканин, шлунково-кишкового тракту. Іноді аутоімунні розлади маніфестували ще до початку інфекційного синдрому імунодефіциту: хронічний ювенільний артрит — у хворого 2-х років зі спадковою гіпогаммаглобулінемією, аутоімунна гемолітична анемія — у 12-річної дитини із загальним варіабельним імунодефіцитом та аутоімунна нейтропенія — у дворічного хлопчика з X-зчепленим гіпер-IgM синдромом.

Слід виділити випадок виникнення вузлуватої еритеми у пацієнта зі спадковою гіпогаммаглобулінемією на тлі тривалого проведення

замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном.

Із початком замісної терапії препаратами імуноглобулінів спостерігалась позитивна динаміка перебігу аутоімунних захворювань у всіх пацієнтів з важкими гіпогаммаглобулінеміями: у 10 із 22 хворих симптоми зникли в перші шість місяців замісної терапії імуноглобулінами, у інших 11 хворих відзначалось суттєве зменшення аутоімунних проявів на тлі замісної терапії імуноглобулінами в комбінації з імуносупресивними препаратами, лікування якими згодом було припинене. Один пацієнт зі спадковою гіпогаммаглобулінемією помер при прогресуванні ювенільного артриту і важких інфекційних ускладнень на тлі імуносупресивної терапії [1]. У частини хворих спостерігалися тимчасові порушення замісної терапії препаратами імуноглобулінів у вигляді тривалих перерв у лікуванні або зменшення дози імуноглобуліну через відсутність фінансового забезпечення. Це призводило до загострення у них аутоімунної патології на тлі прогресування інфекційного синдрому.

Обговорення

Висока частота аутоімунних розладів у пацієнтів з ПІД вже неодноразово продемонстрована даними досліджень, насамперед у когортах дорослих пацієнтів [7,8,10,12]. Однак частота цих проявів визначалася переважно для двох захворювань — аутоімунної гемолітичної анемії та ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури [2,3,7,10,12–14]. У національному реєстрі ПІД Словенії аутоімунну патологію описано у 38% пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення, в іспанській когорті — у 12,5–37,1% хворих, залежно від нозології (у середньому 22%) [3], у французькому дослідженні A. Fisher та співавт. (2017) середня частота аутоімунних захворювань становила 26,2% для всіх груп ПІД [9]. Отже, отримані нами дані щодо частоти аутоімунної патології у пацієнтів з ПІД подібні до таких у інших країнах Європи.

Загалом A. Fisher та співавт. (2017) у своєму дослідженні оцінюють ризик розвитку аутоімунної патології у пацієнта із ПІД як такий, що в 120 разів перевищує ризик аутоімунної цитопенії у загальній популяції, у 80 разів — запального захворювання кишечника і у 10 разів — інших аутоімунних захворювань [9].

Найбільша кількість публікацій присвячена аутоімунним проявам при ЗВІД. Частота ауто-

імунної патології у нашій когорті пацієнтів зі ЗВІД (22,7%) подібна до описаної у світі (25–31%). За даними багатьох досліджень, у 10–17% пацієнтів зі ЗВІД аутоімунні захворювання з'являються ще до розвитку інфекційних ускладнень і діагностики імунодефіциту [7,10,12–14,17]. За отриманими нами даними, лише в однієї дівчинки (1/22 — 4,5%) першим проявом імунодефіциту була аутоімунна гемолітична анемія, без попередньої інфекційної патології. Цікаво, що аутоімунні цитопенії, визнані іншими дослідниками найчастішими розладами у хворих з ПІД, у наших спостереженнях виявлені лише у 3 (2,5%) пацієнтів. Імовірно, аутоімунні цитопенії найбільш притаманні пацієнтам зі ЗВІД, який здебільшого виявляють у підлітків і дорослих людей, а наша когорта спостереження представлена дітьми. Це одним поясненням може бути недостатня діагностика ЗВІД серед дорослих хворих у нашій країні.

У дітей із селективним дефіцитом IgA виявлений широкий спектр аутоімунних захворювань, серед яких переважала целиакія (у 15% осіб у нашому спостереженні). Це узгоджується з даними літератури про те, що пацієнти із селективним дефіцитом IgA мають у 10–20 разів вищий ризик розвитку целиакії [9–12,15,18]. У таких хворих серологічна діагностика целиакії може бути ускладнена, оскільки антитіла до ендомізію класу IgA негативні [15]. Селективний дефіцит IgA — найпоширеніший ПІД, що реєструється у європейській популяції із частотою від 1:143 до 1:875 [4,5,16]. Про його асоціацію з аутоімунною патологією свідчать дані досліджень Liblau та співавт., які виявили селективний дефіцит IgA у 4,3% пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом [11], а також дані Cassidy та співавт., які повідомляють про виявлення дефіциту IgA у 5,2% дітей із системним червоним вовчаком [6].

Цікавим є факт виявлення аутоімунного захворювання у дівчинки із дефіцитом субкласу IgG4 серед інших пацієнтів із дефіцитами субкласів IgG. Це поєднується з даними досліджень, які демонструють високу поширеність аутоімунних процесів саме у пацієнтів із дефіцитом субкласу IgG4 [13]. Водночас діагноз вродженого дефіциту даного субкласу досі ставиться під сумнів щодо його значення в імунопатології.

Проведений аналіз і отримані результати щодо значної питомої ваги аутоімунних феноменів у пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення доповнюють описані рані-

ше клінічні прояви цих імунодефіцитів у дітей, а також демонструють, що клінічними критеріями діагностики ПІД, поряд із важкими або незвичними інфекціями, є ранні або атипові прояви аутоімунних захворювань. Така інформація може бути корисна як для ідентифікації аутоімунної патології у пацієнтів з вродженими дефіцитами продукції антитіл, так і для можливого виявлення таких імунодефіцитів у осіб з аутоімунними захворюваннями. Отже, необхідна настороженість ревматологів та імунологів щодо можливого поєднання вродженого імунодефіциту з аутоімунною патологією для ранньої діагностики цих захворювань і вчасного призначення лікування.

Висновки

1. Аутоімунна патологія часто ускладнює перебіг первинних дефіцитів антитілоутворення (у наших спостереженнях — у 27,5% пацієнтів). Водночас аутоімунні захворювання

можуть бути першою маніфестацією вродженого імунодефіциту. Тому аутоімунні захворювання слід вчасно виявляти у пацієнтів з первинними дефіцитами антитілоутворення з метою раннього призначення лікування.

2. Аутоімунна патологія при ПІД включає широкий спектр захворювань. Селективний дефіцит IgA характеризується найширшим спектром аутоімунних проявів із найчастішим розвитком целиакії. Важкі гіпогаммаглобулінемії нерідко ускладнюються розвитком ювенільного ревматоїдного артрити.

3. Проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів позитивно впливає на перебіг аутоімунних захворювань у пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення.

4. Рання діагностика вродженого імунодефіциту важлива для початку адекватної терапії і запобігання його незворотним наслідкам.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волоха АП, Чернишова ЛИ, Бережной ВВ. (2005). Ювенильный ревматоидный артрит у пациента с наследственной гипогаммаглобулинемией. Современная педиатрия. 4.9:180—184.
2. Barsalou J, Saint-Cyr C, Drouin E, Le Deist F, Haddad E. (2011). High prevalence of primary immune deficiencies in children with autoimmune disorders. Clin Exp Rheumatol. 29:125—130.
3. Blazina Z, Markelj G, Jeverica AK et al. (2016, Nov). Autoimmune and Inflammatory Manifestations in 247 Patients with Primary Immunodeficiency — a Report from the Slovenian National Registry. J Clin Immunol. doi 10.1007/s10875-016-0330-1.
4. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F et al. (2013). Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. J Clin Immunol. 33.1:1—7.
5. Boyle JM, Buckley RH. (2007). Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin Immunol. 27.5:497—502.
6. Cassidy JT, Kitson RK, Selby CL. (2007). Selective IgA deficiency in children and adults with systemic lupus erythematosus. Lupus. 16:647—650.
7. Chapel H, Cunningham-Rundles C. (2009). Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. Br J Haematol. 145:709—727.
8. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. (1999). Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol. 93.3:190—197.
9. Fischer A, Provot J, Jais J-P, Alcais A, Mahlaoui N, the members of the CEREDIH French PID study group (2017, Nov). Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in primary immunodeficiencies. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 140(5): 1388—1393. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978.
10. Goyal R, Bulua AC, Nikolov NP et al. (2009). Rheumatologic and autoimmune manifestations of primary immunodeficiency disorders. Curr Opin Rheumatol. 21.1:78—84.
11. Liblau RS, Bach JF. (1992). Selective IgA deficiency and autoimmunity. Int. Arch. Allergy Immunol. 99:16—27.
12. Maggadottir SM, Sullivan KE. (2014). The intersection of immune deficiency and autoimmunity. Curr Opin Rheumatol. 26:570—578.
13. Sarmiento E, Mora R, Rodriguez-Mahou M et al. (2005). Enfermedad autoinmune en inmunodeficiencias primarias de anticuerpos. Allergol et Immunopathol. 33.2:69—73.
14. Sparchez M, Lupan I, Delean D et al. (2015). Primary complement and antibody deficiencies in autoimmune rheumatologic diseases with juvenile onset: a prospective study at two centers. Pediatric Rheumatology. 13:51—58.
15. Valletta E, Fornaro M, Pecori S, Zanoni GJ. (2011). Selective immunoglobulin A deficiency and celiac disease: let's give serology a chance. Investig Allergol Clin Immunol. 21.3:242—244.
16. Vicki Modell, Jessica Quinn, Jordan Orange, Luigi D Notarangelo, Fred Modell (2016). Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. Immunol Res. doi 10.1007/s12026-016-8784-z.
17. Wang J, Cunningham-Rundles C. (2005). Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). J Autoimmun. 25:57—62.
18. Yel L. (2010). Selective IgA deficiency. J Clin Immunol. 30:10—16.

Сведения об авторах:

Бондаренко Анастасия Валериевна — д.мед.н., доц. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Волоха Алла Петровна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Чернишова Людмила Ивановна — д.мед.н., проф. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Костюченко Лариса Васильевна — д.мед.н., руководитель центра детской иммунологии Западноукраинского специализированного детского медицинского центра. Адрес: г. Львов, ул. Днестрская, 27.

Статья поступила в редакцию 23.10.2017 г.