

Дефіцит манозозв'язувального білка

В огляді детально розглянуто питання етіології, патогенезу, епідеміології, клінічних виявів, діагностики й лікування дефіциту манозозв'язувального білка як однієї з найчастіших імунodefіцитних хвороб людини, яка уразила щонайменше 5–10 % людської популяції. Стаття буде корисною лікарям усіх спеціальностей з огляду на безпрецедентно широкий клінічний фенотип імунodefіциту, що охоплює інфекційні, автоімунні, алергічні, неопластичні й соматичні вияви.

Ключові слова:

манозозв'язувальний білок, імунodefіцит, імунотерапія.

Манозозв'язувальний білок (МЗБ) — це сироватковий шаблон-розпізнавальний рецептор природженого імунітету людини, який здатен взаємодіяти із залишками манози на поверхні малігнізованих клітин, мікроорганізмів і гельмінтів. Цей лектин важливий у реалізації гуморальних механізмів природженого імунітету та запуску імунної відповіді проти патогенів. Дефіцит МЗБ — одна з найпоширеніших хвороб імунної системи людини, що виявляється інфекційними, алергічними, автоімунними й неопластичними ураженнями. Вважають, що наразі принаймні 5–10 % людей страждають на цю імунну дисфункцію. Такий імунodefіцит прискорює розвиток атеросклерозу та обтяжує перебіг багатьох інших хвороб людини, будучи предиктором ускладнень і несприятливого прогнозу. Водночас дефіцит МЗБ парадоксально супроводжується низкою позитивних властивостей, наприклад, підвищеною резистентністю до мікобактерій, що поряд із варіабельністю клінічної маніфестації, найімовірніше, і зумовлює значну поширеність хвороби в людській популяції. Нині в Україні не проводиться належна діагностика цієї хвороби імунної системи, хоча вона значною мірою впливає на стан здоров'я популяції, а в нашому розпорядженні є ефективні імунотерапевтичні засоби, що дають змогу досягти ремісії хвороби.

Огляд присвячений усебічному аналізу клінічних виявів, діагностики й лікування дефіциту МЗБ у людей. Ми сподіваємося, що ця публікація сприятиме підвищенню обізнаності лікарів із зазначеної проблеми, що сприятиме покращенню виявлення цієї імунної дисфункції.

Етіологія й епідеміологія хвороби

МЗБ синтезується гепатоцитами й макрофагами. Лептоменінгеальні клітини мозку також є продуцентами МЗБ, тому цей протеїн можна ідентифікувати в цереброспінальній рідині. Ген MBL2 кодує амінокислотний склад низки білків, які формують комплекс, названий МЗБ. Цей комплекс утворений поєднанням від двох до шести білкових груп, що іменують тримерами, кожен з яких складається з трьох субодиниць. За формою молекула МЗБ, як і C1-компонента комплементу, нагадує парасольку. Розширена частина задіяна в розпізнаванні залишків манози, а хвостова взаємодіє із сериновими протеазами, що запускають лектиновий шлях активації комплементу, та макрофагами, які містять спеціальні рецептори до МЗБ (рис. 1).



Д.В. Мальцев

Інститут імунології та алергології
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,
Київ

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Мальцев Дмитро Валерійович
к. мед. н., заст. директора

04080, м. Київ, вул. Туровська, 26
Тел. (068) 100-85-95
E-mail: dmaltsev@ukr.net.

Стаття надійшла до редакції
17 листопада 2014 р.

Відомі дві форми МЗБ — високомолекулярна й низькомолекулярна. Відповідно до цього під час лабораторного обстеження можуть виявляти 3 патерни: високомолекулярну форму білка (1), низькомолекулярну форму з обмеженою функціональною активністю (2) й одночасну наявність обох форм (3). Дикий фенотип А/А відповідає патерну 1, а гомозиготна мутація в кодоні 54 (В/В) та її гетерозиготна форма (А/В) — відповідно 2 і 3. Виняток становить генотип LXPА/LYPВ, якому притаманний патерн 2. Відомі 5 основних поліморфізмів гена MBL2: R52C (D-варіант), G54D (B-варіант), G57E (C-варіант) у 1 екзоні, а також поліморфізми промоторного регіону в позиціях -550 (H/L) та -221 (X/Y). Ці поліморфізми формують гаплотипи, які характеризуються надмірно високою (HYPА), середньою (LYQA, LYPA) і низькою (LXPА) сироватковою концентрацією МЗБ, а також продукцією дефектного протеїну (HYPD, LYQC, LYPB) [20].

Загалом дефіцит МЗБ гетерогенний у генетичному плані. Описано мутації в регіонах В, С і D кодувального регіону, а також у зоні промотору гена MBL2 [39]. Так, первинний дефіцит МЗБ може бути зумовлений гомозиготною мутацією в 1 екзоні гена MBL2 (YO/YO), складними (XA/YO) і простими гетерозиготними мутаціями (O — загальне позначення різних алелів В, С і D у кодонах 54, 57 і 52 відповідно) [19]. Найменша концентрація МЗБ відзначається в гомозигот і складних гетерозигот, однак важкі клінічні симптоми описані і в осіб з гетерозиготними мутаціями, у яких наявне помірне зниження сироваткового вмісту білка [16]. Описано мутації в гені MBL2, які опосередковують аномально інтенсивну продукцію МЗБ, що також може мати несприятливі наслідки, зокрема зумовлювати розвиток контраст-індукованої нефропатії.

Вважають, що дефіцит МЗБ має автосомно-домінантне спадкування [20], хоча варіабельність клінічної маніфестації може вносити значні корективи в патерн розподілу симптомів серед родичів. Показник спадкування середнього рівня сироваткової концентрації МЗБ становить 0,96. Ці дані вказують на те, що концентрація МЗБ в організмі людини набагато більше залежить від генетичних, ніж від екологічних чинників.

Гомозиготна мутація в гені MBL2 зустрічається у 5–10 % представників сучасної людської популяції. Гетерозиготні мутації можуть охоплювати до 30 % людей залежно від регіону [45]. Ендемічною вважають зону поблизу пустелі Сахара в Африці, де уражені близько 65 % корінних мешканців [20]. Наразі частота первинного дефіциту МЗБ в Україні достеменно невідома,

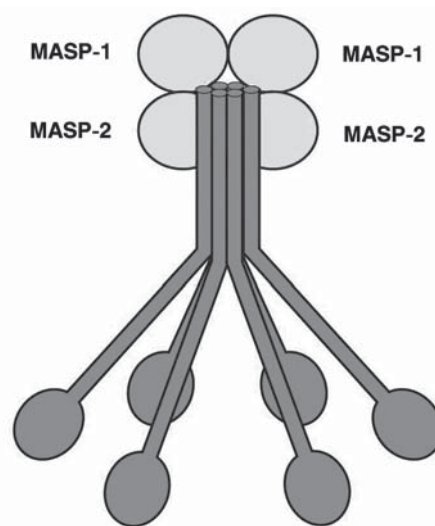


Рис. 1. Структура МЗБ людини (MASP — серинові протеази, асоційовані з МЗБ)

оскільки не проведені відповідні епідеміологічні дослідження. Хвороба відзначається з однаковою частотою в жінок і чоловіків. До групи ризику за клінічною маніфестацією належать маленькі діти й особи, які приймають імуносупресивні ліки, хоча описані непоодинокі випадки важкої декомпенсації хвороби без впливу очевидних додаткових несприятливих чинників [42]. Існує обмаль публікацій про вторинний вибірковий дефіцит МЗБ, оскільки в разі вторинної імуносупресії зазвичай формується ширший імунологічний фенотип.

Патогенез хвороби

Як уже було зазначено, МЗБ — це лектин, який взаємодіє з нетиповими для організму людини залишками манози на поверхні різноманітних патогенів, виступаючи в ролі шаблон-розпізнавального рецептора природженого імунітету. Вважають, що у філогенетичному плані МЗБ є прототипом антитіла. Цей протеїн здатен нейтралізувати й опсонізувати розпізнаний об'єкт, однак його основна біологічна функція полягає в ініціації особливого, лектинового шляху активації комплементу з індукцією запальної реакції, формуванням мембраноатакувальних комплексів і запуском імунної відповіді в цілому (рис. 2).

Дефіцит МЗБ призводить до послаблення розпізнавання манозовмісних патогенів, зниження інтенсивності запалення, недостатності реакцій комплемент-опосередкованої цитотоксичності, що зумовлює розвиток інфекційних уражень, насамперед бактеріальних інфекцій, однак описано також інфекційні епізоди, зумовлені віру-

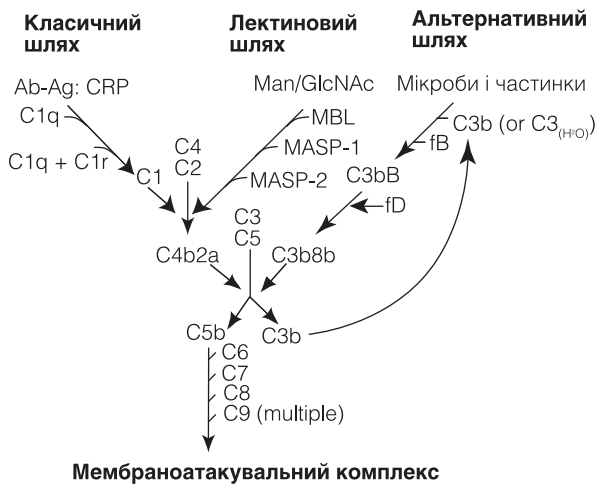


Рис. 2. Механізм активації і розгортання лектинового шляху системи комплементу (MBL — манозозв'язувальний лектин)

сами, грибами, найпростішими і деякими гельмінтами [16].

Цей лектин важливий у кліренсі циркуляційних суперантигенів та імунних комплексів, а також у видаленні апоптотичних клітин і тканинного детриту, що визначає розвиток аутоімунних укладень у пацієнтів із дефіцитом такої молекули [22]. Найтісніша асоціація відзначається із системним червоним вовчаком (СЧВ).

Малігнізовані клітини нерідко експресують велику кількість залишків манози та карбогідратних антигенів на своїй поверхні, тому МЗБ є важливим компонентом протипухлинного захисту, а дефіцит цього лектину асоційований з онкологічним синдромом [43].

Крім того, МЗБ задіяний у регуляції оксидатії сироваткових ліпопротеїнів, у зв'язку з чим у пацієнтів з відповідним імунодефіцитом відзначається несприятливий перебіг атеросклерозу судин [50].

МЗБ разом з асоційованими сериновими протеазами демонструє тромбіноподібну активність, будучи залученим у регуляцію системи гемостазу. Встановлено, що дефіцит МЗБ підвищує ризик розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові при важких інфекційних епізодах у людей [36]. За дефіциту МЗБ іноді спостерігаються поєднані порушення в інших ланках імунітету, наприклад неможливість активації нейтрофілів у відповідь на С5а, що може зумовити розширення клінічного й лабораторного фенотипів хвороби. Дефіцит МЗБ часом зазнає компенсації з віком. Механізм антитілозалежної активації комплементу може опосередковувати зазначену компенсацію. Це пояснює періоди безсимптомного перебігу хво-

роби. Водночас такий механізм підвищує ризик розвитку хронічного системного запалення, що може зумовлювати деякі психіатричні ускладнення [13].

Критерії імунодефіциту

Більшість дослідників вважали парціальним дефіцитом МЗБ зменшення сироваткової концентрації цього протеїну нижче рівня 500 нг/мл, а тотальною — нижче 200 нг/мл. Проте деякі дослідники наполягають на діагностуванні парціального дефіциту МЗБ при концентрації білка менше 1000 нг/мл, а тотального — менше 50 нг/мл [26]. Функціональний дефіцит верифікують при зниженні активності МЗБ до 200 ОД/мл. У цілому під час встановлення діагнозу важливіша ідентифікація мутацій в гені MBL2, ніж поточна сироваткова концентрація МЗБ, яка може широко варіювати, особливо в гетерозигот, і не завжди тісно корелювати з важкістю клінічних симптомів. Варіабельність концентрації пов'язана з тим, що МЗБ є реактантом гострої фази запалення [32]. У вагітних сироваткова концентрація МЗБ підвищується до 5000 нг/мл, а дефіцитом вважають її зниження до рівня 2000 нг/мл [39]. Таким чином, навіть у людей з мутаціями в гені МЗБ сироваткова концентрація цього білка може суттєво підвищуватися в різні періоди онтогенезу, що слугує застереженням від механістичної інтерпретації результатів імунологічних досліджень.

Клінічні вияви імунодефіциту

Інфекційні вияви в немовлят. Згідно із класичними поглядами дефіцит МЗБ слугує причиною пневмококових і нейсеріальних інфекцій у дітей, що виявляються бронхітом, пневмонією, середнім отитом і хронічною діареєю (рис. 3). Результати останнього метааналізу, проведеного D.N. Gao та співавт., указують на вагому причинову роль дефіциту МЗБ у розвитку бактеріального сепсису серед дітей (SMD = 2,57; 95 % ДІ = 1,59 ~ 823,55; $p < 0,001$) [16].

Бактеріальні інфекції в дітей старшого віку й дорослих. Згодом було встановлено, що дефіцит МЗБ може бути причиною рецидивних абсцесів шкіри, хронічної криптоспориальної діареї, менінгококового менінгіту, рецидивного простого герпесу і пневмонії, викликаної клебсіелою, у дорослих. За даними ретроспективного дослідження, проведеного J.M. Justice та співавт., дефіцит МЗБ був ідентифікований у 33 % випадків у дорослих із невпинно рецидивними риносинуситами, викликаними *Staphylococcus aureus*, коагулаза-негативними *Staphylococcus species* та *Pseudomonas aeruginosa*. Поширеність імуноде-

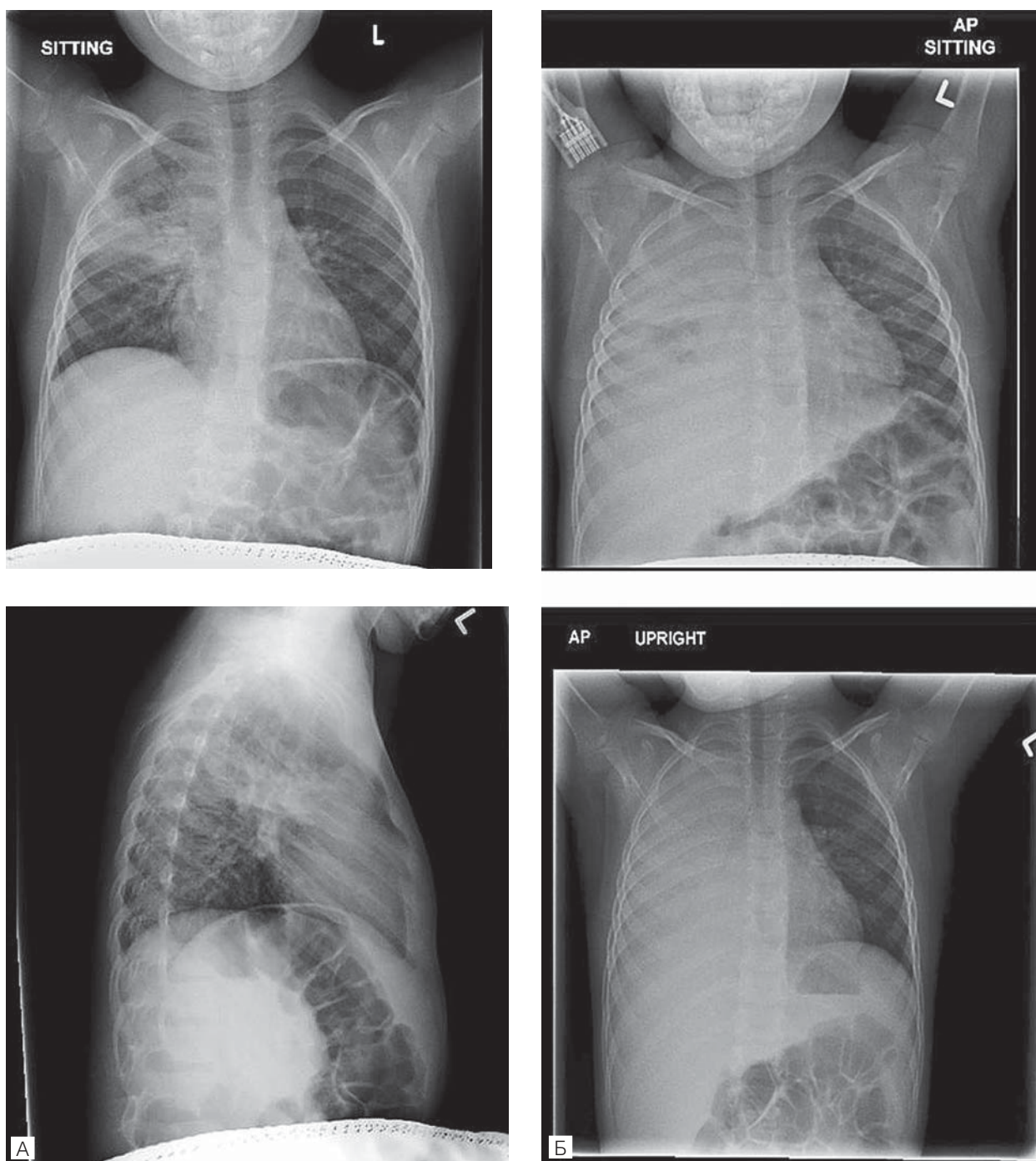


Рис. 3. Рентгенограми легень (пряма проекція) дитини з дефіцитом МЗБ, у якої розвинулася пневмонія та ексудативний плеврит (за М. Halbrich та співавт.):

А — картина пневмонії середньої частки правої легені при надходженні до стаціонару; Б — блискавичне прогресування пневмонії через 24 год до ексудативного плевриту на тлі антибіотикотерапії.

фіциту в цій когорті виявилася в 4 рази більшою, ніж у загальній популяції [26]. За даними епідеміологічного дослідження, проведеного G. Kotugoglu та співавт., дефіцит МЗБ — вагома причина виконання аденоїд- і тонзилектомій в дітей у зв'язку з невпинно рецидивними бактеріальними інфекціями лімфатичних органів верхніх дихальних шляхів [28].

С. Muñoz-Almagro та співавт. у 2-річному проспективному дослідженні продемонстрували асоціацію дефіциту МЗБ з важкою, інвазивною пневмококовою інфекцією в дорослих і дітей. Особливо часто цей імунodefіцит був причиною прогностично несприятливих пневмококових уражень у дітей віком до 2 років, охоплюючи 33 % випадків [35]. X. Vallès та співавт. у дослід-

женні за типом випадок—контроль ідентифікували первинний дефіцит МЗБ серед пацієнтів із важкою пневмококовою інфекцією в 43 % випадків [48]. D.P. Eisen та співавт. провели систематичний аналіз результатів 4 контрольованих досліджень, присвячених вивченню асоціації дефіциту МЗБ із пневмококовою інфекцією, і переконливо показали вагому роль імунодефіцитної хвороби в розвитку важких ускладнень, спричинених зазначеними мікроорганізмами [10]. Повідомляли про розвиток бактеріального пустульозу, фурункулів, флегмон, абсцесів шкіри в пацієнтів з дефіцитом МЗБ. Ця імунодефіцитна хвороба може виявлятися бактеріальним ендокардитом і впливає на витривалість таких пацієнтів [47].

При дефіциті МЗБ підвищений ризик розвитку важких нейсеріальних інфекцій. T.C. Darton та співавт. у великому порівняльному дослідженні (n = 741) показали, що дефіцит МЗБ опосередковує вірогідно вище бактеріальне навантаження при менінгококцемії в дітей порівняно з імунокомпетентними особами [7].

У деяких пацієнтів з дефіцитом МЗБ розвиваються бронхоектази у зв'язку із частими бронхопультмональними інфекціями. J.D. Chalmers та співавт. у проспективному порівняльному дослідженні показали, що при зменшенні сироваткового рівня МЗБ нижче 200 нг/мл відзначається більша частота екзацерацій, довший термін перебування у стаціонарі й гірша радіологічна картина при бронхоектазах, ніж у випадках, коли концентрація МЗБ перебувала в межах 200–500 нг/мл [5].

Вірусні опортуністичні інфекції. МЗБ задіяний у противірусному імунітеті, оскільки деякі вірусні агенти містять велику кількість залишків манози на поверхні своїх віріонів. C.S. Gibson та співавт. у великому дослідженні за типом випадок—контроль (n = 1326) продемонстрували, що гаплотипи МЗБ LYPA і NYPD асоційовані з розвитком дитячого церебрального паралічу внаслідок перинатального інфікування вірусними агентами [21].

Y.W. Tang та співавт. виявили мутації в кодонах 52 і 54 екзонів гена МЗБ в 40 % випадків серед пацієнтів з рецидивним серозним менінгітом Молларе, викликаним вірусом простого герпесу 2 типу (HSV2) [44]. Відповідно до цього M. Serranen та співавт. показали тісну асоціацію структурного поліморфізму А/О і О/О гена цього гуморального чинника природженого імунітету й невпинно рецидивного генітального герпесу HSV2-етіології в людей (ВІІ = 2,6; 95 % ДІ = 1,3–4,9; p = 0,005) [41]. Як відомо, манозв'язувальний протеїн модулює імунну відпо-

відь проти HSV2 шляхом нейтралізації вірусу й індукції лізису віріонів за рахунок активації системи комплементу.

J.M. Kwakkel-van та співавт. у спеціально спланованому дослідженні продемонстрували вищу частоту розвитку і пролонгований перебіг реактивованої цитомегаловірусної (CMV) інфекції в реципієнтів алогенних солідних органів [30]. F.J. Ghods та співавт. виявили аномально високу частоту реактивованої CMV-інфекції в реципієнтів алогенної нирки в пацієнтів із дефіцитом МЗБ в іншому контрольованому дослідженні (n = 107) [20]. Натомість Y. Hu та співавт. у контрольованому випробуванні (n = 209) продемонстрували зв'язок між первинним дефіцитом МЗБ і розвитком важкої реактивованої CMV-інфекції в ранньому дитячому віці [24].

L. Segat та співавт. показали підвищену частоту папіломавірусної інфекції статевих шляхів у жінок з дефіцитом МЗБ, однак тісної асоціації з вірус-індукованим раком шийки матки зареєстровано не було [40].

Грибкові умовно-патогенні інфекції. Дефіцит МЗБ може бути причиною хронічного, резистентного до лікування кандидозного вульвовагініту, ендодальміту та перитоніту в людей [16]. За результатами контрольованого дослідження, здійсненого J. Lambougue та співавт., інвазивний аспергільоз траплявся в пацієнтів із верифікованим дефіцитом МЗБ (< 500 нг/мл) вірогідно частіше, ніж у контрольній групі (62 і 32 % відповідно; p < 0,001) [31].

Паразитарні інвазії. Дефіцит МЗБ призводить до розвитку в людей важких паразитарних інвазій, викликаних протозойними агентами й гельмінтами. B. Padilla-Docal та співавт. повідомили про серію випадків еозинофільного менінгоенцефаліту, зумовленого *Angiostrongylus cantonensis*, у дітей з дефіцитом МЗБ [37]. B.D. Kirkpatrick та співавт. провели контрольоване дослідження за типом випадок—контроль (n = 99), в якому показали тісну асоціацію криптоспориозу й дефіциту МЗБ у дітей, особливо серед хлопчиків [27]. J.S. Antony та співавт. продемонстрували, що висока сироваткова концентрація МЗБ забезпечує захист від шистосомозу у випадку зараження. Натомість первинний дефіцит МЗБ сприяв розвитку клінічно маніфестної інвазії [1].

Автоімунні вияви. Розвиток СЧВ у пацієнтів з дефіцитом МЗБ пояснюють порушенням кліренсу циркуляційних імунних комплексів, а також апоптотичних тілець і тканинного детриту в екстравазальному просторі. Дефіцит МЗБ не лише зумовлює зрив імунної толерантності при СЧВ, а й видозмінює клінічну картину цього

автоімунного синдрому, підвищуючи частоту й важкість люпус-нефриту і зменшуючи вияви синдрому Шегрена [45]. Асоціацію дефіциту МЗБ і СЧВ серед представників африканської та європейської популяції продемонстрували також N. Glesse та співавт. у контрольованому дослідженні ($n = 669$) [22].

G. Mutsu та співавт. у контрольованому випробуванні показали асоціацію дефіциту МЗБ і синдрому Бехчета в людей. Цей зв'язок пояснюють зниженою резистентністю до *S. mutans* у пацієнтів з дефіцитом МЗБ [34].

K.M. Dolman та співавт. у когортному дослідженні встановили, що дефіцит МЗБ асоційований із раннім дебютом ювенільного ревматоїдного олігоартриту, однак пом'якшує перебіг автоімунного ураження в подальшому [9]. Раніше було показано, що дефіцит МЗБ може викликати розвиток ревматоїдного артрити в дорослих, до того ж така асоціація слугує предиктором несприятливого перебігу автоімунного синдрому. S.Z. Audin та співавт. виявили, що дефіцит МЗБ принаймні втричі прискорює прогресування автоімунних спондилоартропатій у людей [2].

E. Potlukova та співавт. продемонстрували, що дефіцит МЗБ слугує причиною розвитку автоімунного тироїдиту під час вагітності зі швидким досягненням стану гіпотиреозу, що потребує замісної гормональної терапії [39]. Дефіцит МЗБ призводить до розвитку неспецифічного виразкового коліту в дітей та зумовлює залучення тонкої кишки в пацієнтів із хворобою Крона [29]. Z. Jin та співавт. продемонстрували зв'язок дефіциту МЗБ з ревматичною хворобою серця в дітей та підлітків, а також виявили несприятливий вплив імунної дисфункції на перебіг ревматичного процесу [25].

Алергічні вияви. N. Birbian та співавт. у спеціально спланованому контрольованому дослідженні за участю 992 пацієнтів продемонстрували асоціацію первинного дефіциту МЗБ і бронхіальної астми в людей (ВШ = 1,9; 95 % ДІ = 1,4–2,4; $p < 0,001$) [3]. Натомість C.L. Lin та співавт. у контрольованому випробуванні ($n = 352$) показали, що генетично детермінований дефіцит МЗБ не тільки асоційований із хронічною обструктивною хворобою легень, а й підвищує частоту екзацербаций патологічного процесу й визначає несприятливий прогноз хвороби [33]. Описано також випадки мультиформної еритеми, асоційованої з вірусом герпесу 1 типу, та atopічного дерматиту.

Неопластичні вияви. Встановлено асоціацію дефіциту МЗБ і множинних пухлин ендокринних органів і зв'язок імунodefіциту з розвитком злоякісних новоутворень яєчників [43]. Добре

відомо, що первинний дефіцит МЗБ слугує вагомою причиною гострого лімфобластного лейкозу серед дітей. Натомість D. Eurich та співавт. у спеціально спланованому дослідженні продемонстрували, що генотип GG/GC (–221 (X/Y)) МЗБ асоційований з розвитком гепатоцелюлярної карциноми, викликаного вірусом гепатиту С ($p = 0,004$; ВШ = 2,5; ДІ = 1,3–4,8), більшим розміром ($p = 0,022$) і біполярним ростом ($p = 0,038$) пухлини, вищим рівнем альфа-фетопротеїну ($p = 0,010$) [11].

Інші неінфекційні вияви. Встановлено, що дефіцит МЗБ прискорює розвиток атеросклерозу судин і зумовлених цим ускладнень. Нещодавно I.T. Vengen та співавт. у великому епідеміологічному дослідженні HUNT2 ($n = 57\,133$) показали, що наявність дефіциту МЗБ підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда вдвічі незалежно від інших чинників ризику кардіоваскулярних подій [50].

Оскільки система комплементу тісно функціонально пов'язана із системою гемостазу, у пацієнтів із дефіцитом МЗБ можуть відзначатися гемокоагуляційні порушення – тромбози й важкі геморагії. При дослідженні генотипу МЗБ у 91 датського пацієнта із СЧВ T. Ohlenschlaeger та співавт. виявили, що 54 осіб (59 % випадків) мали дикий тип А/А, 30 (33 %) – А/О, а 7 (8 %) – О/О. Апельні обороти до дикого типу були в кодонах 54, 57 і 52. За 9-річний період артеріальний тромбоз розвинувся у 6 із 7 пацієнтів із генотипом О/О порівняно з 18 із 84 пацієнтів з А/А або А/О генотипами (відношення розбіжностей 7,0). Особливо підвищеним був ризик розвитку гострого інфаркту міокарда. Не спостерігали асоціації між генотипом МЗБ і венозними тромбозами [36].

O.A. Bodamer та співавт. генотипували 5 загальних поліморфізмів, зокрема В-, С- і D-різновиди, гена MBL2 у 102 немовлят, народжених до 36 тиж вагітності, і 102 немовлят, народжених доношеними, і встановили, що частота алеля D була значно вищою в недоношених дітей у порівнянні з доношеними ($p = 0,04$) [4]. F.N. Frakking та співавт. виявили аномально велику питому вагу первинного дефіциту МЗБ серед недоношених немовлят в іншому контрольованому дослідженні [15]. Більше того, ця імунodefіцитна хвороба може призводити до пізніх спонтанних переривань вагітності, як показали O.V. Christiansen та співавт. у спеціально спланованому випробуванні ($n = 75$) [6].

J. Finsterer та співавт. повідомили про 47-річного пацієнта з дефіцитом МЗБ, у якого відзначалася гіпертрабекуляція і кальцифікація стінок серця з прогресивною систолічною дисфункцією.

Крім того, виявили некласифіковану міопатію. Згодом пацієнт помер від сепсису, викликаного *S. aureus*. На аутопсії спостерігали ознаки стоншення ендокарда, ендокардіального фіброзу, кальцифікації та акумуляції дистрофічних міокардіоцитів [12].

L. Foldager та співавт. у контрольованому дослідженні за участю 545 пацієнтів показали зв'язок дефіциту МЗБ (< 100 нг/мл) з панічними атаками й біполярним розладом. Зокрема, дефіцит МЗБ відзначався в пацієнтів з панічними атаками у 30 % випадків порівняно з 5 % випадків серед здорових осіб контрольної групи і був асоційований з генотипом YA. У таких пацієнтів часто траплявся дефіцит серинової протеази, пов'язаної з МЗБ. Біполярний розлад мав тісний зв'язок з LXP-генотипом MBL2. Вважають, що причиною психічних розладів при дефіциті МЗБ стає гіперактивація системи комплементу з індукцією хронічної запальної відповіді [13].

A. Sjölander та співавт. встановили асоціацію гаплотипів LXP і LYQ гена MBL2 і високого ризику розвитку хвороби Альцгеймера у третій частині життя (ВІШ = 1,6; $p = 0,01$ і ВІШ = 1,5; $p = 0,02$ відповідно). Як відомо, у патогенезі хвороби Альцгеймера розглядають роль атеросклерозу церебральних судин і вірусу простого герпесу 1 типу, які пов'язані з дефіцитом МЗБ [42].

Обтяження інших хвороб

Дефіцит МЗБ може суттєво обтяжувати перебіг інших хвороб, розвиток яких безпосередньо не пов'язаний зі станом імуноскомпрометованості організму людини. L. Gao та співавт. у проспективному дослідженні показали, що дефіцит МЗБ у дітей опосередковував важкий, загрозливий для життя перебіг грипу, викликаного штамом H1N1, під час епідемії 2009 р. [17].

P. Garred та співавт. виявили, що значно вища кількість заражених ВІЛ гомосексуалістів були гомозиготами за різними алелями MBL2, ніж гомосексуалістів групи ризику чи здорових осіб контрольної групи. Хоча й не було виявлено чіткого зв'язку між прогресуванням від інфекції до клінічно маніфестного СНІДу, однак відзначали значно коротший час виживання після постановки діагнозу СНІДу в чоловіків з низьким рівнем MBL у сироватці крові. Автори дійшли висновку, що зростання ризику летального результату при асоціації з первинним дефіцитом МЗБ було пов'язане з підвищеною сприйнятливостю до ко-інфекцій [18].

C.L. Thio та співавт. генотипували два промоторних SNPs і три екзонних SNPs гена MBL2 у великого контингенту людей ($n = 527$) з вірусом

гепатиту В (HBV), які одужували або мали персистентну інфекцію. Було виявлено, що промоторний SNP-221G-C (-221 (X/Y)), який призводив до недостатньої продукції МЗБ, частіше траплявся в осіб з активною HBV-інфекцією. У гомозигот за нормальним алелем у промоторному регіоні та першому екзоні гена МЗБ, у яких відзначалася висока кількість функціонального білка, спостерігали надзвичайно високі показники одужання від інфекції. Натомість у гомозигот із комбінацією мутацій промотору і першого екзону, пов'язаною з низькою кількістю функціонального протеїну, — неповне одужання й персистенцію вірусу [46]. I.J. de Messias-Reason та співавт. виявили підвищену сприйнятливостю до лепри в пацієнтів із дефіцитом МЗБ [8]. Крім того, ця імунна дисфункція супроводжується зниженням стійкості до легіонельозу. K. Gröndahl-Yli-Hannuksela та співавт. в епідеміологічному дослідженні ($n = 555$) показали підвищення ризику розвитку кашлюку в дорослих із тотальним дефіцитом МЗБ (< 50 нг/мл) [23].

Оскільки МЗБ — ключовий фактор природженого імунітету легень, його дефіцит стає основною причиною захворюваності й летальності при муковісцидозі через сприяння інфекційному ураженню. P. Garred та співавт. досліджували, чи можуть алельні різновиди MBL, пов'язані з рецидивними інфекціями, бути чинниками ризику в пацієнтів з муковісцидозом. У 149 осіб з МВ порівнювали різні генотипи МЗБ за функцією легень, інфекцією і виживанням у термінальній стадії МВ (смерть або пересадка легень). Функція легень була значно знижена в носіїв алельних різновидів МЗБ порівняно з нормальними гомозиготами. Негативний вплив різних алелей на функції легень був особливо вираженим у пацієнтів із хронічною інфекцією, викликану *Pseudomonas aeruginosa*. Інфекція, зумовлена *Burkholderia cepacia*, значно частіше траплялася в носіїв різних алелей, ніж у здорових гомозигот. Крім того, використавши модифікований аналіз тривалості життя, автори визначили, що прогнозований вік виживання був на 8 років меншим у носіїв різних алелей порівняно з нормальними гомозиготами [19].

Існують дані щодо негативного впливу дефіциту МЗБ на перебіг хвороби Дауна й важких опіків унаслідок сприяння інфекційним ускладненням.

Діагностика

Сироваткова концентрація МЗБ може бути виміряна за допомогою ферментного імуносорбентного методу та ELISA [20], які спрямовані на ідентифікацію дикого МЗБ (алотип А).

Вивчення активності C4b-опсонізації дає змогу опосередковано оцінити функціональну активність МЗБ [23]. Сендвічна методика імуофлуоресцентного методу (TRIFMA) з використанням моноклональних антитіл миші (93С) допомагає вивчити концентрації МЗБ до 500 нг/мл, які відзначаються в гомозигот В/В і D/D [30]. Вестерн-блот і кількісна хемілюмінесценція дають змогу виміряти дуже низьку концентрацію МЗБ (менше 50 і 200 нг/мл відповідно) та ідентифікувати окремі поліпептидні ланцюги цього протеїну, що можуть циркулювати в сироватці крові хворих людей [16]. Генетичні дослідження передбачають проведення ПЛР для ідентифікації відомих мутацій і ДНК-секвенування для виявлення нових замін нуклеотидів [20].

Первинний дефіцит МЗБ слід відрізнити від імунодефіцитних хвороб, в основі яких лежить дис- та гіпоімуноглобулінемія або дефіцит білків системи комплементу, оскільки в таких пацієнтів можуть розвиватися подібні клінічні симптоми, зокрема рецидивні пневмококові і нейсеріальні інфекції. Однак найбільшу подібність із дефіцитом МЗБ має первинний дефіцит серинової протеази, асоційованої з МЗБ, який може виявлятися ідентичними симптомами [13]. У пацієнтів із первинним дефіцитом МЗБ може відзначатися вторинний дефіцит відповідної серинової протеази, тому нерідко тільки проведення генетичних тестів дає змогу здійснити коректну диференційну діагностику.

Лікування

Лікування потребують лише пацієнти з клінічно маніфестним дефіцитом МЗБ. Можна виокремити симптоматичну й базисну терапію імунодефіциту.

Симптоматична терапія. J.M. Justice та співавт. у невеликому дослідженні показали ефективність комбінованої терапії системними й топічними антибіотиками при рецидивному бактеріальному риносинуситі в пацієнтів з дефіцитом МЗБ [26]. Однак більшість дослідників указують на недостатню ефективність антибіотикотерапії при дефіциті МЗБ і засвідчують потребу в адекватній базисній імунотерапії. У разі грибкових і вірусних ускладнень імунодефіциту показані антимікотики і противірусні препарати, однак слід враховувати, що їх ефективність може бути зниженою.

D.A. van Kessel та співавт. у спеціально спланованому контрольованому дослідженні за участю 18 пацієнтів із дефіцитом МЗБ та 63 здорових осіб показали позитивний ефект від імунізації 23-валентною полісахаридною пневмококовою

вакциною при цьому імунодефіциті. Така стратегія може зменшити аномально високу сприйнятливість до пневмококів у пацієнтів з дефіцитом МЗБ [49], однак необхідні додаткові дослідження для підтвердження ефективності такого підходу. Інші вакцини не проходили належних випробувань при цій імунодефіцитній хворобі.

Застосування цитостатиків і глюкокортикоїдів для лікування онкологічних, аутоімунних й алергічних виявів дефіциту МЗБ має бути обережним, тому що може призвести до розвитку важких побічних ефектів, зокрема інфекційних ускладнень.

Базисна імунотерапія. Базисну імунотерапію дефіциту МЗБ складають дві терапевтичні стратегії — свіжозаморожена плазма крові і препарати МЗБ. Таке лікування слід проводити принаймні в трьох випадках — при рецидивних інфекційних епізодах із профілактичною метою, при гострому епізоді для його негайного купірування та при хронічній хворобі, асоційованій із дефіцитом МЗБ, для покращення контролю над патологічним процесом. Залежно від важкості імунодефіциту базисна імунотерапія може бути епізодичною або тривалою [14].

Препарати свіжозамороженої плазми крові від сумісного донора в дозі 10–15 мг/кг в/в краплинно двічі на місяць коротким або тривалим курсом можуть допомагати компенсувати дефіцит МЗБ, оскільки містять нормальний протеїн із крові здорових донорів [38]. Сьогодні розроблено специфічніші препарати природного (нативного, очищеного) і рекомбінантного МЗБ людини, які рекомендують застосовувати як базисну замісну терапію імунодефіциту. Наразі препарати МЗБ витіснили свіжозаморожену плазму крові з алгоритмів лікування дефіциту МЗБ, однак за недоступності специфічних імунотерапевтичних агентів доцільне застосування препаратів плазми.

Препарати природного нативного МЗБ першого покоління важливі лише в історичному аспекті. I. Laursen та співавт. вивчали препарат природного очищеного МЗБ другого покоління, отриманий із сироватки крові здорових донорів з використанням нанофільтрації, сольвент-детергентного методу і гель-фільтраційної хроматографії. Афінність МЗБ препарату до карбогідратних груп після багатоступеневої очистки зберігалася на рівні 73 %, що забезпечувало клінічну ефективність медикаменту [32]. Середня терапевтична доза препарату — 0,2–0,3 мг/кг двічі на тиждень. Період напіврозпаду МЗБ природного препарату становить близько 6 діб. Відзначається повне відновлення опсонізаційної активності сироватки крові на тлі замісної тера-

пії і компенсація клінічних виявів імунодефіциту. Препарат очищеного природного МЗБ вводять в/в в дозі 6 мг один раз на тиждень. Мінімальний курс становить 3 інфузії. F.N. Frakking та співавт. у невеликому дослідженні продемонстрували безпечність і ефективність в/в замісної терапії препаратом природного очищеного МЗБ (двічі на тиждень із досягненням цільового рівня 1,0 мкг/мл) при нейтропенії, індукованій цитостатиками, в онкологічних пацієнтів із первинним дефіцитом МЗБ. Показано повне відновлення опсонізаційної активності сироватки крові в пацієнтів, які отримували замісну імунотерапію [14].

Так, К.А. Petersen та співавт. провели подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження, зосереджене на вивченні безпечності, толерантності, фармакокінетики й ефективності препарату рекомбінантного МЗБ людини в пацієнтів з відповідним імунодефіцитом. Показана безпечність апробованого препарату як при однократному в/в введенні в дозах 0,01; 0,05; 0,1 і 0,5 мг/кг, так і при застосуванні в дозах 0,1 і 0,3 мг/кг 1 раз на три дні. Препарат давав змогу досягти цільового рівня МЗБ у сироватці крові — 1000 нг/мл. Після введення медикаменту вміст МЗБ зростав у геометричній прогресії в дозозалежній манері з досягненням середнього рівня 9710 нг/мл \pm 10,5 % при дозі 0,5 мг/кг з періодом напіврозпаду близько 30 год [38].

Висновки

Дефіцит МЗБ — поширена в людській популяції імунодефіцитна хвороба, щодо клінічних виявів і діагностики якої мають бути детально

поінформовані лікарі всіх спеціальностей. Клінічні вияви цієї імунної дисфункції досить широкі й охоплюють рецидивні та/або аномально важкі бактеріальні, вірусні, грибкові інфекції, паразитарні інвазії, а також аутоімунні, алергічні, неопластичні й соматичні ускладнення. Особливо знижена резистентність до пневмококів і нейсерій, однак описані також випадки важкого кандидозу, аспергільозу, герпесвірусних інфекцій, криптоспоридіозу, шистосомозу. Серед аутоімунних виявів найчастіше розвиваються СЧВ, ревматоїдний артрит, хвороба Бехчета й запальні захворювання кишечника. Дефіцит МЗБ обтяжує перебіг інфекційних хвороб, розвиток яких безпосередньо не пов'язаний з імунною дисфункцією, зокрема грипу, ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів, легіонельозу, бруцельозу, кашлюку. У пацієнтів з дефіцитом МЗБ можуть розвиватися пухлини, що нерідко стають безпосередньою причиною смерті. Відзначають неінфекційні вияви імунодефіциту, такі як атеросклероз судин, що швидко прогресує, гемокоагуляційні порушення, спонтанні аборти/передчасні пологи, метаболічна міопатія й гіпертрабекуляція лівого шлуночка серця, панічні атаки й біполярний розлад особистості, хвороба Альцгеймера. Крім того, дефіцит МЗБ суттєво погіршує перебіг інших хвороб людини, зокрема муковісцидозу, синдрому Дауна та важких опіків. Виявлення цієї імунодефіцитної хвороби важливе не лише для пояснення походження різноманітної імунозалежної патології, а й для своєчасного призначення адекватної імунотерапії, що здатна компенсувати наявний імунодефіцит і сприяти видужанню пацієнта.

Список літератури

1. Antony J.S., Ojuronbe O., van Tong H. et al. Mannose-binding lectin and susceptibility to schistosomiasis // *J. Infect. Dis.*— 2013.— Vol. 207 (11).— P. 1675—1683.
2. Aydin S.Z., Atagunduz P., Inanc N. et al. Mannose binding lectin levels in spondyloarthropathies // *J. Rheumatol.*— 2007.— Vol. 34 (10).— P. 2075—2077.
3. Birbian N., Singh J., Jindal S.K. et al. Association of the wild-type A/A genotype of MBL2 codon 54 with asthma in a North Indian population // *Dis. Markers.*— 2012.— Vol. 32 (5).— P. 301—308.
4. Bodamer O.A., Mitterer G., Maurer W. et al. Evidence for an association between mannose-binding lectin 2 (MBL2) gene polymorphisms and pre-term birth // *Genet. Med.*— 2006.— Vol. 8.— P. 518—524.
5. Chalmers J.D., McHugh B.J., Doherty C. et al. Mannose-binding lectin deficiency and disease severity in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective study // *Lancet Respir. Med.*— 2013.— Vol. 1 (3).— P. 224—232.
6. Christiansen O.B., Nielsen H.S., Lund M. et al. Mannose-binding lectin-2 genotypes and recurrent late pregnancy losses // *Hum. Reprod.*— 2009.— Vol. 24 (2).— P. 291—299.
7. Darton T.C., Jack D.L., Johnson M. et al. MBL2 Deficiency is Associated with Higher Genomic Bacterial Loads during Meningococemia in Young Children // *Clin. Microbiol. Infect.*— 2014.— Vol. 20 (12).— P. 1337—1342.
8. de Messias-Reason I.J., Boldt A.B. et al. The association between mannose-binding lectin gene polymorphism and clinical leprosy: new insight into an old paradigm // *J. Infect. Dis.*— 2007.— Vol. 196 (9).— P. 1379—1385.
9. Dolman K.M., Brouwer N., Frakking F.N. et al. Mannose-binding lectin deficiency is associated with early onset of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a cohort study // *Arthritis Res. Ther.*— 2008.— Vol. 10 (2).— R32.
10. Eisen D.P., Dean M.M., Boermeester M.A. et al. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection // *Clin. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 47 (4).— P. 510—516.
11. Eurich D., Boas-Knoop S., Morawietz L. et al. Association of mannose-binding lectin-2 gene polymorphism with the development of hepatitis C-induced hepatocellular carcinoma // *Liver. Int.*— 2011.— Vol. 31 (7).— P. 1006—1012.
12. Finsterer J., Stöllberger C., Karner J. et al. Left ventricular hypertrabeculation (noncompaction) with prominent calcifications in a patient with mannose-binding lectin deficiency and unclassified myopathy // *Cardiovasc. Pathol.*— 2007.— Vol. 16 (5).— P. 310—312.
13. Foldager L., Köhler O., Steffensen R. et al. Bipolar and panic disorders may be associated with hereditary defects in the innate immune system // *J. Affect. Disord.*— 2014.— Vol. 164.— P. 148—154.
14. Frakking F.N., Brouwer N., van de Wetering M.D. et al. Safety and pharmacokinetics of plasma-derived mannose-binding lectin (MBL) substitution in children with chemotherapy-induced neutropenia // *Eur. J. Cancer.*— 2009.— Vol. 45 (4).— P. 505.

15. Frakking F.N., Brouwer N., Zweers D. et al. High prevalence of mannose-binding lectin (MBL) deficiency in premature neonates // *Clin. Exp. Immunol.*— 2006.— Vol. 145 (1).— P. 5—12.
16. Gao D.N., Zhang Y., Ren Y.B. et al. Relationship of Serum Mannose-Binding Lectin Levels with the Development of Sepsis: a Meta-analysis // *Inflammation.*— 2014.— Oct 17. [Epub ahead of print].
17. Gao L., Shang S., Zhang C. et al. Lower mannose-binding lectin contributes to deleterious H1N1 2009 infection in children // *APMIS.*— 2014.— Vol. 122 (2).— P. 136—139.
18. Garred P., Madsen H.O., Balslev U. et al. Susceptibility to HIV infection and progression of AIDs in relation to variant alleles of mannose-binding lectin // *Lancet.*— 1997.— Vol. 349.— P. 236—240.
19. Garred P., Pressler T., Madsen H.O. et al. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis // *J. Clin. Invest.*— 1999.— Vol. 104.— P. 431—437.
20. Ghods F.J., Solgi G., Amirzargar A.A. et al. High frequency of clinically significant infections and cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients with serum mannose-binding lectin deficiency // *Iran. J. Kidney Dis.*— 2009.— Vol. 3 (1).— P. 28—33.
21. Gibson C.S., MacLennan A.H., Goldwater P.N. et al. Mannose-binding lectin haplotypes may be associated with cerebral palsy only after perinatal viral exposure // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2008.— Vol. 198 (5).— P. 509.
22. Glesse N., Monticeli O.A., Mattevi V.S. et al. Association of mannose-binding lectin 2 gene polymorphic variants with susceptibility and clinical progression in systemic lupus erythematosus // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 29 (6).— P. 983—990.
23. Gröndahl-Yli-Hannuksela K., Viander M., Mertsola J., He Q. Increased risk of pertussis in adult patients with mannose-binding lectin deficiency // *APMIS.*— 2013.— Vol. 121 (4).— P. 311—315.
24. Hu Y., Wu D., Tao R., Shang S. Association between mannose-binding lectin gene polymorphism and pediatric cytomegalovirus infection // *Viral. Immunol.*— 2010.— Vol. 23 (4).— P. 443—447.
25. Jin Z., Ji Z., Hu J. Mannose-binding lectin gene site mutations and the susceptibility of rheumatic heart disease // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*— 2001.— Vol. 81 (21).— P. 1284—1286.
26. Justice J.M., Sleasman J.W., Lanza D.C. Recalcitrant Rhinosinusitis, Innate Immunity, and Mannose-Binding Lectin // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*— 2014.— Jul 25. [Epub ahead of print].
27. Kirkpatrick B.D., Huston C.D., Wagner D. et al. Serum mannose-binding lectin deficiency is associated with cryptosporidiosis in young Haitian children // *Clin. Infect. Dis.*— 2006.— Vol. 43 (3).— P. 289—294.
28. Koturoglu G., Onay H., Midilli R. et al. Evidence of an association between mannose binding lectin codon 54 polymorphism and adenoidectomy and/or tonsillectomy in children // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*— 2007.— Vol. 71 (8).— P. 1157—1161.
29. Kovacs M., Papp M., Lakatos P.L. et al. Low mannose-binding lectin (MBL) is associated with paediatric inflammatory bowel diseases and ileal involvement in patients with Crohn disease // *J. Crohns Colitis.*— 2013.— Vol. 7 (2).— P. 134—141.
30. Kwakkel-van Erp J.M., Paantjens A.W., van Kessel D.A. et al. Mannose-binding lectin deficiency linked to cytomegalovirus (CMV) reactivation and survival in lung transplantation // *Clin. Exp. Immunol.*— 2011.— Vol. 165 (3).— P. 410—416.
31. Lambourne J., Agranoff D., Herbrecht R. et al. Association of mannose-binding lectin deficiency with acute invasive aspergillosis in immunocompromised patients // *Clin. Infect. Dis.*— 2009.— Vol. 49 (10).— P. 1486—1491.
32. Laursen I., Houen G., Hojrup P. et al. Second-generation nanofiltered plasma-derived mannan-binding lectin product: process and characteristics // *Vox Sang.*— 2007.— Vol. 92 (4).— P. 338—350.
33. Lin C.L., Siu L.K., Lin J.C. et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism contributes to recurrence of infective exacerbation in patients with COPD // *Chest.*— 2011.— Vol. 139 (1).— P. 43—51.
34. Mumcu G., Inanc N., Aydin S.Z. et al. Association of salivary *S. mutans* colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behçet's disease // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2009.— Vol. 2 (53).— S32—36.
35. Muñoz-Almagro C., Bautista C., Arias M.T. et al. High prevalence of genetically-determined mannose binding lectin deficiency in young children with invasive pneumococcal disease // *Clin. Microbiol. Infect.*— 2014.— Vol. 20 (10).— P. 745—752.
36. Ohlenschlaeger T., Garred P., Madsen H.O., Jacobsen S. Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus // *New Eng. J. Med.*— 2004.— Vol. 351.— P. 260—267.
37. Padilla-Docal B., Dorta-Contreras A.J., Bu-Coifui-Fanego R. et al. Mannose-binding lectin deficiency with eosinophilic meningoencephalitis due to *Angiostrongylus cantonensis* in children: a case series // *J. Med. Case Rep.*— 2011.— Vol. 5.— P. 330.
38. Petersen K.A., Matthiesen F., Agger T. et al. Phase I safety, tolerability, and pharmacokinetic study of recombinant human mannan-binding lectin // *J. Clin. Immunol.*— 2006.— Vol. 26 (5).— P. 465—475.
39. Potlukova E., Freiburger T., Limanova Z. et al. Association between low levels of Mannan-binding lectin and markers of autoimmune thyroid disease in pregnancy // *PLoS One.*— 2013.— Vol. 8 (12).— e81755.
40. Segat L., Crovella S., Comar M. et al. MBL2 gene polymorphisms are correlated with high-risk human papillomavirus infection but not with human papillomavirus-related cervical cancer // *Hum. Immunol.*— 2009.— Vol. 70 (6).— P. 436.
41. Seppänen M., Lokki M.L., Lappalainen M. et al. Mannose-binding lectin 2 gene polymorphism in recurrent herpes simplex virus 2 infection // *Hum. Immunol.*— 2009.— Vol. 70 (4).— P. 218—221.
42. Sjölander A., Minthon L., Nuytink L. et al. Functional mannose-binding lectin haplotype variants are associated with Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.*— 2013.— Vol. 35 (1).— P. 121—127.
43. Swierczko A.S., Szala A., Sawicki S. et al. Mannose-Binding Lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 (MASP-2) in women with malignant and benign ovarian tumours // *Cancer Immunol. Immunother.*— 2014.— Vol. 63 (11).— P. 1129—1140.
44. Tang Y.W., Cleavinger P.J., Li H. et al. Analysis of candidate-host immunogenetic determinants in herpes simplex virus-associated Mollaret's meningitis // *Clin. Infect. Dis.*— 2000.— Vol. 30 (1).— P. 176—178.
45. Tanha N., Troelsen L., From Hermansen M.L. et al. MBL2 gene variants coding for mannose-binding lectin deficiency are associated with increased risk of nephritis in Danish patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus.*— 2014.— Vol. 23 (11).— P. 1105—1111.
46. Thio C.L., Mosbrugger T., Astemborski J. et al. Mannose binding lectin genotypes influence recovery from hepatitis B virus infection // *J. Virol.*— 2005.— Vol. 79.— P. 9192—9196.
47. Tran C.T., Kjeldsen K., Haunso S. et al. Mannan-binding lectin is a determinant of survival in infective endocarditis // *Clin. Exp. Immunol.*— 2007.— Vol. 148 (1).— P. 101—105.
48. Vallès X., Roca A., Lozano F. et al. Serotype-specific pneumococcal disease may be influenced by mannose-binding lectin deficiency // *Eur. Respir. J.*— 2010.— Vol. 36 (4).— P. 856—863.
49. van Kessel D.A., Hoffman T.W., van Velzen-Blad H. et al. Response to pneumococcal vaccination in mannose-binding lectin-deficient adults with recurrent respiratory tract infections // *Clin. Exp. Immunol.*— 2014.— Vol. 177 (1).— P. 272—279.
50. Vengen I.T., Madsen H.O., Garred P. et al. Mannose-binding lectin deficiency is associated with myocardial infarction: the HUNT2 study in Norway // *PLoS One.*— 2012.— Vol. 7 (7).— e42113.

Д.В. Мальцев

Институт иммунологии и аллергологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Киев

Дефицит маннозосвязывающего белка

В данном обзоре подробно рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, клинических проявлений, диагностики и лечения дефицита маннозосвязывающего белка как одной из самых частых иммунодефицитных болезней человека, поразившей как минимум 5–10 % человеческой популяции. Статья будет полезна врачам всех специальностей, учитывая беспрецедентно широкий клинический фенотип иммунодефицита, включающий инфекционные, аутоиммунные, аллергические, неопластические и соматические проявления.

Ключевые слова: маннозосвязывающий белок, иммунодефицит, иммунотерапия.

D.V. Maltsev

Institute of Immunology and Allergology at the O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The mannose-binding protein deficiency

The review presents the detailed consideration of the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of the mannose-binding protein deficiency as one of the most common immunodeficiency diseases in humans, which affects at least 5–10 % of the human population. The article will be useful to the physicians of all specialties, taking into account the unprecedentedly broad clinical phenotype of immunodeficiency, including infectious, autoimmune, allergic, neoplastic and somatic signs.

Key words: mannose-binding protein, immunodeficiency, immunotherapy.