

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКЕ ТОВАРИСТВО СПЕЦІАЛІСТІВ З ІМУНОЛОГІЇ,
АЛЕРГОЛОГІЇ, ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЇ

ДЕФІЦИТ МІЄЛОПЕРОКСИДАЗИ ФАГОЦИТІВ

**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

2016

Склад
мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини хворим на дефіцит мієлопероксидази

Чоп'як Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Алергологія Імунологія Клінічна імунологія Лабораторна імунологія»;
Чернишова Людмила Іванівна	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча імунологія»;
Драннік Георгій Миколайович	професор кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, почесний президент Українського товариства спеціалістів з імунології, алергології, імунореабілітації, д.мед.н., професор;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Гавриленко Тетяна Іллівна	завідувач відділу імунології Національного наукового центру Державної установи «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з лабораторної діагностики, д.біол.н., професор;
Кайдашев Ігор Петрович	завідувач кафедри внутрішніх хвороб з доглядом за хворими стоматологічного факультету, завідувач ЦНІЛ Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», президент Українського товариства спеціалістів з імунології, алергології, імунореабілітації, д.мед.н., професор;
Клименко Сергій Вікторович	завідувач відділення медичної генетики Державної установи «Національний центр радіаційної медицини» НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гематологія»;
Костюченко Лариса Василівна	керівник регіонального імунологічного центру Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру, д.мед.н., головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Львівської ОДА з дитячої імунології;
Курченко Андрій Ігорович	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор;
Ліщук-Якимович Христина Олександрівна	доцент кафедри клінічної імунології та алергології, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Львівської ОДА з імунології;
Малишок Ольга Володимирівна	лікар-імунолог Івано-Франківської обласної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Івано-Франківської ОДА зі спеціальності «Імунологія»;

Мальцев Дмитро Валерійович	завідувач лабораторії імунології та молекулярної біології Інституту експериментальної і клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.мед.н.;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини і амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика - сімейна медицина»;
Федосюк Роман Миколайович	завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії Київської міської клінічної лікарні № 3, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Анестезіологія»;
Фещенко Юрій Іванович	директор Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», академік НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Фтизіатрія, Пульмонологія»;
Ященко Юрій Борисович	завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія».

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Є.Л.	начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.техн.н.;
Мігель О.В.	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Мельник Є.О.	начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна О.О.	начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом:

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



**Рецензенти адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах
«Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів»**

Гольцев Анатолій директор Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України,
Миколайович академік НАН України, д.мед.н., професор;

Наконечна Алла консультант-алерголог / клінічний імунолог Королівського Госпіталю
Анатоліївна Університету Ліверпуля, Ліверпуль, Великобританія, к.мед.н.

Дата перегляду настанови – не пізніше 2019 року

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
МКХ	Міжнародна класифікація хвороб
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
НАДФ	Нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
НАМН	Національна академія медичних наук
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
РНК	Рибонуклеїнова кислота
ЦНС	Центральна нервова система

СИНТЕЗ НАСТАНОВИ (МЕТОДОЛОГІЯ)

При підготовці даного документу був проведений систематичний пошук клінічних настанов за ключовими словами "primary myeloperoxidase deficiency" в базах даних G-I-N, Dynamed та National Guideline Clearinghouse. Відповідні клінічні настанови знайдені не були. В подальшому здійснено систематичний пошук англomовних наукових статей в рецензованих періодичних виданнях в спеціалізованих електронних базах даних MEDLINE, PubMed, Embase за ключовими словами "myeloperoxidase", "myeloperoxidase deficiency", "primary myeloperoxidase deficiency", "neutrophil peroxidase deficiency" окремо та в комбінації з додатковими термінами "etiology", "pathogenesis", "epidemiology", "clinical picture", "diagnosis", "treatment", "prophylaxis" без обмеження періоду пошуку. В результаті проведеного пошуку було знайдено 208 літературних джерел. Однак внаслідок подальшого вивчення для остаточного аналізу включили лише 154 публікації, інформація яких склала основу даної настанови. Інші 54 джерела літератури (додаток) були виключені з подальшого аналізу на підставі виявлення невідповідностей з темою настанови та неможливості ознайомитися з текстом статті або, принаймні, резюме публікації.

При підготовці даної настанови також використовували дані міжнародних спеціалізованих баз даних Immunodeficiency Resource, ORPHANET, Malacards, а також результати наукових досліджень, оглядів і монографій з проблеми первинного дефіциту мієлопероксидази з власних архівів укладачів даної настанови, в тому числі – отримані при особистому спілкуванні з авторами статей, опублікованих у рецензованих періодичних виданнях, що цитуються у електронній базі даних PubMed.

Додаткові докази включені з інших джерел:

1. Nauseef W.M. 2014. Diagnostic assays for myeloperoxidase and myeloperoxidase deficiency. *Methods Mol Biol.*;1124:537-546.
2. Dinauer MC. 2014. Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol Biol.* 1124:501-515.
3. Мальцев Д.В. 2014. Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів. *Укр. мед. часопис.* 4(102):94–105.
4. Мальцев Д.В., Казмирчук В.Е. Иммунодефицитные болезни человека. К.:Феникс, - 2012. – 596 с.

Передмова робочої групи з розробки клінічної настанови за темою «Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів»

В останні десятиріччя у всьому світі для забезпечення якості і ефективності медичної допомоги, для створення якісних клінічних протоколів (Clinical Pathway) та/або медичних стандартів як третинне джерело доказової медицини використовуються клінічні настанови.

Клінічна настанова (Clinical practice guidelines) – це документ, що містить систематизовані положення стосовно медичної та медико-соціальної допомоги, розроблені з використанням методології доказової медицини на основі підтвердження їх надійності та доведеності, і має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях.

Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і вторинну медичну допомогу.

Настанова створена відповідно до положень наказу МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313. Клінічні настанови, що розроблені на науковій основі, мають основні ознаки, що відповідають назві, визначенню та змісту клінічних настанов, а саме:

- наявність переліку членів мультидисциплінарної робочої групи;
- наявність зовнішніх рецензентів;
- визначення дати перегляду клінічної настанови;
- наявність шкали рівнів доказів у клінічній настанові;
- список першоджерел літератури (статті за результатами рандомізованих клінічних досліджень, мета-аналізи, огляди літератури) тощо.

Вибір клінічної настанови, або кількох настанов для подальшої адаптації з метою використання в інших країнах в рамках національної системи охорони здоров'я – велика відповідальність, зокрема і для робочої групи, що затверджена наказом МОЗ України від 2015 р. № 438. Важливість питання полягає у тому, що на основі обраного прототипу (ів) буде розроблена адаптована настанова для системи охорони здоров'я України, а на її основі Уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги пацієнтам, що хворіють на дефіцит мієлопероксидази фагоцитів. Для забезпечення правильності вибору статей науковий рівень публікацій здійснюється за допомогою оціночних листів Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Робоча група має відзначити, що на жаль, літератури з доказової медицини стосовно діагностики та лікування дефіциту мієлопероксидази на сьогоднішній день обмежена, і це додавало труднощів для робочої групи. Всі первинні матеріали знайдених джерел літератури та їхньої оцінки, всі етапи діяльності робочої групи, напрацьовані матеріали зберігаються у департаменті стандартизації медичних послуг ДП «Декспертний центр МОЗ України».

Клінічна настанова «Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів», відповідно до свого визначення, має на меті допомогти лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення щодо тактики лікування, вибору сучасних методів та способів діагностики та лікування цієї патології, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад при наданні медичної допомоги.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі та з урахуванням положень Уніфікованого клінічного

протоколу медичної допомоги при лікуванні дефіциту мієлопероксидази, який буде розроблений цією ж мультидисциплінарною робочою групою, затверджений МОЗ України та впроваджений в систему охорони здоров'я України.

На основі уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги заклади охорони здоров'я будуть розробляти локальні протоколи медичної допомоги.

Представлена клінічна настанова має бути переглянута не пізніше 2019 р. мультидисциплінарною робочою групою за участю головного позаштатного спеціаліста МОЗ України, практикуючих лікарів, які надають первинну і вторинну медичну допомогу, науковців, організаторів охорони здоров'я, представників громадських організацій, що зацікавлені у підвищенні якості медичної допомоги та ін.

Мультидисциплінарна робоча група рекомендує професійній асоціації поширювати цю Адаптовану клінічну настанову та рекомендувати її для ознайомлення широкому колу лікарів, що надають медичну допомогу пацієнтам із дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів .

Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів – імунодефіцитна хвороба, обумовлена генетично детермінованою недостатністю гем-вмісного мікробіцидного ферменту нейтрофілів, моноцитів та їх похідних, що каталізує процеси хлорзалежної оксидації патогенів. Наразі встановлено, що первинний дефіцит мієлопероксидази відноситься до найпоширеніших генетичних хвороб імунної системи людини. Частота цього імунодефіциту коливається від 1 : 2000 до 1 : 4000 осіб, однак в деяких регіонах досягає 1 : 500 мешканців. Дотепер описано кілька генетичних мутацій, які можуть обумовлювати розвиток зазначеного фенотипу, а також виявлено ряд причин вторинної імуносупресії, що призводять до набутого дефіциту мієлопероксидази у людей.

Зважаючи на велику поширеність і часті випадки клінічно маніфестних форм імунодефіциту, останній чинить виразний негативний вплив на здоров'я сучасної людини, залишаючись недооціненою причиною рецидивних інфекцій, викликаних умовно-патогенною мікрофлорою, та інших ускладнень, які порушують якість життя і стають причиною інвалідності та передчасної смерті людей. Медичні фахівці всіх спеціальностей повинні вмійти своєчасно виявляти цю імунодефіцитну хворобу, у зв'язку з чим мають бути детально поінформовані щодо її етіології, патогенезу, клінічних проявів, діагностики і лікування.

Мета

Первинним стимулом для розробки цієї настанови, що відображає аналіз результатів досліджень і клінічних спостережень, було довести до відома клініцистів і вчених нові досягнення та підходи в діагностиці і лікуванні дефіциту мієлопероксидази. Настанова допоможе поліпшити виявлення і лікування пацієнтів з дефіцитом мієлопероксидази і буде сприяти створенню нових досліджень, спрямованих на виявлення причин, вивчення патогенезу і розробку інноваційних лікувальних стратегій при цьому захворюванні.

Доказова база

До переліку авторів документа увійшли експерти з лікування імунодефіцитних хвороб. Їх можна розділити на групи, відповідальні за написання окремих розділів настанови. Рівень доказовості для рекомендацій, наведених у настанові, в значній мірі заснований на думці експертів та їх взаємній згоді. На жаль, є небагато доведених фактів, заснованих на добре проведених рандомізованих дослідженнях.

Автори дійшли до наступної згоди щодо розуміння патогенезу, діагностики та лікування дефіциту мієлопероксидази:

ЩО МИ ЗНАЄМО ПРО ДЕФІЦИТ МІСЛОПЕРОКСИДАЗИ	ЩО НАМ ПОТРІБНО ЗНАТИ ПРО ДЕФІЦИТ МІСЛОПЕРОКСИДАЗИ
<p>Етіологію хвороби в світі</p> <p>Дефіцит мієлопероксидази – поширена імунodefіцитна хвороба в Західній Європі та США</p> <p>Клінічні ознаки і синдроми</p> <p>Як поставити діагноз</p> <p>Деякі додаткові чинники, що впливають на прояви хвороби</p> <p>Підходи до диференційної діагностики з іншими фагоцитарними імунodefіцитами</p> <p>Антимікробна хіміотерапія – ефективний короткостроковий метод лікування</p> <p>Препарати рекомбінантного гамма-інтерферону допомагають деяким пацієнтам</p>	<p>Етіологія хвороби в Україні?</p> <p>Поширеність хвороби в Україні?</p> <p>Механізми, що призводять до клінічної маніфестації захворювання?</p> <p>Які чинники призводять до розвитку алергічних та аутоімунних ускладнень?</p> <p>Чи існують тести, здатні передбачати прогресування хвороби?</p> <p>Наскільки гамма-інтерферон впливає на природний перебіг захворювання?</p> <p>Чи є інші безпечні засоби профілактичного лікування дефіциту мієлопероксидази?</p>

ВИЗНАЧЕННЯ

Дефіцит мієлопероксидази – найпоширеніший із відомих нині первинних фагоцитарних імунodefіцитних хвороб людини.

Клінічний дебют хвороби можливий у будь-якому віці, навіть у пацієнтів в третій частині життя, що не відповідає класичним уявленням про імунodefіцитні захворювання.

Відзначається широка варіабельність перебігу і безпрецедентна гетерогенність клінічних проявів імунodefіциту навіть у межах однієї родини. У деяких пацієнтів можуть не розвиватися клінічні симптоми хвороби в той час, як у інших відзначається їх невпинне рецидивування, що, найбільш імовірно, обумовлено впливом додаткових несприятливих чинників.

У клінічній картині переважають бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів і придаткових пазух носа, а також важкий, інвазивний кандидоз із залученням внутрішніх органів, кісток, ЦНС і тенденцією до дисемінації.

У деяких пацієнтів на цьому тлі або без проявів інфекційного синдрому відзначаються запальні, алергічні та аутоімунні ускладнення, а також деякі додаткові синдроми.

Серед неопластичних проявів імунodefіциту слід виділити, насамперед, мієлоцитарний лейкоз, хоча описаний також розвиток ряду солідних пухлин, включаючи рак легень і яєчників.

Рутинні імунограми, що використовуються наразі у якості скринінгових тестів в Україні, не дозволяють ідентифікувати цю імунну дисфункцію, оскільки не включають вимірювання вмісту та активності цього мікробіцидного ферменту, що свідчить про необхідність перегляду застосовуваних підходів до імунодіагностики.

Потрібне також прикладення додаткових зусиль для розробки ефективних імунотерапевтичних втручань, спрямованих на компенсацію імунодефіциту у пацієнтів з симптомним перебігом хвороби.

ІСТОРІЯ

Фермент мієлопероксидаза виділений у 1941 році дослідником К. Agner (8), однак первинний імунодефіцит, пов'язаний з порушеною експресією цього ензиму, вперше описаний у 1954 році завдяки зусиллям Alius. Ще одна ґрунтовна доповідь про клінічний випадок дефіциту мієлопероксидази була здійснена Grignaschi V.J. зі спів. у 1963 році (64). Такі повідомлення не здобули належної уваги до 1968 року, коли Unddritz E. (143) опублікував спеціальний огляд, присвячений цій хворобі, назвавши її синдромом Alius-Grignaschi за іменами авторів, які першими зробили детальні описи імунодефіциту. До 1970 року було опубліковано дані лише про 15 випадків первинного дефіциту мієлопероксидази у людей із 12 неспоріднених сімей, однак впровадження автоматизованих технологій аналізу крові дозволило проводити рутинну діагностику імунодефіциту, завдяки чому було визначено високу частоту цього захворювання. Тим часом в Японії також було описано кілька випадків дефіциту мієлопероксидази фагоцитів, однак акцент робився на неінфекційні прояви хвороби. Так, Higashi O. зі спів. (66) у 1965 році повідомили про випадок важкої лейкомоїдної реакції, що потребувала диференційної діагностики з лейкозом, у пацієнта з пероксидаза-негативними нейтрофілами. Тоді ж Arakawa T. зі спів. (14) описали рефрактерну анемію, асоційовану з цим імунодефіцитом, а Sato A. (134) доповів про розвиток екстрапірамідних розладів у таких пацієнтів. Тому дефіцит мієлопероксидази фагоцитів у Японії отримав назву синдрому Arakawa-Higashi's.

Невдовзі завдяки зусиллям Nauseef W.M. зі спів. (106, 111) розшифрували генетичну природу хвороби, а згодом продемонстрували етнічні відмінності у походженні імунодефіциту, що, принаймні частково, пояснило гетерогенність клінічної картини імунодефіциту в різних регіонах. Наступним етапом було виявлення асоціації дефіциту мієлопероксидази зі злоякісними мієлопроліферативними неоплазіями (153), що змусило серйозніше ставитися до цієї малої імунної дисфункції. Однак у 90-х роках минулого сторіччя інтерес до дефіциту мієлопероксидази значно зменшився у зв'язку з появою кількох оглядів, де імунодефіцит позиціонувався як такий, що має обмежене клінічне значення. Тому Primary Immunodeficiency Disease Classification Committee Міжнародної спілки імунологічних товариств у 2005 році передчасно виключив цю імунну дисфункцію з переліку відомих первинних імунодефіцитів людини. Однак останніми роками здійснено кілька додаткових публікацій з цієї проблеми, що ознаменувало нову хвилю інтересу до дефіциту мієлопероксидази фагоцитів. Також достеменно переглянуто роль цього мікробіцидного ферменту у захисті від патогенів (85, 108). У зв'язку з цим спеціалісти всесвітньо відомої бази даних Immunodeficiency Resource наполегливо рекомендують докладати належних зусиль до проведення адекватної діагностики цієї поширеної хвороби імунної системи у людській популяції (<http://bioinf.uta.fi/idr/index.shtml>).

Епідеміологія

Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів – одна з найпоширеніших хвороб імунної системи у людей (4). У Західній Європі і США частота імунодефіциту коливається в межах 1:2000 – 1:4000 (110), хоча Becker R, Pflüger K.H. (19) виявили хворобу у 0,15% випадків, обстеживши 70 000 осіб загальної популяції. Rudolph T.K. зі спів. (132) нещодавно ідентифікували 15 випадків первинного дефіциту мієлопероксидази серед 12 135 обстежених осіб (0,12%). Marchetti C. зі спів. (96), вивчивши дані 40 000 італійців, виявили імунодефіцит у 15 пацієнтів (0,04%). Відповідно до цього, Lanza F. зі спів. (85) ідентифікували дефіцит

мієлопероксидази у 36 не пов'язаних між собою осіб серед 148 000 представників загальної популяції Італії (0,02%). Viollier A.F. зі спів. (148) виявили 32 випадки хвороби серед 62 337 обстежених німців (0,05%). Parry M.F. зі спів. (120) діагностували первинний дефіцит мієлопероксидази в США у 28 осіб серед 60 000 пацієнтів госпіталю загального профілю (0,05%). Ми ідентифікували первинний і вторинний дефіцит мієлопероксидази у 44 осіб з 1740 пацієнтів з імунозалежною патологією, що звернулися до Інституту імунології та алергології з січня 2013 по травень 2014 року, що склало 2,5% випадків (75).

Висока частота хвороби обумовлена домінантним типом мутацій, які лежать в її основі, та варіабельністю клінічної маніфестації, що обмежує дію природного добору. Крім того, може мати вплив феномен селективної переваги, оскільки цей імунодефіцит асоційований з деякими позитивними ефектами, зокрема – пом'якшенням перебігу атеросклерозу в третій частині життя (84). Чоловіки і жінки уражаються однаково. В Італії відомі окремі території, наприклад Брешия (9) і регіон Friuli-Venezia Giulia (40), де поширеність цієї імунної дисфункції є вкрай високою (1: 500), що, найбільш імовірно, пов'язано з практикуванням близькородних шлюбів. Натомість в Японії частота імунодефіциту є нижчою, ніж в Європі і США, оскільки в цій закритій популяції хвороба обумовлена іншими мутаціями, які мають рецесивний характер. Так, Nunoi H. зі спів. (115) встановили частоту тотального дефіциту мієлопероксидази на рівні 1:57 135, а парціальної форми хвороби – 1:17 501. Україна наразі є terra incognita за поширеністю дефіциту мієлопероксидази фагоцитів, що має спонукати до проведення відповідних епідеміологічних досліджень. На відміну від людей, у собак первинний дефіцит мієлопероксидази зустрічається набагато рідше, однак призводить до важчих клінічних наслідків, проявляючись дисемінованою парвовірусною інфекцією, сепсисом, піометрою, піотораксом, пневмонією, панкреатичними абсцесами, циститом (87).

ЕТИОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ ДЕФІЦИТУ МІЄЛОПЕРОКСИДАЗИ ФАГОЦИТІВ

Мієлопероксидаза кодується одним геном, що міститься в локусі 17q22-23. Описано кілька генетичних мутацій, що можуть призводити до розвитку фенотипу первинного вибіркового дефіциту мієлопероксидази фагоцитів у людей. Заміна аргініну на триптофан у кодоні 569 (R569W) є найпоширенішою причиною цієї хвороби в Західній Європі і США (110). Також описані мутації Y173C (45), пов'язана з порушенням протеасомної деградації ферменту в ендоплазматичному ретикулумі, та M251T, обумовлену заміною тиміну на цитозин у кодоні 251 (109). У деяких регіонах Італії дефіцит мієлопероксидази зустрічається аномально часто, досягаючи частоти 1:500. У зв'язку з цим Marchetti C. зі спів. (96) провели спеціальне дослідження, присвячене вивченню природи мутацій, що лежать в основі цієї хвороби серед італійців. Було ідентифіковано 3 відомі мутації (с.752T>C, с.1705C>T і с.1566_1579del14) і 6 нових, а саме – 4 місенс-мутації (с.995C>T, с.1112A>G, с.1715T>G і с.1927T>C), делецію аденіну в 3 екзоні та мутацію 3'-сайту сплайсингу 11 інтрона (с.2031-2A>C).

Натомість в Японії зустрічається несинонімічна R499C-мутація, що призводить до субституції аргініну на цитозин у 9 кодоні регулюючого регіону, що обумовлює меншу частоту хвороби у цій країні (123). Також серед японців відзначається місенс-мутація G501S, яка викликає порушення у гем-зв'язуючій кишені ферменту (116). Відмінність у етіології і поширеності імунодефіциту, найбільш імовірно, обумовлена певною закритістю японської популяції, пов'язаною з обмеженим схрещуванням з представниками інших етносів. Нещодавно Wang K. зі спів. (150) описали у китайській популяції нову мутацію в 11 екзоні гена мієлопероксидази, що призводить до формування передчасного термінуючого кодону р.(Trp602*).

У Західній Європі і США лабораторний фенотип дефіциту мієлопероксидази передається за автосомно-рецесивним типом, хоча іноді відзначається автосомно-домінантний патерн

спадкування, коли імунодефіцит присутній як у гомо-, так і гетерозигот (83). Це обумовлено, передовсім, варіабельністю клінічної маніфестації хвороби, а не пенетрантністю патологічного гена, хоча Sesh P. зі спів. (31) показали варіабельну експресивність гетерозиготного стану серед членів однієї родини. Детальний аналіз продемонстрував, що парціальні форми імунодефіциту, скоріше за все, передаються домінантно, тоді як тотальні – рецесивно. В Японії і Китаї має місце класична автосомно-рецесивна передача хвороби, хоча в окремих сім'ях все ж простежується автосомно-домінантний паттерн трансмісії (78). Деякі європейські пацієнти з доведеною первинною формою імунодефіциту були складними гетерозиготами, тобто містили 2 різні мутації у локусах, отриманих від батька і матері (130). Так, обстежений пацієнт мав водночас дві мутації в різних локусах гена мієлопероксидази – неконсервативну заміну M251T і делецію 14 основи в 9 екзоні, будучи складною гетерозиготою, тоді як його дочка успадкувала лише зазначену делецію. Нещодавно про подібний випадок повідомили турецькі спеціалісти (121), виявивши дві мутації в одного пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази (с.1705C>T; с.2031-2A>C). Також обґрунтовано бігенне спадкування хвороби в деяких сім'ях (84).

Серед відомих причин вторинного імунодефіциту слід виділити важке отруєння свинцем на виробництві (124), мієлопроліферативні пухлини і синдроми (91), важкі мегалобластну і апластичну анемії (23), ідіопатичний мієлофіброз (28), лімфому Ходжкіна (150), прелейкемію (31), карциному з дисемінованими метастазами (33), гостру обструктивну жовтяницю (16) (табл. 1). Вторинний дефіцит мієлопероксидази збільшує частоту інфекційних ускладнень у 3,7 разів при гострому мієлолейкозі (140) і, найбільш імовірно, повністю визначає розвиток умовно-патогенних інфекцій у разі прелейкемії (31). Такі генетичні хвороби як нейрональний ліпофусциноз (13), синдром Чедіака-Хігасі (22) і сімейна гіпокальціурична гіперкальціємія (17) можуть супроводжуватися вторинним дефіцитом мієлопероксидази. Призначення цитостатиків, дапсону, 5-аміносаліцилової кислоти та сульфаміридинів часом призводить до вторинного пригнічення активності мієлопероксидази, однак зазвичай формується ширший імунодефіцит, оскільки ці медикаменти не діють на вказаний фермент селективно. Queiroz M.L. зі спів. (125) повідомили про розвиток набутого дефіциту мієлопероксидази у робітників, що працюють з фосфорорганічними і карбаматними інсектицидами. Однак неорганічна ртуть призводить, передовсім, до дефіциту НАДФ-оксидази, а не мієлопероксидази. Помірне зниження вмісту мієлопероксидази відзначається у новонароджених (127), вагітних (55) і деяких жінок у ранній постменопаузальний період, однак в останньому випадку імунна дисфункція повністю усувається на тлі замісної терапії естрогенами (20). У протилежному разі слід шукати іншу причину імунодефіциту. Набутий дефіцит мієлопероксидази може бути індикатором субклінічної активації системи гемостазу, як показали d'Onofrio G. зі спів. (50). Слід зазначити, що вторинний імунодефіцит викликають лише серйозні причини. Умовно-патогенні і опортуністичні мікроорганізми, а також банальні паразитарні інвазії не є причиною вторинного дефіциту мієлопероксидази у людей.

Таблиця 1

Відомі причини вторинного дефіциту мієлопероксидази у людей

- важке отруєння свинцем на виробництві
- отруєння фосфорорганічними і карбаматними інсектицидами
- мієлопроліферативні пухлини і синдроми
- важкі мегалобластна і апластична анемії
- ідіопатичний мієлофіброз
- лімфома Ходжкіна
- прелейкемія
- карциноми з дисемінованими метастазами
- гостра обструктивна жовтяниця

- нейрональний ліпофусциноз
- синдром Чедіака-Хігасі
- сімейна гіпокальціурична гіперкальціємія
- деякі медикаменти (цитостатики, дапсон, 5-аміносаліцилова кислота, сульфамідрини)

Мієлопероксидаза – гем-вмісний мікробіцидний фермент, що перебуває в азурофільних гранулах нейтрофілів і лізосомах моноцитів/макрофагів крові (136). Цей ензим складається з двох субодиниць і становить 5% сухої маси нейтрофіла. Моноцити містять лише третину всього пулу мієлопероксидази тіла людини. Синтез ферменту рестрикований фазою промієлоцитів і складається з кількох фаз: формування пептидів-попередників, N-зв'язаного глюкозилування, вставки гема, протеолітичного процесингу, димеризації субодиниць і надходження їх до азурофільних гранул (107). Функціональне призначення мієлопероксидази полягає у потенціюванні кисневого вибуху під час фази перетравлення фагоцитованого об'єкта в нейтрофілах і моноцитах. Це відбувається шляхом каталізування ферментом синтезу гіпохлорної кислоти і гіпохлорит-аніону (HClO^-) з перекису водню (рис. 1), який виділяється внаслідок функціонування НАДФ-залежної мікробіцидної системи. Встановлено, що отримана гіпохлорна кислота в 50 разів токсичніша щодо мікроорганізмів за перекис водню, який також проявляє певні мікробіцидні властивості (98). Мієлопероксидаза забезпечує також пряме хлорування фагоцитованих бактерій, що призводить до їх подальшої загибелі. Відомі й імунорегуляторні функції цього ензиму, зокрема – здатність модулювати функцію хемотаксису фагоцитів, яка може бути пригніченою у пацієнтів з первинним імунodefіцитом (129). Papatouropoulos V. зі спів. (119) встановили, що мієлопероксидаза бере участь у регуляції формування екстрацелюлярних плазматичних пасток нейтрофілами, що забезпечують позаклітинне руйнування патогенів. Хоча мієлопероксидаза є прозапальним агентом, у мишей з дефіцитом цього ферменту розвивається сильніше нейтрофільне запалення у легенях після додавання зимозану (138), що вказує на важливі імунорегуляторні властивості мієлопероксидази. У пацієнтів з дефіцитом цього ферменту виявляється пригніченою індукована нейтрофілами цитотоксичність щодо пухлинних клітин (86), що може пояснити неопластичні ускладнення хвороби.

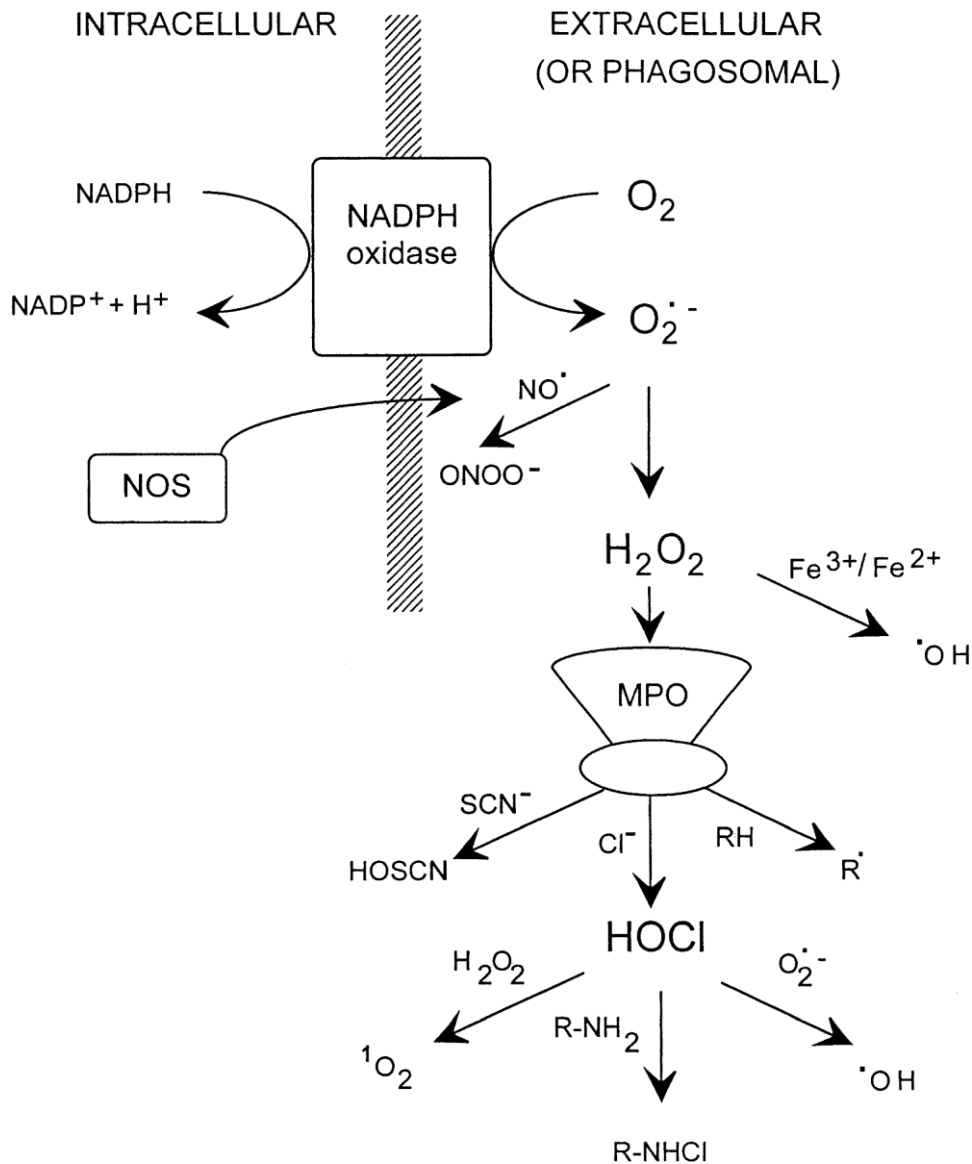


Рис. 1. Механізм продукції гіпохлорит-аніону при активації мієлопероксидази фагоцита

Як зазначалося вище, у разі дефіциту мієлопероксидази порушується фаза перетравлення під час фагоцитозу. Мієлопероксидаза-негативні лейкоцити характеризуються посиленням респіраторним вибухом і послабленою мікробіцидністю протягом ранньої фази постфагоцитарного періоду, хоча етап захоплення патогенів непорушений (40). Як показують дослідження, фагоцити пацієнтів з первинним імунodefіцитом сповільнено руйнують клітини *Staphylococcus aureus*, *Serratia species* (90) та *Escherichia coli* (24), однак кілінг *S. faecalis* не змінений (85). Фагоцитовані бактерії аномально тривало зберігаються у фаголізосомах, у зв'язку з чим до них утруднений доступ антибіотиків, зокрема – пеніциліну і стрептоміцину (90), що може створювати труднощі при антибіотикотерапії. Експерименти *in vitro* демонструють неможливість кілінгу *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida stellatoidea* та *Candida tropicalis*, однак нормальне перетравлення *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* і *Candida pseudotropicalis*. Гіфи *Aspergillus fumigatus* і клітини *Candida albicans* не зазнають належного руйнування, в той час як спори *Aspergillus fumigatus* і дріжджова фаза *Candida albicans* знешкоджуються за мієлопероксидаза-незалежним шляхом. Лізис *Candida albicans* порушений сильніше, ніж золотистого стафілококу (120), що є особливістю імунodefіциту. Продемонстровані також опосередковані гіпохлорит-аніоном віруцидні властивості мієлопероксидази щодо вірусу імунodefіциту 1 типу (37) і цитомегаловірусу людини (53). Останнім часом все більшої уваги приділяють альтернативним функціям мієлопероксидази, включаючи пероксидацію ліпопротеїнів сироватки крові (54),

біотрансформацію ксенобіотиків (77) і регуляцію судинного тонуусу за посередництвом системи оксиду азоту (132), які можуть бути порушеними при дефіциті цього ферменту.

В імуноскомпрометованих пацієнтів реалізуються компенсаторні механізми, спрямовані на зменшення фагоцитарної недостатності. Відомий альтернативний шлях метаболізму перекису водню, який реалізується у пацієнтів з дефіцитом мієлопероксидази і завершується продукцією ОН-радикалів, а не гіпохлорит-аніону (61). Ще одним механізмом компенсації імунодефіциту є вторинне посилення НАДФ-залежної мікробіцидної системи і потенціювання продукції супероксиду (116), хоча супероксид-залежна гідроксиляція суттєво послаблена при дефіциті мієлопероксидази (77). Пероксидаза мікропероксисом також може до певної міри компенсувати нестачу мієлопероксидази азурофільних гранул, як показали Breton-Gorius J. зі спів. (27). Еозинофільна пероксидаза – біохімічно активніший ензим за мієлопероксидазу, оскільки еозинофіли містять принаймні вдесятеро більше ферменту за нейтрофіли, тому компенсаторне посилення цієї системи може частково компенсувати наявну фагоцитарну недостатність (110). Успішна компенсація імунодефіциту за рахунок альтернативних мікробіцидних механізмів пояснює безсимптомний перебіг хвороби у багатьох осіб з дефіцитом мієлопероксидази.

Відомі мутації, що лежать в основі первинного дефіциту мієлопероксидази, призводять до молекулярних порушень не завжди на рівні структурного гена, а іноді – лише починаючи з мРНК або білка, розташовуючись у регуляторних генах (135). Відомі аномалії як на пре- (141), так і посттрансляційному рівні (135). Описана абберантна рестрикція ендонуклеаз при цьому імунодефіциті (106). Загалом первинний дефіцит мієлопероксидази може бути обумовлений: (а) порушеним синтезом пептиду-попередника, (б) аномальною регуляцією синтезу обох пептидів або (с) аббераціями у постсинтетичному процесингу чи упаковці ферменту в азурофільні гранули (104, 105, 111).

Механізм вторинного імунодефіциту обумовлений або пригніченням синтезу мієлопероксидази, як це має місце при виробничій інтоксикації свинцем (124), або порушенням дозрівання клітин мієлоцитарного ряду, що відзначається при неоплазіях і мієлофіброзі (28). Зважаючи на велику поширеність первинних форм хвороби, при діагностуванні вторинного імунодефіциту має бути доведено, що імунної дисфункції не було до моменту дії несприятливого чинника так само, як і показано усунення імунної недостатності після припинення дії причинного агента або компенсації хвороби. Щодо багатьох захворювань відомий двобічний зв'язок з імунодефіцитом. Так, первинний дефіцит мієлопероксидази може бути причиною мієлоцитарного лейкозу (153), в той час як мієлоцитарний лейкоз, що розвинувся з інших причин, здатен призводити до вторинного зниження вмісту ферменту у нейтрофілах (91).

КЛАСИФІКАЦІЯ

Розрізняють первинні, або генетично детерміновані і вторинні, або набуті форми хвороби. Крім того, описані тотальні і парціальні варіанти імунодефіциту за його глибиною. Межа між ними досі не уточнена. Так, Lehrer R.I., Cline M.J. (90) доповіли про тотальне зниження активності ферменту до 5% від норми і парціальне у 4 синів пацієнта – до 22-38%. Натомість Nauseef W.M. зі спів. (111) встановили, що у нейтрофілах при парціальному імунодефіциті міститься від 41 до 52,3% ферменту у порівнянні з нормою. Vos A.J. зі спів. (24) визначили вміст мієлопероксидази на рівні 9-18% при тотальній формі хвороби у сина, тоді як у батька з парціальним імунодефіцитом концентрація ензиму складала 45-58% від норми. Первинна імунна дисфункція може бути як тотальною, так і парціальною, тоді як вторинний імунодефіцит майже виключно парціальний. У разі генетичної хвороби парціальні форми дефіциту зустрічаються частіше за тотальні. В Західній Європі і США частковий

імунодефіцит зустрічається в середньому вдвічі частіше за повний (частота 1:4000 і 1:2000 відповідно). Lanza F. зі спів. (85) на підставі даних італійського епідеміологічного дослідження з вивченням даних 148 000 осіб встановили таке співвідношення на рівні 3,5:1. Однак Marchetti C. зі спів. (96) вказують на однакову частоту тотальних і парціальних форм імунодефіциту серед італійців, причому Parry M.F. зі спів. (120) наводять аналогічні дані в США. Viollier A.F. зі спів. (148) засвідчили подібне співвідношення на рівні 5:1 у Німеччині. Натомість Nunoi H. зі спів. (115), вивчаючи японську популяцію, виявляли парціальну форму хвороби втричі частіше за тотальну. В цілому повний дефіцит частіше має симптомний перебіг і проявляється важче за парціальну форму, однак ця відмінність не є облігатною. Відомо, що мутації G501S і R499C зумовлюють тотальний дефіцит мієлопероксидази, а R569W – як тотальну, так і парціальну форму хвороби (110). Крім того, можна виділити кількісний і якісний дефіцит, причому в першому випадку знижений вміст мієлопероксидази, а в другому – порушена функціональна активність молекули за її нормальної концентрації у фагоциті. Так, мутація M251T призводить до якісного порушення, тоді як R569W – здебільшого до кількісного (130). Також можна виділити симптомні та асимптомні форми хвороби, хоча відмінностей у генетичній природі інспарантних і клінічно маніфестних варіантів імунодефіциту не продемонстровано.

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Клінічний дебют первинного дефіциту мієлопероксидази можливий у будь-якому віці, що відрізняє цю імунну дисфункцію від класичних імунодефіцитів, для яких характерний початок симптомів з раннього дитячого віку. Описаний безсимптомний перебіг хвороби протягом всього життя. Епідеміологічні дослідження показують, що такі асимптомні варіанти імунодефіциту зустрічаються у 50% випадків хвороби. Однак щонайменше у половини пацієнтів розвиваються прояви рецидивного інфекційного синдрому, що погіршують якість життя, хоча Viollier A.F. зі спів. (148) вказують лише на третину симптомних форм імунодефіциту. У 5-10% випадків відзначається важкий клінічний фенотип із загрозливими життю симптомами, завдяки чому створюється подібність до хронічної гранулематозної хвороби. Можна виділити інфекційні та неінфекційні прояви дефіциту мієлопероксидази.

Інфекційний синдром. Найтипівішими клінічними проявами є рецидивні бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів і придаткових пазух носа, викликані умовно-патогенною слабовірулентною мікрофлорою, хоча описані і важкі, інвазивні бактеріальні інфекції. Згідно з нашими спостереженнями полісинуйт та пансинуйт є своєрідними візитівками цього імунодефіциту. Відомі випадки ринофарингіту, тонзиліту, зовнішнього і середнього отиту, кон'юнктивіту (129), бронхіту (90), дерматиту (82), ураження промежини (129), флегмони, менінгіту (78), мікробемії (120) та сепсису (65) бактеріального походження. Найпоширенішими збудниками є стафілококи, стрептококи, кишкова паличка, клебсієла. Cocchi P. зі спів. (38) показали, що стрептококова інфекція найтісніше асоційована з цим імунодефіцитом з-поміж інших бактеріальних інфекцій, що пояснює ризик розвитку гострої ревматичної лихоманки. Robertson C.F. зі спів. (129) повідомили про рецидивну піогенну інфекцію шкіри і слизових оболонок, зумовлену *Haemophilus influenzae* типу b, у немовляти з первинним дефіцитом мієлопероксидази. Можлива важка інфекція сечовивідних шляхів, викликана *E. coli* (113). Caenazzo A. зі спів. (28) описали летальний сепсис, викликаний *Pseudomonas aeruginosa*, після тривалого періоду персистенції орального кандидозу. Казмірчук В.Є. (2) повідомила про бактеріальну септицемію з ознаками резистентності до антибіотикотерапії у пацієнтки з парціальним дефіцитом мієлопероксидази.

Є публікації про рецидивні фебрильні епізоди нез'ясованої етіології (28) та швидке нагноєння ран (90) у пацієнтів з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів.

Зловживання антибіотиками, особливо – цефалоспоринами, може зумовлювати розвиток важких грибкових ускладнень (113). Описане також спонтанне виникнення важких грибкових інфекцій. Особливо низькою є резистентність до інфекції, викликаной *Candida albicans* (100). Описані випадки кандидозного дисемінованого пустулярного дерматиту (113), стоматиту (28, 52), вульвовагініту (118), езофагіту і пневмонії (73), остеомієліту трубчастих кісток (90), ребер (110) і черепа (152), абсцесів внутрішніх органів, особливо – печінки (32, 34), і м'язів (90), артриту (2), менінгіту (94), системної (дисемінованої) інфекції і сепсису (73, 90). Дисемінована інфекція проявляється кандидемією і множинними метастатичними ураженнями в органах без ознак системного запального процесу. Ускладненнями кандидозного сепсису у таких пацієнтів можуть бути синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові та гостра ниркова недостатність (73). Кандидоз часто має атиповий перебіг (62), невпинно рецидивує (100) і потребує проведення інвазивних втручань (110). У той час як бактеріальні інфекції здебільшого поверхневі, грибкові ураження тяжіють до глибокого розташування. Опубліковане повідомлення про інвазивний аспергільозний етмоїдит з проникненням в очницю у пацієнтки з парціальною формою імунodefіциту (7). Дефіцит мієлопероксидази віднесений до переліку імунodefіцитів, при яких часто зустрічаються інвазивні грибкові інфекції (12). Важкий, глибокий кандидоз – до певної міри специфічна ознака імунodefіциту, яка відрізняє його від інших подібних імунних дисфункцій.

Іноді у таких пацієнтів відзначаються бактеріально-грибкові асоціації. Так, Erbagci Z. (57) описав важкий нома-подібний хейліт, викликаний мікст-інфекцією *Klebsiella pneumoniae* і *Candida albicans* у пацієнта із зазначеним імунodefіцитом. Domingues-Ferreira M. зі спів. (49) доповіли про розвиток дисемінованого параккокцидіомікозу і туберкульозу при дефіциті мієлопероксидази фагоцитів. Бактеріальні ускладнення, що потребують антибіотикотерапії, можуть бути наслідком частого застосування антифунгальних ліків, як це продемонстрували Nauseef W. зі спів. (110) на прикладі рецидивного кандидозного остеомієліту.

Klebanoff S.J., Coombs R.W. (79) у 1996 році продемонстрували віруцидні властивості еозинофільної пероксидази щодо вірусу імунodefіциту людини. El Chochola J. зі спів. (37) показали, що мієлопероксидаза у низькій дозі (1,4 to 14,3 mU/ml) призводить до пригнічення вірусу імунodefіциту, а у великій (143 mU/ml) – чинить цитотоксичний вплив на інфіковані клітини. Messaoudi K. зі спів. (53) описали противірусну активність рекомбінантної мієлопероксидази щодо цитомегаловірусу. Відповідно до цього повідомлено про лімбічний енцефаліт, викликаний вірусом герпесу 7 типу (7), та 3 випадки лейкоенцефаліту, обумовленого вірусом герпесу 6 типу (3), у пацієнтів з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів. Nguyen C., Katner H.P. (1997) доповідали про розвиток приглушення і раптового порушення функції короткочасної пам'яті, характерних для герпесвірусного лімбічного енцефаліту, у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази, однак належний вірусологічний пошук не був проведений. У спеціально спланованому клінічному дослідженні показано, що дефіцит мієлопероксидази, на відміну від загального варіабельного імунodefіциту, дефіциту природних кілерів та ідіопатичної CD4+ Т-клітинної лімфопенії, найтісніше асоційований з мультифокальним лейкоенцефалітом, викликаним вірусами герпесу 6 і 7 типів (95). Це можна пояснити порушенням контролю над репродукцією вірусів у олігодендроцитах білої речовини мозку з боку мієлопероксидаза-вмісних мікрогліальних клітин, що є похідними моноцитів крові.

Неінфекційні прояви. У деяких пацієнтів неінфекційні прояви дефіциту мієлопероксидази переважають інфекційні ураження за важкістю або є єдиними симптомами існуючого імунodefіциту. Відомі випадки доброякісного лімфопроліферативного ураження легень (17, 90) і кишківника (133) у пацієнтів з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів. До інших

клінічних проявів слід віднести пустулярний псоріаз, про який повідомили Lindgren S., Stendahl O. (92). Цікаво, що, попри відому клінічну гетерогенність, імунодефіцит у рідного брата хворого також проявлявся саме у вигляді пустулярного псоріазу. Подібний випадок описали De Argila D. зі спів. (42). Існують публікації і про розвиток класичного псоріазу при дефіциті мієлопероксидази, однак це ураження зазвичай має легкий перебіг без залучення суглобів (63). Відомі випадки нейтрофільного фолікулярного дерматиту (48) і рецидивного афтозного стоматиту (129) неуточненого походження. Іноді розвивається легеневий гемосидероз (139). Це ускладнення у разі дефіциту мієлопероксидази пояснюють порушенням діяльності редокс-системи.

Зазвичай у пацієнтів має місце важка вегето-судинна дистонія, що обумовлено залученням мієлопероксидази в обмін оксиду азоту, який є важливим регулятором тону судин. За даними Rudolph T.K. зі спів. (132) нікотин-залежна активація лейкоцитів призводила до пригнічення активності ендотеліального оксиду азоту ($p < 0,01$) у здорових людей ($n = 30$), однак не у пацієнтів з верифікованим дефіцитом мієлопероксидази ($p = 0,12$; $n = 15$), причому відзначалася кореляція між вмістом ферменту і глибиною вазомоторної дисфункції ($p = 0,008$). Von Leitner E.C. зі спів. (149) показали, що мієлопероксидаза пригнічує активність інгібітора синтази оксиду азота, тому у пацієнтів з дефіцитом цього ензиму порушується NO-залежна регуляція судинного тону. У деяких осіб вазомоторні порушення набувають форми синдрому Рейно (71). Ichimori K. зі спів. (70), вивчаючи нейтрофіли пацієнтів з дефіцитом мієлопероксидази, встановили, що цей фермент інгібує накопичення нітрованих продуктів *in vivo* шляхом індукції деградації нітротирозину за присутності глутатіону. Вегето-судинна дистонія часом турбує пацієнтів з дефіцитом мієлопероксидази сильніше, ніж власне інфекційний синдром.

Також відзначена схильність до тромбозів, асоційована з гіперфібриногенемією, оскільки мієлопероксидаза відіграє роль у контролі системи гемостазу (50). Повідомлено про асоціацію дефіциту мієлопероксидази з синдромом аутизму у дітей, однак механізм зв'язку досі залишається неуточненим (133). Фермент бере участь у оксидативному катаболізмі сечової кислоти (67) і трифосфатованих нуклеотидів (128), тому можливий розвиток рефрактерної урацил-сечової анемії у пацієнтів з цим імунодефіцитом (14). Така анемія розвинулася у дитини 7 років з дефіцитом мієлопероксидази і мала ознаки гіпохромної, однак відзначався легкий мегалобластний паттерн кісткового мозку. Ознак дефіциту вітаміну B12 не було, а терапія ціанокобаламіном і фолієвою кислотою виявилася неефективною. В сечі була підвищена концентрація урацилу, уридинмоно- і дифосфату. Невдовзі дитина померла від сепсису з картиною лейкемоїдної реакції. Sato A. (134) повідомив про 2 випадки синдрому паркінсонізму при дефіциті мієлопероксидази фагоцитів, пов'язавши неврологічне ускладнення з перенесеним енцефалітом Економо, діагноз якого, однак, не був уточненим. Відповідно до цього, згодом описано 3 випадки паркінсонізму у молодих жінок з парціальним імунодефіцитом, у яких не відзначалося ознак нейроінфекції (1). Як відомо, екстрапірамідні розлади є прямою ознакою іншого фагоцитарного імунодефіциту – синдрому Чедіака-Хігасі (22).

Існують повідомлення про такі автоімунні ускладнення імунодефіциту як ревматизм (90, 121), ревматоїдний артрит (21) і розсіяний склероз (126), хоча досвід діагностики хвороби в Україні свідчить про найтіснішу асоціацію з автоімунним тироїдитом. Нещодавно описано генетичний дефіцит тироїдної пероксидази, що відрізняється за походженням від дефіциту пероксидази мієлоцитів (10). У мишей з генетично детермінованим дефіцитом мієлопероксидази легше розвивається експериментальний автоімунний енцефаломієліт, ніж у здорових тварин (25). Серед алергічних ускладнень імунодефіциту найчастіше зустрічаються риніт і дерматит, які можуть розвиватися за псевдоалергічним механізмом, оскільки мієлопероксидаза бере участь у дезамінуванні гістаміну (58). Di Stefano F. зі спів.

(46) доповіли про розвиток важкого гіперсенситивного облітеруючого бронхіоліту і альвеоліту (BOOP – bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) після контакту з похідними бензалконію у пацієнта з первинною тотальною формою дефіциту мієлопероксидази. Раніше таке ускладнення описали при загальному варіабельному імунodefіциті (74). Turpin F. зі спів. (142) засвідчили розвиток фенотипу системного мастоцитозу у людини з верифікованим дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів.

Мієлопероксидаза забезпечує перекисне окислення ліпопротеїнів, тому її висока сироваткова концентрація асоційована з ускладненим перебігом атеросклерозу судин, за виключенням ВІЛ-інфікованих пацієнтів (54). Натомість у пацієнтів з дефіцитом цього гемопротеїну знижений ризик серцево-судинних катастроф у третій частині життя, що є позитивною властивістю хвороби, хоча у мишей з дефіцитом мієлопероксидази атеросклероз розвивається швидше (26). Так, Kutter D. зі спів. (84) порівняли дані 100 пацієнтів з верифікованим діагнозом дефіциту мієлопероксидази і 118 осіб загальної популяції, відібраних випадково, підтвердивши знижений ризик важких кардіоваскулярних хвороб у похилому віці серед імуноскомпрометованих пацієнтів, який, однак, поєднувався з підвищеною частотою загрозливих інфекційних епізодів і запальних процесів. Пізніше Zhang R. зі спів. (154) показали тісну позитивну кореляцію між рівнем мієлопероксидази в лейкоцитах і ризиком атеросклерозу серед осіб з ангиографічно підтвердженою хворобою коронарних судин. Тим не менше, відповідно до даних експериментальних досліджень (26) клініцисти неодноразово повідомляли про розвиток у родичів пацієнтів з первинним дефіцитом мієлопероксидази випадків інфаркту міокарда та ішемічного інсульту в молодому віці (32, 92).

Переносимість медикаментів. Пацієнти з дефіцитом мієлопероксидази можуть мати проблеми з переносимістю ліків, що утруднює проведення раціональної фармакотерапії. Так, аскорбінова кислота різко погіршує їх стан (112), сульфаметоксазол-триметоприм може викликати неочікуваний асептичний менінгіт (94), необґрунтоване застосування антибіотиків – важкий інвазивний кандидоз (113), а нераціональна тривала терапія антимікотиками – летальний бактеріальний сепсис (28). Встановлено, що нейтрофіли пацієнтів з тотальним дефіцитом накопичують аскорбат в набагато більшій кількості, ніж клітини при парціальній формі хвороби, оскільки мієлопероксидаза бере участь у окисдації вітаміну С (62). Як показали Kettle A.J., Winterbourn C.C. зі спів. (77), нейтрофіли з дефіцитом мієлопероксидази гідроксилують саліцилати лише на рівні 13% у порівнянні зі здоровими клітинами.

Онкологічні ускладнення. Hunh D. зі спів. (69) у 1978 році вперше повідомили про асоціацію сімейного дефіциту мієлопероксидази і гострого мієлоцитарного лейкозу у хлопчика з тотальною формою хвороби. У його батька мав місце парціальний дефіцит ферменту. Імунodefіцит зберігався після досягнення повної ремісії лейкемії. В подальшому Weil S.C. зі спів. (153) ідентифікували транслокації t(15;17)(q22;q11.2) і реаранжування гена мієлопероксидази при гострому промієлоцитарному лейкозі. Ми спостерігали пацієнтку з сімейним імунodefіцитом, що перенесла в минулому промієлоцитарний лейкоз, а її хворий син страждав на ревматоїдний артрит [неопубліковані дані]. Нещодавно Ohno H. (117) доповів про розвиток мієлопроліферативної неоплазії з мультифокальним ураженням шкіри у пацієнта з первинним дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів. Однак у таких пацієнтів також підвищений ризик формування солідних пухлин, особливо – раку легень, яєчників (85), сім'яників (78) і гліом мозку (90). Вперше асоціацію хвороби зі злоякісними новоутвореннями продемонстрували Lanza F. зі спів. (85) у великому епідеміологічному дослідженні, яке охоплювало 148 000 представників загальної популяції Італії. Слід підкреслити, що іноді пухлина може бути єдиним проявом імунної дисфункції протягом життя. Як вказують Kitahara M. зі спів. (78), 3 з 9 імуноскомпрометованих пробандів страждали на злоякісні новоутворення – двоє на лімфоми і один на тестикулярний рак.

Натомість Castillo-Tong D.C. зі спів. (30) показали асоціацію -463G/A поліморфізму гена мієлопероксидази з ризиком розвитку раку яєчників у жінок (83,3% GG, $p=0,008$) у порівнянні зі здоровим контролем (62% GG). Водночас, первинний дефіцит мієлопероксидази забезпечує певний захист від формування раку легень внаслідок паління, оскільки фермент задіяний у перетворенні бензопірену тютюнового диму у високоактивний канцероген.

Синдром передчасної смерті. Злоякісні новоутворення і кандидозний сепсис – не єдині причини передчасної загибелі пацієнтів з клінічно маніфестними формами дефіциту мієлопероксидази. Існує низка повідомлень, що вказують на ризик ранньої смерті від соматичних хвороб. Так, Cech P. зі спів. (32) повідомили про смерть брата пацієнта з первинним дефіцитом мієлопероксидази, що проявлявся інвазивним кандидозом, від інфаркту міокарда у віці 9 років. Сестра пробанда померла у віці 19 років після перенесеного ішемічного інсульту. Lindgren S., Stendahl O. (92) доповіли про ранню смерть від інфаркту міокарда брата пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази, що страждав на пустулярний псоріаз.

Клінічна гетерогенність. Спектр клінічних проявів імунodefіциту дуже широкий – від неважких інфекційних епізодів, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами, до потенційно летальних мієлопроліферативних неоплазій і раку (108). Важко знайти двох симптомних пацієнтів з ідентичними проявами хвороби. Виразна гетерогенність симптомів імунodefіциту відзначається навіть у членів однієї родини, хоча Lindgren S., Stendahl O. (92) повідомили про ідентичні ураження у монозиготних близнюків з дефіцитом мієлопероксидази. Можна виділити обмежені і розгорнуті фенотипи клінічної картини імунodefіциту. Так, нещодавно Мальцев Д.В. (5) описав розгорнуту клінічну картину дефіциту мієлопероксидази фагоцитів у молодій пацієнтки з розвитком невпинно рецидивних синуситів, викликаних піогенними бактеріями і пліснявими грибами, хронічного кандидозного ентероколіту, рецидивних інфекцій, обумовлених вірусами герпесу 4 і 7 типів, а також псоріазу, гемостатичних порушень, бронхіальної астми і автоімунного тироїдиту.

ДІАГНОСТИЧНІ ПІДХОДИ

Зважаючи на високу поширеність у популяції, дефіцит мієлопероксидази має бути запідозрений у всіх пацієнтів з аномально важкими і/або рецидивними бактеріальними і кандидозними інфекціями. Наразі запропонований цілий спектр лабораторних та інструментальних тестів для діагностики цієї імунної дисфункції у людей (табл. 2).

Вауер-Technicon автоматизована гематографія з дослідженням більше 100 000 лейкоцитів дозволяє проводити рутинну діагностику дефіциту мієлопероксидази фагоцитів в клінічній практиці (60, 83, 146). Azarova L.A. зі спів. (18) вперше повідомили про виявлення цієї хвороби в Росії за даними гематологічного аналізатора Technicon H.1. Імуноцитохімічне дослідження для ідентифікації пероксидази нейтрофілів за допомогою лазерної проточної цитофлуориметрії із використанням мічених моноклональних антитіл застосовується наразі найчастіше в спеціалізованих центрах (121).

Біохімічні тести показують відсутність продукції гіпохлорит-аніону під час активації фагоцитів у пацієнтів з імунodefіцитом (61). Кількісну оцінку мієлопероксидази дозволяють здійснити метод гуайаколової пероксидації, аланін-декарбоксилуючий тест і спектроскопічний аналіз (51). Зниження вмісту мієлопероксидази у фагоцитах зазвичай поєднується з посиленою продукцією супероксиду, що є додатковим лабораторним маркером хвороби (116). Компенсаторне підвищення експресії еозинофільної пероксидази може обумовлювати псевдонегативні результати діагностики за допомогою гуайаколового методу і автоматизованої гематографії (110), що часом створює потребу у проведенні

альтернативних тестів. Метод гуайаколової пероксидації з додаванням 3-аміно-1,2,4-триазолу, що селективно пригнічує еозинофільну пероксидазу, нерідко дозволяє провести коректну діагностику парціального імунодефіциту навіть у разі підвищеного вмісту еозинофільного ферменту (39), хоча інформативнішим є аланін-декарбоксилуючий тест, оскільки еозинофільна пероксидаза, на відміну від мієлопероксидази, не здатна декарбоксилувати L-аланін за присутності Triton X-100 (51). Спектроскопічний аналіз з додаванням ортодіанізиду у якості субстрату не тільки дозволяє визначити вміст мієлопероксидази, а й допомагає відрізнити цей ензим від еозинофільної пероксидази за спектральними характеристиками (110).

Імуноферментний аналіз допомагає досить точно визначити масову концентрацію мієлопероксидази у фагоцитах, що важливе у діагностиці кількісного імунодефіциту (61).

У разі проведення люмінол-посиленої хемолюмінісценції отримують аномально послаблену реакцію, в той час як люцигенін-посилена хемолюмінісценція виявляється суттєво посиленою (29, 61, 97), що допомагає у диференційній діагностиці з хронічною гранулематозною хворобою.

Цитохімічна ідентифікація імунодефіциту можлива за методом Graham-Knoll (148) та Kaplow (32). Однак імуноцитохімічний метод чутливіший навіть за бензидиновий і 4-хлор-1-нафтоловий цитохімічні методи діагностики хвороби, як показали Ross D.W., Kaplow L.S. (131). Електронна мікроскопія нейтрофілів крові демонструє відсутність мієлопероксидази в азурофільних гранулах при тотальному дефіциті (89), хоча сучасні біохімічні тести все ж показують залишкову кількість ферменту в таких випадках.

Для уникнення помилок Romano M. зі спів. (130) пропонують паралельне виконання відповідних цитохімічних, біохімічних, спектроскопічних, імунохімічних і генетичних досліджень. Так, Parry M.F. зі спів. (120) діагностували хворобу на підставі цитохімічного дослідження у 26, біохімічного – у 8, а цитофлуориметричного – у 6 випадках.

Таблиця 2

Методи діагностики дефіциту мієлопероксидази фагоцитів у людей

-	автоматизована гематографія (скринінговий тест)
-	проточна цитофлуориметрія
-	біохімічні дослідження, включаючи гуайаколову пероксидацію і аланін-декарбоксилуючий тест
-	спектроскопічний аналіз
-	імуноферментний аналіз
-	імуноблоттинг
-	цитохімічні методи, включаючи бензидиновий і 4-хлор-1-нафтоловий
-	імуноцитохімічні методи
-	метод люмінол-посиленої хемолюмінісценції
-	електронна мікроскопія

Nauseef W.M. (108) виділяє перший і другий рівні діагностики дефіциту мієлопероксидази фагоцитів. На першому рівні визначають активність мієлопероксидази в ізольованих лейкоцитах зі збагаченої культури поліморфноядерних клітин крові цитохімічним методом. Подальше проведення імуноблоттингу дозволяє виміряти кількість молекул ферменту у фагоцитах.

Загальний аналіз крові показує лише неспецифічні зміни. Персистуюча нейтропенія і пов'язані з цим ускладнення можуть бути єдиним проявом дефіциту мієлопероксидази у

людей (76, 121). У разі гострих важких бактеріальних інфекцій можливі епізоди нейтрофілозу (113). Описані випадки лейкемоїдних реакцій (66). Еозинофілія часто зустрічається у таких хворих і не свідчить про алергію або паразитарну інвазію, а є наслідком компенсаторного посилення системи еозинофільної пероксидази, що кодується окремим геном (110). Це прогностично сприятлива ознака. Як показали Dri P. зі спів. (51) у дослідженні *in vitro*, підвищення вмісту еозинофілів в крові на 3,3% може компенсувати зниження кількості мієлопероксидази на 40%. Muller-Hagedorn S. зі спів. (101) повідомили про персистуючу периферичну анеозинофілію у пацієнта з тотальною формою мієлопероксидази фагоцитів, що призвело до важкої декомпенсації імунodefіциту.

Візуально мієлопероксидаза-негативні нейтрофіли можуть не відрізнятися від нормальних клітин, однак Lanza F. зі спів. (87) показали, що 50-60% уражених нейтрофілів демонструють фенотип, притаманний гетерозиготним формам аномалії Pelger-Huet's, включаючи наявність двосегментних ядер у формі пенсне і грубим хроматином. Іноді трапляються нейтрофіли з поділом ядра на 5 часток, що характерно для нуклеарної гіперсегментації клітин (68).

У рутинній імунограмі зазвичай не відзначається серйозних порушень. Поглинання фагоцитами об'єктів при дефіциті мієлопероксидази не уражається або виявляється компенсаторно посиленим (137), що створює хибне враження про інтактність фагоцитарної ланки імунітету. Бактерицидну активність фагоцитів можна вивчати за допомогою світлової мікроскопії із застосуванням модифікованого методу Hirsch-Strauss (90). Кандидацидну активність оцінюють після культивування протягом 3-7 діб при температурі 33⁰С у 2% декстрозному агарі Sabourand's, збагаченому збалансованим сольовим розчином Хенкса (32). Порушення бактерицидності при дефіциті мієлопероксидази зазвичай виражене менше, ніж кандидацидності. Якщо для руйнування *Staphylococcus aureus* і *Serratia marcescens* знадобляється 3-4 години замість 45 хвилин, то ефективна деструкція *C. albicans* не розпочинається навіть через 3 години спостереження (табл. 3).

Таблиця 3

Кандидацидна активність лейкоцитів пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази і нормальних лейкоцитів (за Lehrer R.I., Cline M.J., 1969)

Мікроорганізм	Відсоток перетравлених клітин за 1 годину	
	Дефіцит мієлопероксидази	Нормальні лейкоцити
<i>C. albicans</i>	0,1±0,2 (11)	30,5±7,3 (60)
<i>C. albicans</i> із осередка ураження	0	43,9
<i>C. stellatoidea</i>	0	25,5
<i>C. tropicalis</i>	0	25,8
<i>C. krusei</i>	2,0	48,3

Мікробіологічні дослідження дозволяють ідентифікувати умовно-патогенні й опортуністичні мікроорганізми, що викликають ураження різних органів і систем у пацієнтів з дефіцитом мієлопероксидази. При інвазивних кандидозних інфекціях мікологічні дослідження часто давали псевдонегативні результати, тому доводилося неодноразово їх повторювати (152). У разі системного кандидозу *Candida albicans* була виявлена у мазках зі слизової оболонки ротової порожнини, мокротинні, випорожненнях, сечі, біоптатах з вогнищ остеомієліту (90).

Генетичні дослідження за допомогою ПЛР або ДНК-секвенування можуть ідентифікувати мутації, що лежать в основі первинного імунodefіциту (110), однак, зважаючи на генетичну гетерогенність імунodefіциту, негативні результати генетичного тестування не виключають спадковий характер хвороби. Не слід забувати про генеалогічний аналіз як доступний і достатньо інформативний метод ідентифікації спадкових хвороб людини.

Критерії діагностики. Наразі не запропоновано загально визнаних усталених критеріїв діагностики дефіциту мієлопероксидази фагоцитів у зв'язку з гетерогенністю походження хвороби. Nauseef W.M. (106) у 1989 році запропонував робочі критерії і успішно їх апробував на невеликій вибірці пацієнтів з цим імунodefіцитом, діагноз якого верифікували раніше. Для тотальної форми було притаманним зменшення ензиматичної активності нейтрофілів нижче 10% від норми, негативні дані оксидативно-редукційної диференційної спектроскопії та відсутність субодиноць мієлопероксидази за даними аналізу western blot. У разі парціальної форми імунodefіциту мало місце зниження пероксидазної активності у межах 10-50% від норми, а також вміст ферменту за даними спектроскопії і western blot на рівні 10-50% від такого у здорових клітин. Однак описані генетично підтверджені часткові форми дефіциту мієлопероксидази і при вищій експресії ензиму (24). Крім того, одночасне проведення біохімічних, спектроскопічних тестів і western blot недоступне у багатьох імунологічних лабораторіях, що унеможлиблює рутинну діагностику цього поширеного імунodefіциту. Також запропоновані критерії не враховують дані проточної цитофлуориметрії, що застосовується наразі в імунодіагностиці найчастіше.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

Диференційну діагностику дефіциту мієлопероксидази слід проводити з хронічною гранулематозною хворобою, дефіцитом специфічних гранул, глікогенозом 1 типу, синдромом Джоба, хворобою Костмана, синдромом Чедіака-Хігасі, дефіцитом молекул адгезії і синдромом Швахмана, при яких уражені різні фази фагоцитозу (17). Часом виникає потреба у диференційній діагностиці з синдромом Papillon-Lefèvre (41) (табл. 4).

Хронічний гранулематоз обумовлений порушенням іншого мікробіцидного ферменту фагоцитів – НАДФ-оксидази (59). Важкі форми дефіциту мієлопероксидази, що трапляються в 10% випадків, можуть нагадувати за клінічними проявами хронічну гранулематозну хворобу. Крім того, хронічний гранулематоз часом набуває легкого перебігу після досягнення дитиною віку 10 років, що створює подібність з класичним дефіцитом мієлопероксидази. Результати НСТ-тесту при дефіциті мієлопероксидази нерідко знижені у зв'язку з вторинним виснаженням НАДФ-оксидази, що ускладнює диференційну діагностику. Проточна цитофлуориметрія з дигідрородаміном може давати ідентичні результати при хронічній гранулематозній хворобі і тотальній формі дефіциту мієлопероксидази, проте хемолюмінісцентний сигнал у нейтрофілах при додаванні люцигеніну виявляється значно послабленим при хронічному гранулематозі, однак посиленним при дефіциті мієлопероксидази (97). Якщо говорити про кандидицидні тести, то при дефіциті мієлопероксидази порушений лізис *Candida albicans*, однак інтактний – *Candida pseudotropicalis* (125) у той час, як при дефіциті НАДФ-оксидази неможливий кіллінг кандид обох видів).

Для глікогенозу облігатною ознакою є виразний гепатолієнальний синдром, який трапляється при дефіциті мієлопероксидази майже виключно у разі сепсису, а також підвищений ризик розвитку аденом, а не мієлопроліферативних неоплазій. Іноді при дефіциті мієлопероксидази відзначаються порушення міграції і хемотаксису нейтрофілів (129), а паралельне підвищення сироваткової концентрації IgE може бути обумовлено алергічним синдромом, що зближує цю імунну дисфункцію з синдромом Джоба, однак у першому випадку хемотаксичні порушення зазвичай транзиторні, а вміст IgE не перевищує 1000 МО/мл. Нейтропенія, що реєструється у деяких осіб з дефіцитом мієлопероксидази (76), може стати причиною помилкового діагностування хвороби Костмана, особливо – у разі важких форм імунodefіциту. Однак зниження кількості нейтрофілів рідко досягає рівня агранулоцитозу і зазвичай є транзиторним. Вторинний дефіцит мієлопероксидази

відзначається при синдромі Чедіака-Хігасі, однак наявність ознак тотального або парціального альбінізму і виявлення гігантських вакуолей у фагоцитах дозволяють поставити правильний діагноз (22). Натомість при дефіциті специфічних гранул у всіх нейтрофілів відсутні відповідні включення в цитоплазмі, тоді як у разі дефіциту мієлопероксидази цей феномен має місце лише в окремих клітинах. На відміну від синдрому Швахмана, немає ознак природженої екзокринної недостатності підшлункової залози і метафізарного дизостозу. Первинний дефіцит еозинофільної пероксидази, обумовлений мутацією D648N, зазвичай не має клінічних проявів (103). При генетично детермінованому дефіциті мієлопероксидази активність еозинофільної пероксидази не порушена або навіть компенсаторно підвищена, оскільки цей фермент кодується іншим геном.

Ambruso D.R. зі спів. (11) описали первинний нейтрофільний імунодефіцит, обумовлений мутацією Rac2. У клінічній картині переважають бактеріальні інфекції і тривале загоєння ран. Відзначається порушення хемотаксису, поляризації і секреції азурофільних гранул нейтрофілами. Нещодавно Vilboux T. зі спів. (147) повідомили про новий нейтрофільний імунодефіцит, що викликається мутацією у гені VPS45. Мають місце нейтропенія, нейтрофільна дисфункція, фіброз кісткового мозку і нефромегалія.

Таблиця 4

Хвороби, з якими слід проводити диференційну діагностику при первинному дефіциті мієлопероксидази фагоцитів у людей

- хронічна гранулематозна хвороба
- дефіцит специфічних гранул
- глікогеноз 1 типу
- синдром Джоба
- хвороба Костмана
- синдром Чедіака-Хігасі
- дефіцит молекул адгезії
- синдром Швахмана
- синдром Papillon-Lefèvre
- нейрональний ліпофусциноз
- дефіцит еозинофільної пероксидази
- нейтрофільний імунодефіцит, обумовлений мутацією Rac2
- нейтрофільний імунодефіцит, обумовлений мутацією VPS45
- вторинний дефіцит мієлопероксидази

Слід розрізняти первинні і вторинні форми імунодефіциту (табл. 5). У разі вторинного імунодефіциту формуються майже виключно парціальні форми хвороби і уражаються лише окремі субпопуляції фагоцитів. Так, при отруєнні свинцем низький вміст мієлопероксидази відзначається тільки в деяких нейтрофілах, тоді як в інших реєструється нормальна концентрація ферменту. Натомість при мієлолейкозі пригніченою є активність ензиму тільки в нейтрофілах, а моноцити не демонструють ознак дефіциту. Водночас De Pasquale A. зі спів. (44) описали вторинний дефіцит мієлопероксидази тільки у моноцитах при хронічному мієломоноцитарному лейкозі. Крім того, ці розлади мають усуватися після припинення дії причинного фактора або компенсації хвороби, яка викликала імуносупресію. Зазвичай у разі вторинного імунодефіциту формується ширший фенотип із залученням інших компонентів імунітету, включаючи еозинофільну пероксидазу (93). Можуть бути зниженими концентрації інших гранулярних ензимів, зокрема – еластаза-подібного протеїну і лактоферину (19). Натомість при генетичній хворобі має місце точкове ураження у вигляді вибіркового дефіциту мієлопероксидази. Також слід враховувати, що набутий дефіцит мієлопероксидази

може бути обумовлений продукцією відповідних автоантитіл, однак у такому разі розвивається картина важкого васкуліту (151).

ПРИРОДНИЙ ПЕРЕБІГ

Як і для інших малих імунних дисфункцій, для дефіциту мієлопероксидази характерна широка варібельність клінічного перебігу хвороби з діапазоном від асимптомних форм до важких, несумісних з життям уражень. У одних пацієнтів відзначається невпинне рецидивування симптомів, як, наприклад, у дитини з частими епізодами піогенних бактеріальних інфекцій очей, верхніх дихальних шляхів і шкіри, про яку повідомили Robertson C.F. зі спів. (129). У других реєструються поодинокі важкі епізоди, розділені різними за тривалістю періодами ремісій, описані Nauseef W. зі спів. (110) у молодого пацієнта з рецидивним кандидозним остеомієлітом трубчастих кісток і ребер, а у третіх розвивається лише одне загострення хвороби протягом життя, яке, однак, може стати причиною раптової смерті пацієнта, про що повідомили Kalinski T. зі спів. (73), засвідчивши розвиток летального кандидозного сепсису у вагітної з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів, у якої раніше відзначався безсимптомний перебіг хвороби.

Таблиця 5

Диференційна діагностика первинних і вторинних форм дефіциту мієлопероксидази у людей

Клінічні і біологічні ознаки	Первинний імунодефіцит	Вторинний імунодефіцит
Спадковість	Є	Немає
Активність мієлопероксидази клітин крові	Відсутня (знижена у пацієнтів з парціальною формою)	Варіює від клітини до клітини (низька, середня, висока)
Активність мієлопероксидази в клітинах кісткового мозку	Відсутня (знижена у пацієнтів з парціальною формою)	Варіює від клітини до клітини (низька, середня, висока)
Варіація активності мієлопероксидази	Відсутня (описана в кількох випадках при появі нових мутацій)	Присутня у всіх випадках (дефіцит усувається після вилікування від причинової хвороби)
Коморбідна хвороба	Іноді	Завжди
Тип мутації гену	Мутація статевих клітин	Соматична мутація (?)
Активність пероксидази еозинофілів	Присутня	Присутня або знижена

Причина маніфестації раніше безсимптомного імунодефіциту залишається достеменно невідомою. Найбільш прийнятною видається гіпотеза про необхідність дії додаткових несприятливих чинників, що зумовлюють декомпенсацію хвороби. Як вважають, до таких додаткових чинників належать цукровий діабет (32, 90), прееклампсія (73), поєднання з іншим малим імунодефіцитом, зокрема – циклічною нейтропенією (57), стан недоношеності у немовлят (36), нераціональна фармакотерапія (94), травматичні пошкодження (113), гострий некротичний панкреатит (65), комбінація з анеозинофілією (101) та порушеннями хемотаксису (129). Однак у пацієнтів з цим імунодефіцитом відомі епізоди важких інфекцій і без дії очевидних негативних чинників (49, 88, 145).

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ МІЄЛОПЕРОКСИДАЗИ

Хоча антибіотики не вивчалися в контрольованих дослідженнях за участю пацієнтів з верифікованим дефіцитом мієлопероксидази, а існують лише повідомлення про клінічні

випадки (рівень доказовості D), профілактична антибіотикотерапія може бути показаною пацієнтам з клінічно маніфестними формами дефіциту мієлопероксидази фагоцитів, у яких переважають прояви рецидивних бактеріальних інфекцій, однак слід враховувати можливість важких грибкових ускладнень, особливо – у разі застосування цефалоспоринів (113), а також недостатню ефективність антибіотиків у багатьох імуноскомпрометованих пацієнтів. Натомість тривала профілактична терапія бензилпеніциліном з приводу ревматизму виявилася безпечною і ефективною у пацієнтів з верифікованим первинним дефіцитом мієлопероксидази (121). Kitahara M. зі спів. (78) усунули рецидивну стрептококову флегмону нижніх кінцівок у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази за допомогою пеніциліну без розвитку побічних ефектів. Katner H.P. зі спів. (113) доповіли про успішне застосування комбінації цефтазидиму і гентаміцину з приводу нозокоміальної інфекції сечовивідних шляхів, викликаної кишковою паличкою, у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази. Однак Ludviksson B.R. зі спів. (94) засвідчили розвиток кандидозного менінгіту після необґрунтованого призначення ампіциліну і хлорамфеніколу 5-річній дитині, що страждала на первинний дефіцит мієлопероксидази, з картиною асептичного ураження мозкових оболонок. Також слід пам'ятати про знижену ефективність антибіотиків у таких пацієнтів, що обумовлено послабленим доступом ліків до внутрішньоклітинно розташованих бактерій, які за звичайних умов мають екстрацелюлярну локалізацію (90). Відповідно до цього, Казмірчук В.Є. (2) описала випадок септицемії, обумовленої *S. epidermidis*, у пацієнтки з парціальним дефіцитом мієлопероксидази, при якому відзначалася резистентність до 13 послідовно застосовуваних антибактеріальних препаратів різних фармакологічних груп.

Сульфаметоксазол-триметоприм, який часто використовується при фагоцитарних дефектах для профілактики бактеріальних інфекцій з огляду на виявлений модулюючий вплив на активність фагоцитозу (57), менш прийнятний при дефіциті мієлопероксидази, оскільки є повідомлення про розвиток асептичного менінгіту під впливом препарату (94), хоча в Україні накопичено позитивний досвід застосування бісептолу у деяких пацієнтів (▼).

Не проведено контрольованих досліджень антигрибкових препаратів для лікування мікозів у пацієнтів з дефіцитом мієлопероксидази. Існують лише повідомлення про клінічні випадки застосування анимікотиків у цієї категорії пацієнтів (рівень доказовості D). У ранніх повідомленнях для лікування кандидозу у пацієнтів з дефіцитом мієлопероксидази застосовували ністатин. Nguyen C., Katner H.P. (113) з успіхом використали двотижневу в/в терапію флуконазолом для усунення дисемінованого кандидозного дерматиту у 20-річного пацієнта з первинним дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів. Амфотерицин В у добовій дозі 270 мг в/в краплинно протягом 3 тижнів поспіль допоміг усунути системний кандидоз у пацієнта з тотальним дефіцитом мієлопероксидази, однак існувала потреба у подальшій терапії в дозі 30 мг один раз на тиждень протягом 5 місяців для запобігання рецидивам інфекції (90). Weber M.L. зі спів. (152) доповіли про успішне застосування амфотерицину В при кандидозному остеомієліті кісток основи черепа у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази. Іноді виникала потреба у виконанні хірургічних втручань, наприклад, з приводу кандидозних абсцесів печінки (32), однак слід пам'ятати про ризик бактеріальних ускладнень ран у таких пацієнтів (90).

Оскільки виявлений зворотний зв'язок між концентрацією вітаміну С і активністю мієлопероксидази фагоцитів, видається, що аскорбінова кислота є протипоказаною пацієнтам з дефіцитом цього ферменту (112) (рівень доказовості C), хоча вказаний препарат дещо допомагає при синдромі Чедіака-Хігасі (99). Глюкоза у концентрації 450-500 мг/дл призводить до суттєвого пригнічення лізису *C. albicans* нейтрофілами при дефіциті мієлопероксидази, як показали Sesh P. зі спів. (32), тому слід уникати введення розчинів глюкози таким пацієнтам (рівень доказовості D). Принципово важливий належний контроль

глікемії у разі коморбідного цукрового діабету, оскільки гіперглікемія може призводити до поглиблення імунodefіциту (рівень доказовості D).

Онкологічні і мієлопроліферативні ускладнення потребують проведення імуносупресивної терапії, яка, однак, має бути обережною, зважаючи на імуноскомпрометований стан пацієнтів. Зокрема, Cheong S.K. (35) доповів про позитивну відповідь з боку мієлодиспластичного синдрому з парціальним дефіцитом мієлопероксидази на низькодозову терапію цитозином арабінозиду (рівень доказовості C). Di Stefano F. зі спів. (46) засвідчили усунення гіперсенситивного пневмоніту у молодого пацієнта з верифікованим тотальним імунodefіцитом під впливом терапії преднізолоном у дозі 50 мг/добу (рівень доказовості D), однак до застосування стероїдів слід ставитися зважено, оскільки кандидоз, який набуває важкого перебігу при дефіциті мієлопероксидази, є характерним ускладненням подібного лікування.

Цілком очевидно, що пацієнти з важкими формами дефіциту мієлопероксидази потребують проведення профілактичної імунотерапії, яка наразі перебуває на стадії розробки. Переливання лейкоцитів від HLA-сумісного донора призвело до компенсації дефіциту мієлопероксидази, що проявлявся важким шкірно-слизовим кандидозом, на термін близько 17 місяців (144) (рівень доказовості D). Відомо, що при хронічній гранулематозній хворобі, яка має певну подібність з дефіцитом мієлопероксидази, в кількох контрольованих дослідженнях виявився ефективним рекомбінантний гамма-інтерферон (14, 102). Препарат посилює активність НАДФ-оксидази у фагоцитах і, принаймні частково, компенсує наявний імунodefіцит, зменшуючи частоту і важкість інфекційних епізодів (59). Фунгіцидні властивості рекомбінантного гамма-інтерферону в імуноскомпрометованих пацієнтів з інвазивними грибковими інфекціями виявили раніше в кількох невеликих контрольованих клінічних дослідженнях (15, 72) (рівень доказовості C), а знижена продукція цього цитокіну зареєстрована при хронічному шкірно-слизовому кандидозі (43). Кілька разів доповідали про успішний досвід застосування рекомбінантного гамма-інтерферону в окремих випадках дефіциту мієлопероксидази фагоцитів (3, 5, 7) (рівень доведеності 3, сила рекомендацій D). Крім того, проведено 2 невеликі дослідження, присвячені оцінці ефективності довгочасної безперервної імунотерапії гамма-інтерфероном при дефіциті мієлопероксидази. В першому неконтрольованому випробуванні (94) за участю 23 пацієнтів з рецидивними герпесвірусними нейроінфекціями показано досягнення профілактичного клінічного ефекту щодо подальших екзацербаций нейровірусного процесу в 65%, а лабораторної компенсації дефіциту мієлопероксидази – в 74% випадків під впливом 6-місячної терапії рекомбінантним гамма-інтерфероном в дозі 500 тис-1 млн МО підшкірно через день (рівень доведеності 2-, сила рекомендацій D). В іншому контрольованому дослідженні (6) за участю 79 пацієнтів з дефіцитом мієлопероксидази (47 осіб досліджуваної і 32 – контрольної групи) продемонстровано зниження кількості інфекційних епізодів на 75% і алергічних ускладнень на 51% під впливом 5-6-місячної безперервної імунотерапії рекомбінантним гамма-інтерфероном в дозі 500 тис МО – 1 млн МО через день підшкірно. На відміну від учасників контрольної групи, пацієнти, які отримували імунотерапію, не потребували госпіталізацій і виконання хірургічних втручань (рівень доведеності 2+, сила рекомендацій C). Хоча ці дані є недостатніми для рутинного застосування гамма-інтерферону при дефіциті мієлопероксидази, такий терапевтичний підхід може бути випробуваний у окремих пацієнтів з важкими клінічними симптомами, які не вдається контролювати за допомогою антимікробної хіміотерапії.

ПРОФІЛАКТИКА

Первинна профілактика спадкових форм дефіциту мієлопероксидази можлива за рахунок раціонального планування сім'ї (108). Вторинна профілактика загострень досягається

шляхом модифікації способу життя і компенсації коморбідної патології, яка може мати негативний вплив на перебіг хвороби, однак деяким пацієнтам необхідна превентивна імунотерапія для запобігання загостренням. Пацієнти з первинним імунodefіцитом повинні не допускати на виробництва з дією чинників, що відомі як причини вторинного дефіциту мієлопероксидази. Робітникам, які працюють зі свинцем, фосфорорганічними і карбаматними інсектицидами необхідне періодичне обстеження на предмет набутого імунodefіциту (124). Аналогічні тести слід проводити хворим з лейкеміями, лімфомами, мієлофіброзом і мієлодиспластичними синдромами, оскільки вторинний дефіцит мієлопероксидази, що часто формується в таких випадках, є причиною важких інфекційних ускладнень у пацієнтів з цими хворобами (28). Пацієнтам з дефіцитом мієлопероксидази слід уникати призначення медикаментів, які можуть зумовити погіршення стану, включаючи вітамін С і розчини глюкози (112).

Література:

1. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В., Слободин Т.Н., Головченко Ю.И. 2011. Синдром паркинсонизма у молодых женщин, страдающих дефицитом миелопероксидазы фагоцитов. *Межд. неврол. ж.* 1(39):15–24.
2. Казмирчук В.С., 2005. Імунологія в клінічних випадках. К.: ПоліграфПлюс, 147 с.
3. Мальцев Д.В. 2012. Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, асоційована з вірусом герпесу людини 6-го типу. *Укр. мед. часопис.* 1(87):136–142.
4. Мальцев Д.В. 2014. Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів. *Укр. мед. часопис.* 4(102):94–105.
5. Мальцев Д.В. 2014. Клінічний випадок дефіциту мієлопероксидази. *Укр. мед. часопис.* 5(103):184–191.
6. Мальцев Д.В. 2015. Ефективність довготривалої безперервної імунотерапії за допомогою рекомбінантного гамма-інтерферону у пацієнтів з клінічно маніфестним дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів. *Імунологія та алергологія.* 1:44–53.
7. Мальцев Д.В., Климчук В.В. 2011. Випадок ятрогенного аспергільозу ретробульбарної клітковини і лімбічного герпесвірусного енцефаліту у пацієнтки з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів. *Укр. мед. часопис.* 1(81):118–120.
8. Agner K. 1941. Verdperoxidase: a ferment isolated from leucocytes. *Acta Physiol. Scand.* 2(8):1.
9. Airo' R., Milanesi B., Ferrari C.M. et al. 1985. Myeloperoxidase deficiency: prevalence in Brescia Province and a study of microbicidal activity in granulocytes. *Haematologica.* 70(1):12–18.
10. Alper O., Turkkahraman D., Bircan I., Luleci G. 2010. Novel human pathological mutations. Gene symbol: TPO. Disease: thyroid peroxidase deficiency. *Hum. Genet.,* 127(1):120.
11. Ambruso D.R., Knall C., Abell A.N. et al. 2000. Human neutrophil immunodeficiency syndrome is associated with an inhibitory Rac2 mutation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97(9):4654–4659.
12. Antachopoulos C. 2010. Invasive fungal infections in congenital immunodeficiencies. *Clin. Microbiol. Infect.* 16(9):1335–1342.
13. Anzil A.P., Blinzinger K., Harzer K. et al. 1975. Cytosome morphology and distribution of generalized ceroidlipofuscinosis in a twenty-eight month old boy with normal myeloperoxidase activity. *Neuropadiatrie.* 6(3):259–283.
14. Arakawa T., Wada Y., Hayashi T. et al. 1965. Uracil-uric refractory anemia with peroxidase negative neutrophils. *Tohoku J. Exp. Med.* 87:52.

15. Armstrong-James D., Teo I.A., Shrivastava S. et al. 2010. Exogenous interferon-gamma immunotherapy for invasive fungal infections in kidney transplant patients. *Am. J. Transplant.* 10(8):1796–1803.
16. Arumugan G., Rajagopal R. 2004. Evaluation of neutrophil functions in obstructive jaundice patients. *Turk. J. Hematol.* 21:189–196.
17. Auwerx J., Boogaerts M., Ceuppens J.L., Demedts M. 1985. Defective host defence mechanisms in a family with hypocalcaemic hypercalcaemia and coexisting interstitial lung disease. *Clin. Exp. Immunol.* 62(1):57–64.
18. Azarova L.A., Vasilenko L.P., Oblamskaia G.V. 1993. Hereditary myeloperoxidase deficiency: its diagnosis on the Technicon H.1 hematological analyzer. *Gematol. Transfuziol.* 38(2):41–42.
19. Becker R., Pflüger K.H. 1994. Myeloperoxidase deficiency: an epidemiological study and flow-cytometric detection of other granular enzymes in myeloperoxidase-deficient subjects. *Ann. Hematol.* 69(4): 199–203.
20. Bekesi G., Kakucs R., Varbiro S. et al. 2001. Induced myeloperoxidase activity and related superoxide inhibition during hormone replacement therapy. *Br. J. Obstetr. Gynaecol.* 108:474–481.
21. Bell A.L., Markey G.M., Alexander H.D. et al. 1993. Myeloperoxidase deficiency in a patient with rheumatoid arthritis: oxygenation and radical activity by phagocytic cells. *Br. J. Rheumatol.* 32(2):162–165.
22. Bhamhani V., Introne W.J., Lungu C. et al. 2013. Chediak-Higashi syndrome presenting as young-onset levodopa-responsive parkinsonism. *Mov. Disord.* 28(2):127–129.
23. Bizzaro N., Briani G., Boccato P. 1988. Acquired myeloperoxidase deficiency of neutrophils in a patient with aplastic anemia (idiopathic marrow aplasia). *Acta Haematol.* 80(2):71–73.
24. Bos A.J., Weening R.S., Hamers M.N. et al. (1982) Characterization of hereditary partial myeloperoxidase deficiency. *J. Lab. Clin. Med.* 99(4):589–600.
25. Brennan M., Gaur A., Pahuja A. et al. 2001. Mice lacking myeloperoxidase are more susceptible to experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 112: 97–105.
26. Brennan M.L., Anderson M.M., Shih D.M. et al. 2001. Increased atherosclerosis in myeloperoxidase-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 107(4): 419–430.
27. Breton-Gorius J., Coquin Y., Guichard J. 1975. Peroxidase activity of neutrophil granules in two cases of congenital myeloperoxidase deficiency. *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad Sci D.* 280(14):1753–1756.
28. Caenazzo A., Piva E., Sartori D., Stefani P.M. 1997. Idiopathic myelofibrosis with neutrophil myeloperoxidase deficiency: a case report. *Haematologica.* 82(4):465–467.
29. Carulli G., Minnucci S., Angiolini C., Azzarà A., Ambrogi F. 1995. Luminol-enhanced, whole blood chemiluminescence of human neutrophils evaluated by means of an automated, computer-assisted, and high-sensitivity luminescence analyzer. *Int. J. Clin. Lab. Res.* 25(4):216–221.
30. Castillo-Tong D.C., Pils D., Heinze G. et al. 2014. Association of myeloperoxidase with ovarian cancer. *Tumour. Biol.* 35(1):141–148.
31. Cech P., Markert M., Perrin L.H. 1983. Partial myeloperoxidase deficiency in preleukemia. *Blut.* 47(1):21–30.
32. Cech P., Papathanassiou A., Boreux G. et al. 1979. Hereditary myeloperoxidase deficiency. *Blood.* 53(3):403–411.
33. Cech P., Schneider P., Bachmann F. 1982. Partial myeloperoxidase deficiency. *Acta Haematol.* 67(3):180–184.

34. Cech P., Stalder H., Widmann J.J. et al. 1979. Leukocyte myeloperoxidase deficiency and diabetes mellitus associated with *Candida albicans* liver abscess. *Am. J. Med.* 66(1):149–153.
35. Cheong S.K. 1987. Response of a case of myelodysplastic syndrome with partial myeloperoxidase deficiency to continuous infusion of low-dose cytosine arabinoside. *Singapore Med. J.* 28(6):577–578.
36. Chiang A.K., Chan G.C., Ma S.K. et al. 2000. Disseminated fungal infection associated with myeloperoxidase deficiency in a premature neonate. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 19(10):1027–1029.
37. Chochola J., Yamaguchi Y., Moguilevsky N. et al. 1994. Virucidal effect of myeloperoxidase on human immunodeficiency virus type 1-infected T cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38(5): 969–972.
38. Cocchi P., Mori S., Ravina A. 1973. Myeloperoxidase-deficient leucocytes in streptococcal infections. *Helv. Paediatr. Acta.* 28(1):79–85.
39. Cramer R., Soranzo M.R., Dri P. et al. 1984. A simple reliable assay for myeloperoxidase activity in mixed neutrophil-eosinophil cell suspensions: application to detection of myeloperoxidase deficiency. *J. Immunol. Methods.* 70(1):119–125.
40. Cramer R., Soranzo M.R., Dri P. et al. 1982. Incidence of myeloperoxidase deficiency in an area of northern Italy: histochemical, biochemical and functional studies. *Br. J. Haematol.* 51(1):81–87.
41. D'Angelo M., Margiotta V., Ammatuna P., Sammartano F. 1992. Treatment of prepubertal periodontitis. A case report and discussion. *J. Clin. Periodontol.* 19(3):214–219.
42. De Argila D., Dominguez J.D., Lopez-Estebarez J.L., Iglesias L. 1996. Pustular psoriasis in a patient with myeloperoxidase deficiency. *Dermatology.* 193(3):270.
43. de Moraes-Vasconcelos D., Orii N.M., Romano C.C. et al. 2001. Characterization of the cellular immune function of patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Clin. Exp. Immunol.* 123(2):247–253.
44. De Pasquale A., Ginaldi L., Di Leonardo G. et al. 1993. Selective involvement of monocytes by acquired myeloperoxidase deficiency in a case of chronic myelomonocytic leukemia. *Ann. Hematol.* 66(5): 261–264.
45. DeLeo F.R., Goedken M., McCormick S.J. et al. 1998. A novel form of hereditary myeloperoxidase deficiency linked to endoplasmic reticulum/proteasome degradation. *J Clin Invest.* 101(12):2900–2909.
46. Di Stefano F., Verna N., Di Giampaolo L. et al. 2003. Cavitating BOOP associated with myeloperoxidase deficiency in a floor cleaner with an incidental heavy exposure to benzalkonium compounds. *J. Occup. Health.* 45(3):182–184.
47. Dinauer M.C. 2014. Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol. Biol.* 1124:501–515.
48. Disdier P., Harlé J.R., Weiller-Merli C. 1991. Neutrophilic dermatosis despite myeloperoxidase deficiency. *J. Am. Acad. Dermatol.* 24(4):654–655.
49. Domingues-Ferreira M., Pereira A., Duarte A.J., Moraes-Vasconcelos D. 2009. Disseminated paracoccidioidomycosis and tuberculosis in myeloperoxidase deficiency. *Cl. Immunol.* 131: S149–S150.
50. d'Onofrio G., Mancini R., Vallone R. et al. 1983. Acquired neutrophil myeloperoxidase deficiency: an indicator of subclinical activation of blood coagulation? *Blood Cells.* 9(3):455–466.
51. Dri P., Cramer R., Soranzo M.R. et al. 1982. New approaches to the detection of myeloperoxidase deficiency. *Blood.* 60(2):323–327.
52. Edgerton M. 1999. Myeloperoxidase deficiency associated with atypical oral candidiasis: A clinical report. *J. Prosthet. Dent.* 82(3):263–265.

53. El Messaoudi K., Verheyden A.M., Thiry L. et al. 2002. Human recombinant myeloperoxidase antiviral activity on cytomegalovirus. *J. Med. Virol.* 66(2):218–223.
54. El-Bejjani D., Hazen S.L., Mackay W. et al. 2008. Higher plasma myeloperoxidase levels are not associated with an increased risk for cardiovascular events in HIV-infected adults. *HIV Clin. Trials.* 9(3):207–211.
55. El-Maallem H., Fletcher J. 1980. Impaired neutrophil function and myeloperoxidase deficiency in pregnancy. *Br. J. Haematol.* 44(3):375–381.
56. Emmanouilides C.E., Lianou P.E., Bassaris H.P., Papavassiliou J.T. 1990. Trimethoprim, sulphamethoxazole, bacterial adhesion and polymorphonuclear leucocyte function. *J. Antimicrob. Chemother.* 26(6):803–812.
57. Erbagci Z. 2003. Noma-like gangrenous cheilitis in a child with cyclic neutropenia associated with myeloperoxidase deficiency. *Pediatr. Dermatol.* 20(6):519–523.
58. Fabian I., Aronson M. 1975. Deamination of histamine by peroxidase of neutrophils and eosinophils. *J. Reticuloendothel. Soc.* 7:141.
59. Fernandez-Boyanapalli R., McPhillips K.A., Frasch S.C. et al. 2011. Impaired phagocytosis of apoptotic cells by macrophages in chronic granulomatous disease is reversed by IFN- γ in a nitric oxide-dependent manner. *J. Immunol.* 185(7):4030–4041.
60. Foden A.P., Partridge J.W., Steytler J.G. 1988. Early recognition of hereditary myeloperoxidase deficiency by flow-through differential cell counters. *S. Afr. Med. J.* 73(11):680–681.
61. Gerber C.E., Kuçi S., Zipfel M. et al. 1996. Phagocytic activity and oxidative burst of granulocytes in persons with myeloperoxidase deficiency. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 34(11):901–908.
62. Gerber C.E., Niethammer D., Bruchelt G. 2002. Differences in the accumulation of ascorbic acid in normal, myeloperoxidase deficient and NADPH-oxidase deficient granulocytes. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 72(4):251–256.
63. Granel B., Serratrice J., Fossat C. et al. 2000. Psoriasis and myeloperoxidase deficiency. *Dermatology.* 201(1):74.
64. Grignaschi V.J., Sperperato A.M., Etcheverry M.J., Macario A.J.L. 1963. Un nuevo cuadro citoquímico: negatividad espontánea de las reacciones de peroxidasas, oxidasas y lipido en la progenie neutrofila y en los monocitos de dos hermanos. *Rev. Asoc. Mled. Argentt.* 77:218.
65. Grossl N.A., Candel A.G., Shrit A., Schumacher H.R. 1993. Myeloperoxidase deficiency and severe sepsis. *South. Med. J.* 86(7):832–836.
66. Higashi O., Katsuyama N., Satodate R. 1965. A case with hematological abnormality characterized by the absence of peroxidase activity in blood polymorphonuclear leukocytes. *Tohoku. J. Exp. Med.* 87:77.
67. Howell R.R., Seegmiller J.E. 1962. Uricolysis by human leucocytes. *Nature (London).* 196:482.
68. Hrycek A., Panc B., Szwed W. et al. 1985. Function and ultrastructure of peripheral blood neutrophils in a patient with granulocytic myeloperoxidase deficiency. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 73(1):49–55.
69. Hunh D., Belohradsky B.H., Haas R. 1978. Familial peroxidase-deficiency and acute myeloid leukemia. *Acta Haematol.* 59(3):129–143.
70. Ichimori K., Fukuyama N., Nakazawa H. et al. 2003. Myeloperoxidase has directly-opposed effects on nitration reaction – study on myeloperoxidase-deficient patient and myeloperoxidase-knockout mice. *Free Radic. Res.* 37(5):481–489.
71. Ito K., Nakamura N., Sumitomo H., Koizumi H. 1995. A case of familial myeloperoxidase deficiency associated with Raynaud's disease. *Nihon. Naika. Gakkai. Zasshi.* 84(6):956–957.

72. Jarvis J.N., Meintjes G., Rebe K. et al. 2012. Adjunctive interferon- γ immunotherapy for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized controlled trial. *AIDS*. 26(9):1105–1113.
73. Kalinski T., Jentsch-Ullrich K., Fill S. et al. 2007. Lethal candida sepsis associated with myeloperoxidase deficiency and pre-eclampsia. *APMIS*. 115(7):875–880.
74. Kaufman J., Komorowski R. 1991. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in common variable immunodeficiency syndrome. *Chest*. 100(2):552–553.
75. Kazmirchuk V.E., Tsaryk V.V., Maltsev D.V. et al. 2014. Myeloperoxidase deficiency – congenital and acquired disorders of neutrophil function. *Fundamental and applied sciences today*. 3:32–36.
76. Kermani A.I., Nejati B., Chapari R. 2012. Laboratory diagnosis of myeloperoxidase deficiency: a case report. *Shiraz E-Med. J.* 13(1):40–45
77. Kettle A.J., Winterbourn C.C. 1994. Superoxide-dependent hydroxylation by myeloperoxidase. *J. Biol. Chem.* 269(25):17146–17151.
78. Kitahara M., Eyre H.J., Simonian Y. et al. 1981. Hereditary myeloperoxidase deficiency. *Blood*. 57(5):888–893.
79. Klebanoff S.J., Coombs R.W. 1996. Virucidal effect of stimulated eosinophils on human immunodeficiency virus type 1. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 12(1):25–29.
80. Klebanoff S.J., Kettle A.J., Rosen H. et al. 2012. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. *J. Leukoc. Biol.* 93(2):185–198.
81. Klenner S., Richartz J., Bauer N., Moritz A. 2010. Myeloperoxidase deficiency in dogs observed with the ADVIA®120. A retrospective study. *Tierarztl. Prax. Ausg. K. Kleintiere Heimtiere*. 38(3):139–146.
82. Kusenbach G., Rister M. 1985. Myeloperoxidase deficiency as a cause of recurrent infections. *Klin. Padiatr.* 197(5):443–445.
83. Kutter D. 1998. Prevalence of myeloperoxidase deficiency: population studies using Bayer-Technicon automated hematology. *J. Mol. Med. (Berl)*. 76(10):669–675.
84. Kutter D., Devaquet P., Vanderstocken G. et al. 2000. Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit? *Acta Haematol.* 104(1):10–15.
85. Lanza F., Fietta A., Spisani S. et al. 1987. Does a relationship exist between neutrophil myeloperoxidase deficiency and the occurrence of neoplasms? *J. Clin. Lab. Immunol.* 22(4):175–180.
86. Lanza F., Giuliani A.L., Amelotti F. et al. 1988. Depressed neutrophil-mediated tumor cell cytotoxicity in subjects affected by hereditary myeloperoxidase deficiency and secondary neoplasia. *Haematologica*. 73(5):355–358.
87. Lanza F., Musto P., Franzè D. 1985. Hereditary myeloperoxidase deficiency syndrome: clinical and hematologic features of 10 cases. *Recenti Prog Med*. 76(2):71–78.
88. Lanza F., Spisani S., Fietta A., Traniello S. 1985. Morphological, ultrastructural, cytochemical and functional analysis of neutrophils deficient in myeloperoxidase. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 61(3):453–459.
89. Larrocha C., Fernández de Castro M., Fontan G. et al. 1982. Hereditary myeloperoxidase deficiency: study of 12 cases. *Scand. J. Haematol.* 29(5):389–397.
90. Lehrer R.I., Cline M.J. 1969. Leukocyte myeloperoxidase deficiency and disseminated candidiasis: the role of myeloperoxidase in resistance to *Candida* infection. *J. Clin. Invest.*, 48(8):1478–1488.
91. Lin C.K., Liang R., Ma L. 1990. Myelodysplastic syndrome presenting with generalized cutaneous granulocytic sarcomas. *Acta Haematol.* 83(2):89–93.
92. Lindgren S., Stendahl O. 1976. Phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes in generalized pustular psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 56(3):229–233.

93. Lippi U., Cappelletti P., Schinella M. et al. 1984. Catalytic activity of neutrophil and eosinophil peroxidase. Cytochemical and biochemical study in total hereditary myeloperoxidase deficiency. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 26(1):35–38.
94. Ludviksson B.R., Thorarensen O., Gudnason T., Halldorsson S. 1993. *Candida albicans* meningitis in a child with myeloperoxidase deficiency. *Pediatr. Infect. Dis J.* 12(2):162–164.
95. Maltsev D.V., Kazmirchuk V.E. 2013. Herpesvirus neuroinfections in immunocompromised patients: diagnosis and preventive treatment. *Allergy, asthma and immunopathology: from basic science to clinical management.* London. April 27-30:105–107.
96. Marchetti C., Patriarca P., Solero G.P. et al. 2004. Genetic studies on myeloperoxidase deficiency in Italy. *Jpn. J. Infect. Dis.* 57(5):S10–12.
97. Mauch L., Lun A., O'Gorman M.R. et al. 2007. Chronic granulomatous disease (CGD) and complete myeloperoxidase deficiency both yield strongly reduced dihydrorhodamine 123 test signals but can be easily discerned in routine testing for CGD. *Clin Chem.* 53(5):890–896.
98. McKenna S.M., Davies K.J. 1988. The inhibition of bacterial growth by hypochlorous acid. Possible role in the bactericidal activity of phagocytes. *Biochem. J.* 54(3):685–692.
99. Monciotti C., Colleselli P., Barbato A., Formentin E. 1983. Prolonged remission of infectious symptoms during treatment with ascorbate in a case of Chediak-Higashi syndrome. *Pediatr. Med. Chir.* 5(5):433–436.
100. Moosmann K., Bojanovsky A. 1975. Rezidivierende Candidosis bei Myeloperoxydase Mangel. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 123:408–409.
101. Muller-Hagedorn S., Forges T., Kutter D., Conrad R. 1996. A case of total peripheral eosinophilia associated with complete deficiency of myeloperoxidase. *Acta Clin. Belg.* 51(4):275–278.
102. Naderi beni F., Fattahi F., Mirshafiey A. et al. 2012. Increased production of nitric oxide by neutrophils from patients with chronic granulomatous disease on interferon-gamma treatment. *Int. Immunopharmacol.* 12(4):689–693.
103. Nakagawa T., Ikemoto T., Takeuchi T. et al. 2001. Eosinophilic peroxidase deficiency: identification of a point mutation (D648N) and prediction of structural changes. *Hum. Mutat.* 17(3):235–236.
104. Nauseef W.M. 1986. Myeloperoxidase biosynthesis by a human promyelocytic leukemia cell line: insight into myeloperoxidase deficiency. *Blood.* 67(4):865–872.
105. Nauseef W.M. 1987. Posttranslational processing of a human myeloid lysosomal protein, myeloperoxidase. *Blood.* 70(4):1143–1150.
106. Nauseef W.M. 1989. Aberrant restriction endonuclease digests of DNA from subjects with hereditary myeloperoxidase deficiency. *Blood.* 73(1):290–295.
107. Nauseef W.M. 1999. Quality control in the endoplasmic reticulum: lessons from hereditary myeloperoxidase deficiency. *J. Lab. Clin. Med.* 134(3):215–221.
108. Nauseef W.M. 2014. Diagnostic assays for myeloperoxidase and myeloperoxidase deficiency. *Methods Mol. Biol.* 1124:537–546.
109. Nauseef W.M., Brigham S., Cogley M. 1994. Hereditary myeloperoxidase deficiency due to a missense mutation of arginine 569 to tryptophan. *J. Biol. Chem.* 269(2):1212–1216.
110. Nauseef W.M., Cogley M., Bock S., Petrides P.E. 1998. Pattern of inheritance in hereditary myeloperoxidase deficiency associated with the R569W missense mutation. *J. Leukoc. Biol.* 63(2):264–269.
111. Nauseef W.M., Root R.K., Malech H.L. 1983. Biochemical and immunologic analysis of hereditary myeloperoxidase deficiency. *J. Clin. Invest.* 71(5):1297–1307.
112. Netto B.D., Moreira E.A., Patiño J.S. et al. 2012. Influence of Roux-en-Y gastric bypass surgery on vitamin C, myeloperoxidase, and oral clinical manifestations: a 2-year follow-up study. *Nutr. Clin. Pract.* 27(1):114–121.

113. Nguyen C., Katner H.P. 1997. Myeloperoxidase deficiency manifesting as pustular candidal dermatitis. *Clin. Infect. Dis.* 24(2):258–260.
114. Nunoi H., Ishibashi F., Mizukami T., Hidaka F. 2004. Clinical evaluation of interferon-gamma treatment to chronic granulomatous disease patients with splice site mutations. *Jpn. J. Infect Dis.* 57(5):S25–26.
115. Nunoi H., Kohi F., Kajiwarara H., Suzuki K. 2003. Prevalence of inherited myeloperoxidase deficiency in Japan. *Microbiol. Immunol.* 47(7):527–531.
116. Ohashi Y.Y., Kameoka Y., Persad A.S. et al. 2004. Novel missense mutation found in a Japanese patient with myeloperoxidase deficiency. *Gene.* 327(2):195–200.
117. Ohno H. 2010. Association of primary myeloperoxidase deficiency and myeloproliferative neoplasm. *Intern. Med.* 49(22):2527–2528.
118. Okuda T., Yasuoka T., Oka N. 1991. Myeloperoxidase deficiency as a predisposing factor for deep mucocutaneous candidiasis: a case report. *J. Oral. Maxillofac Surg.* 49(2):183–186.
119. Papayannopoulos V., Metzler K.D., Hakkim A., Zychlinsky A. 2010. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *J. Cell. Biol.* 191(3):677–691.
120. Parry M.F., Root R.K., Metcalf J.A. et al. 1981. Myeloperoxidase deficiency: prevalence and clinical significance. *Ann. Intern. Med.* 95(3):293–301.
121. Patroğlu T., Güngör H.E., Belohradsky J.S. et al. 2013. –Perlingeiro R.C., Queiroz M.L. 1994. Polymorphonuclear phagocytosis and killing in workers exposed to inorganic mercury. *Int. J. Immunopharmacol.* 16(12):1011–1017.
123. Persad A.S., Kameoka Y., Kanda S. et al. 2006. Arginine to cysteine mutation (R499C) found in a Japanese patient with complete myeloperoxidase deficiency. *Gene Expr.* 13(2):67–71.
124. Queiroz M.L., Costa F.F., Bincoletto C. et al. 1994. Engulfment and killing capabilities of neutrophils and phagocytic splenic function in persons occupationally exposed to lead. *Int. J. Immunopharmacol.* 16(3):239–244.
125. Queiroz M.L., Fernandes M.D., Valadares M.C. et al. 1999. Neutrophil function in workers exposed to organophosphate and carbamate insecticides. *Int. J. Immunopharmacol.* 21(4):263–270.
126. Ramsaransing G., Teelken A., Prokopenko V.M. 2003. Low leucocyte myeloperoxidase activity in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 74:953–955.
127. Rider E.D., Christensen R.D, Hall D.C., Rothstein G. 1988. Myeloperoxidase deficiency in neutrophils of neonates. *J. Pediatr.* 112(4):648–651.
128. Roberts J., Quastel J.H. 1964. Oxidation of reduced triphosphopyridine nucleotide by guinea pig polymorphonuclear leucocytes. *Natitrc. (London).* 202:85.
129. Robertson C.F., Thong Y.H., Hodge G.L., Cheney K. 1979. Primary myeloperoxidase deficiency associated with impaired neutrophil margination and chemotaxis. *Acta Paediatr. Scand.* 68(6):915–919.
130. Romano M., Dri P., Da Dalt L. et al. 1997. Biochemical and molecular characterization of hereditary myeloperoxidase deficiency. *Blood.* 90(10):4126–4134.
131. Ross D.W., Kaplow L.S. 1985. Myeloperoxidase deficiency. Increased sensitivity for immunocytochemical compared to cytochemical detection of enzyme. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 109(11):1005–1006.
132. Rudolph T.K., Wipper S., Reiter B. et al. 2012. Myeloperoxidase deficiency preserves vasomotor function in humans. *Eur. Heart. J.* 33(13):1625–1634.
133. Russo A.J., Krigsman A., Jepson B., Wakefield A. 2009. Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology.* 2:85–94.

134. Sato A. 1965. Peroxidase-negative neutrophils in Arakawahigashi's syndrome, in encephalitis Economo, further in "healthy brethren". *Tohoku J. Exp. Med.* 87(1):94–100.
135. Selsted M.E., Miller C.W., Novotny M.J. et al. 1993. Molecular analysis of myeloperoxidase deficiency shows heterogeneous patterns of the complete deficiency state manifested at the genomic, mRNA, and protein levels. *Blood.* 82(4):1317–1322.
136. Shiohara M., Komiyama A. 2000. Myeloperoxidase deficiency. *Ryoikibetsu. Shokogun. Shirizu.* 32:183–185.
137. Stendahl O., Coble B.I., Dahlgren C. et al. 1984. Myeloperoxidase modulates the phagocytic activity of polymorphonuclear neutrophil leukocytes. Studies with cells from a myeloperoxidase-deficient patient. *J. Clin. Invest.* 73(2):366–373.
138. Takeuchi K., Umeki Y., Matsumoto N. et al. 2012. Severe neutrophil-mediated lung inflammation in myeloperoxidase-deficient mice exposed to zymosan. *Inflamm. Res.* 61(3):197–205.
139. Tarocco R.P., Faro G., Sargiotto A. 1983. Idiopathic adult pulmonary hemosiderosis: a new etiopathogenetic hypothesis. *Minerva Med.* 74(47-48):2835–2839.
140. Tishchenko L.M., Guseva S.A. 1989. Myeloperoxidase deficiency of the peripheral blood neutrophils and the incidence of infectious complications in patients with acute myeloblastic leukemia. *Vrach. Delo.* (3):49–51.
141. Tobler A., Selsted M.E., Miller C.W. 1989. Evidence for a pretranslational defect in hereditary and acquired myeloperoxidase deficiency. *Blood.* 73(7):1980–1986.
142. Turpin F., Lejeune F., Vilde J.L. et al. 1978. Peroxidase deficiency in neutrophils in systemic mastocytosis. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 20(1):77–97.
143. Undritz E. 1968. Die Alius-Grignaschi-Anomalie: der erblichkonstitutionelle Peroxydasedefekt der Neutrophilen und Monozyten. *Blut.* 14:129.
144. Valdimarsson H., Moss P.D., Holt P.J., Hobbs J.R. 1972. Treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with leucocytes from HLA compatible sibling. *Lancet.* 1(7748):469–472.
145. Vázquez-Escobosa C., Puebla-Pérez A.M., Gómez-Estrada H. 1984. Myeloperoxidase deficiency in polymorphonuclear cells of children with recurrent infections. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 41(11):614–616.
146. Verdot J.J., Bayle J., Juhan I. et al. 1981. Automated hemogram and myeloperoxidase deficiency. Analysis of 33 cases. *Sem. Hop.* 57(9-10): 450–457.
147. Vilboux T., Lev A., Malicdan M.C. et al. 2013. A congenital neutrophil defect syndrome associated with mutations in VPS45. *N. Engl. J. Med.* 369(1):54–65.
148. Viollier A.F., Weschler D., Viollier M., Viollier E.H. 1986. Myeloperoxidase deficiency – blemish or disease? Evaluation of 60,337 differential blood pictures. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 116(43):1487–1488.
149. von Leitner E.C., Klinke A., Atzler D. et al. 2011. Pathogenic cycle between the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetrical dimethylarginine and the leukocyte-derived hemoprotein myeloperoxidase. *Circulation.* 124(24):2735–2745.
150. Wang K., Lin B., Lin J., Lan X. 2013. A novel mutation in the myeloperoxidase gene in a Chinese female with complete myeloperoxidase deficiency: the role of nonsense-mediated mRNA decay. *Gene.* 515(1):205–207.
151. Watanabe H., Kitagawa W., Suzuki K. et al. 2010. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with rapidly progressive glomerulonephritis with both anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin. Exp. Nephrol.* 14(6):598–601.
152. Weber M.L., Abela A., de Repentigny L. et al. 1987. Myeloperoxidase deficiency with extensive candidal osteomyelitis of the base of the skull. *Pediatrics.* 80(6):876–879.
153. Weil S.C., Rosner G.L., Reid M.S. et al. 1988. Translocation and rearrangement of myeloperoxidase gene in acute promyelocytic leukemia. *Science.* 240(4853):790–792.

154. Zhang R., Brennan M.L., Fu X. et al. 2001. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*. 286(17):2136–2142.

Джерела літератури, що не увійшли до остаточного списку статей

1. Вахляев А.В., Катков Л.И., Каткова Л.Н. 2011. Подострый инфекционный эндокардит необычной этиологии: особенности диагностики и лечения. *Клиническая медицина*. 4:69–76.
2. Agner K. 1947. Detoxicating effect of verdoperoxidase on toxins. *Nature*. 159: 271–272.
3. Agner K. 1950. Studies on peroxidative detoxification of purified diphtheria toxin. *J. Exp. Med.* 92: 337–347.
4. Bearman S.I., Schwarting G.A., Kolodny E.H., Babior B.M. 1980. Incorporation of glucosamine by activated human neutrophils. A myeloperoxidase-mediated process. *J. Lab. Clin. Med.* 96(5):893–902.
5. Bendix-Hansen K. 1986. Myeloperoxidase-deficient polymorphonuclear leucocytes (VII): Incidence in untreated myeloproliferative disorders. *Scand. J. Haematol.* 36(1):8–10.
6. Betten A., Dahlgren C., Mellqvist U.H. et al. 2004. Oxygen radical-induced natural killer cell dysfunction: role of myeloperoxidase and regulation by serotonin. *J. Leukoc. Biol.* 75(6):1111–1115.
7. Björkstén B., Marklund S., Hägglöf B. et al. 1984. Enzymes of leukocyte oxidative metabolism in Down's syndrome. *Acta Paediatr. Scand.* 73(1):97–101.
8. Breton-Gorius J., Coquin Y., Guichard J. 1978. Cytochemical distinction between azurophils and catalase-containing granules in leukocytes. I. Studies in developing neutrophils and monocytes from patients with myeloperoxidase deficiency: comparison with peroxidase-deficient chicken heterophils. *Lab. Invest.* 38(1):21–31.
9. Breton-Gorius J., Coquin Y., Vilde J.L., Dreyfus B. 1976. Cytochemical and ultrastructural studies of aberrant granules in the neutrophils of two patients with myeloperoxidase deficiency during a preleukemic state: relationship to abnormal bactericidal activity. *Nouv. Rev. Fr. Hematol. Blood. Cells.* 17(1-2):187–209.
10. Breton-Gorius J., Houssay D., Vilde J.L., Dreyfus B. 1975. Partial myeloperoxidase deficiency in a case of preleukaemia. II. Defects of degranulation and abnormal bactericidal activity of blood neutrophils. *Br. J. Haematol.* 30(3):279–288.
11. Breton-Gorius J., Houssay D., Vilde J.L., Dreyfus B. 1975. Partial myeloperoxidase deficiency in a case of preleukaemia. I. Studies of fine structure and peroxidase synthesis of promyelocytes. *Br. J. Haematol.* 30(3):273–278.
12. Buescher E.S., Gallin J.I. 1987. Effects of storage and radiation on human neutrophil function in vitro. *Inflammation.* 11(4):401–416.
13. Cappelletti P., Lippi U. 1983. Hereditary myeloperoxidase deficiency: a rare condition? Diagnostic possibilities of a differential white cell autoanalyzer (Hemalog-D). *Haematologica.* 68(6):736–741.
14. Chase M.J., Klebanoff S.J. 1992. Viricidal effect of stimulated human mononuclear phagocytes on human immunodeficiency virus type 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 89(12):5582–5585.
15. Clark R.A., Klebanoff S.J. 1975. Neutrophil-mediated tumor cell cytotoxicity: role of the peroxidase system. *J. Exp. Med.* 141(6):1442–1447.
16. Clark R.A., Szot S. 1982. Chemotactic factor inactivation by stimulated human neutrophils mediated by myeloperoxidase-catalyzed methionine oxidation. *J. Immunol.* 128(4):1507–1513.
17. Cocchi P., Cocchi C. Jr. 1990. Neuromediated myeloperoxidase deficiency. *Am. J. Dis. Child.* 144(7):746.

18. Decleva E., Menegazzi R., Busetto S., Patriarca P., Dri P. 2006. Common methodology is inadequate for studies on the microbicidal activity of neutrophils. *J. Leukoc. Biol.* 79: 87–94.
19. Disdier P., Harlé J.R., Weiller-Merli C. et al. 1991. Neutrophilic dermatosis despite myeloperoxidase deficiency. *J. Am. Acad. Dermatol.* 24(4):654–655.
20. Dypbukt, J.M., Bishop, C., Brooks, W.M., Thong, B., Eriksson, H., Kettle, A.J. 2005. A sensitive and selective assay for chloramine production by myeloperoxidase. *Free Radic. Biol. Med.* 39: 1468–1477.
21. Goasguen J.E., Matsuo T., Cox C., Bennett J.M. 1993. Evaluation of the dysmyelopoiesis in 336 patients with de novo acute myeloid leukemia: major importance of dysgranulopoiesis for remission and survival. *Leukemia.* 6(6):520–525.
22. Goedken M., McCormick S., Leidal K.G. et al. 2007. Impact of two novel mutations on the structure and function of human myeloperoxidase. *J. Biol. Chem.* 282(38):27994–278003.
23. Golubinskaya V., Brandt-Eliasson U., Gan L.M. et al. 2014. Endothelial function in a mouse model of myeloperoxidase deficiency. *Biomed. Res. Int.* 2014:128046.
24. Haegens A., Heeringa P., van Suylen R.J. et al. 2009. Myeloperoxidase deficiency attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung inflammation and subsequent cytokine and chemokine production. *J. Immunol.* 182(12):7990–7996.
25. Homme M., Tateno N., Miura N. et al. 2013. Myeloperoxidase deficiency in mice exacerbates lung inflammation induced by nonviable *Candida albicans*. *Inflamm. Res.* 62(11):981–990.
26. Jain A.K., Tewari-Singh N., Inturi S. et al. 2014. Myeloperoxidase deficiency attenuates nitrogen mustard-induced skin injuries. *Toxicology.* 320:25–33.
27. Jordaan H.F. 1989. Blastomycosis in Namibia – report of a case successfully treated with itraconazole. *Clin. Exp. Dermatol.* 14(5):347–351.
28. Kameoka Y., Persad A.S., Suzuki K. 2004. Genomic variations in myeloperoxidase gene in the Japanese population. *Jpn. J. Infect. Dis.* 57(5):S12–13.
29. Kitahara M., Simonian Y., Eyre H.J. 1979. Neutrophil myeloperoxidase: a simple, reproducible technique to determine activity. *J. Lab. Clin. Med.* 93(2):232–237.
30. Kizaki M., Miller C.W., Selsted M.E., Koeffler H.P. Myeloperoxidase (MPO) gene mutation in hereditary MPO deficiency. *Blood.* 83(7):1935–1940.
31. Klebanoff S.J. 1977. Estrogen binding by leukocytes during phagocytosis. *J. Exp. Med.* 145(4):983–998.
32. Klebanoff S.J., Schlechte K.G., Waltersdorph A.M. 1993. Stimulation of the bactericidal activity of polymorphonuclear leukocytes by manganese. *J. Leukoc Biol.* 53(6):666–672.
33. Kutter D., Thoma J., al-Haidari K., Trierweiler P. 1993. Coexistence of two distinct populations of neutrophilic granulocytes, one normal and one partial MPO-deficient. *Acta Clin. Belg.* 148(6):401–404.
34. Lanza F., Latorraca A., Ferrari L. et al. 1991. Cytofluorometric study of myeloperoxidase (MPO) expression in neutrophilic granulocytes of subjects with primary or secondary MPO deficiency: analysis of the histographic antigen distribution using the Kolmogorov-Smirnov mathematical model. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 67(2):145–151.
35. Lanza F., Latorraca A., Musto P. et al. 1991. Cytochemically unreactive neutrophils from subjects with myeloperoxidase (MPO) deficiency show a complex pattern of immunoreactivity with anti-MPO monoclonal antibodies: a flow cytometric and immunocytochemical study. *Ann. Hematol.* 63(2):94–100.
36. Lehnert A., Lange S., Niemann G. et al. 2014. Myeloperoxidase deficiency ameliorates progression of chronic kidney disease in mice. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 307(4):F407–417.
37. Lehrer R.I., Cline M.J. 1969. Interaction of *Candida albicans* with human leukocytes and serum. *J. Bacteriol.* 98(3):996–1004.

38. Lepelley P., Zandecki M., Paquet S. et al. 1987. Total peroxidase deficiency in eosinophils: a report on twin sisters, one with a refractory anaemia. *Eur. J. Haematol.* 39(1):77–81.
39. Locksley R.M., Wilson C.B., Klebanoff S.J. 1982. Role for endogenous and acquired peroxidase in the toxoplasmicidal activity of murine and human mononuclear phagocytes. *J. Clin. Invest.* 69(5):1099–1111.
40. London S.J., Lehman T.A., Taylor J.A. 1997. Myeloperoxidase genetic polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Res.* 57: 5001–5003.
41. Marquetty C., Labro-Bryskier M.T., Perianin A., Hakim J. 1984. Impaired metabolic activity of phagocytosing neutrophils in agnogenic osteomyelofibrosis with splenomegaly: a longitudinal study. *Am. J. Hematol.* 16(3):243–254.
42. Milla C., Yang S., Cornfield D.N. et al. 2004. Myeloperoxidase deficiency enhances inflammation after allogeneic marrow transplantation. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 287(4):L706–714.
43. Murakawa H., Bland C.E., Willis W.T, Dallman P.R. 1987. Iron deficiency and neutrophil function: different rates of correction of the depressions in oxidative burst and myeloperoxidase activity after iron treatment. *Blood.* 69(5):1464–1468.
44. Ottonello L., Dapino P., Pastorino G. et al. 1995. Neutrophil dysfunction and increased susceptibility to infection. *Eur. J. Clin. Invest.* 25(9):687–692.
45. Pinkerton P.H., Robinson J.B. 1976. Granulocyte function in untreated acute and chronic granulocytic leukemia. *Acta Haematol.* 56(2):65–72.
46. Reynolds W.F., Chang, E., Douer D., Ball E.D., Kanda V. 1997. An allelic association implicates myeloperoxidase in the etiology of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 90: 2730–2737.
47. Salmon S.E., Cline M.J., Schultz J., Lehrer R.I. 1970. Myeloperoxidase deficiency. Immunologic study of a genetic leukocyte defect. *N. Engl. J. Med.* 282(5):250–253.
48. Stendahl O., Lindgren S. 1976. Function of granulocytes with deficient myeloperoxidase-mediated iodination in a patient with generalized pustular psoriasis. *Scand. J. Haematol.* 16(2):144–153.
49. Sullivan A.K., Amatruda T.T., Fitz-Gibbon L. et al. 1986. Deficiency of myeloperoxidase and abnormal chromosome 1 occurs in variant (HL60) promyelocytes. *Leuk. Res.* 10(5):501–513.
50. Tateno N., Matsumoto N., Motowaki T. et al. 2013. Myeloperoxidase deficiency induces MIP-2 production via ERK activation in zymosan-stimulated mouse neutrophils. *Free Radic Res.* 47(5):376–385.
51. Thong Y.H. 1982. How important is the myeloperoxidase microbicidal system of phagocytic cells? *Med. Hypotheses.* 8(3):249–254.
52. Tran Van Nhieu J., Valeyre D., Rainfray M. et al. 1988. Idiopathic pulmonary fibrosis and familial benign hypercalcemia syndrome without deficiency in leukocyte myeloperoxidase. A case. *Presse Med.* 17(13):637–638.
53. Wang K., Fang X., Ma N. et al. 2015. Myeloperoxidase-deficient zebrafish show an augmented inflammatory response to challenge with *Candida albicans*. *Fish Shellfish Immunol.* 44(1):109–116.
54. Zhang R., Shen Z., Nauseef W.M., Hazen S.L. 2002. Defects in leukocyte-mediated initiation of lipid peroxidation in plasma as studied in myeloperoxidase-deficient subjects: systematic identification of multiple endogenous diffusible substrates for myeloperoxidase in plasma. *Blood.* 99(5):1802–1810.