

Д.В. Мальцев

**Д.В. Мальцев**, канд. мед. наук  
 Інститут експериментальної і клінічної медицини  
 Національного медичного університету  
 імені О.О. Богомольця

## Класифікація, клінічні прояви, діагностика і лікування первинних мінорних імунодефіцитів людини

Імунодефіцитною називається хвороба, в основі якої лежить дефіцит або дефект певного чинника або чинників імунної системи людини (Карл Дресслер). Термін «імунодефіцит» позначає виключно лабораторний (молекулярний/клітинний) субстрат імунодефіцитної хвороби. Остання є ширшим поняттям, однак невід'ємним від імунодефіциту, і охоплює всі клінічні атрибути: етіологію, патогенез, епідеміологію, клінічні прояви, ускладнення, діагностику, диференційний діагноз, прогноз, лікування і профілактику. Під «імуною недостатністю» слід розуміти функціональну характеристику імунної системи при імунодефіцитній хворобі, подібно до того, як термін «дихальна недостатність» застосовують у пульмонології, а «недостатність кровообігу» – у кардіології.

За походженням імунодефіцитні хвороби можна розділити на фенотипові (вторинні), при яких немає причинних порушень у геномі, і генотипові (первинні), які зумовлені успадкованими або набутими генетичними аномаліями. Якщо розглядати це питання детальніше, то можна виділити *спадкові* (генетично детерміновані імунодефіцити, обумовлені мутаціями/поліморфізмами генів у статевих клітинах), *природжені* (генетичні та фенотипові імунодефіцити, набуті антенатально) і власне *набуті* (постнатально набуті порушення, фенотипові – наприклад, вторинна імуносупресія внаслідок застосування цитостатика; або генетичні імунодефіцити – наприклад, внаслідок переносу мутації

від донора реципієнту під час трансплантації алогенного кісткового мозку, як це продемонстровано щодо ізольованого дефіциту субкласів IgG, дефіциту IgA, циклічної нейтропенії, середземноморської періодичної лихоманки) [46].

Генетично детерміновані імунодефіцити можуть бути самостійними хворобами або ж синдромами інших генетичних захворювань, як, наприклад, дефіцит IgA при синдромі Дауна або дефіцит IgG<sub>2</sub> при серпоподібноклітинній анемії [90]. Такі випадки не слід плутати з поєднаннями двох незалежних генетичних захворювань. Зазначені комбінації можуть бути випадковими або ж результатом зчепленого успадкування генів. Генетично детерміновані захворювання імунної системи можуть проявлятися виключно симптомами імунної недостатності, як загальний варіабельний імунодефіцит або деякі форми важкого комбінованого імунодефіциту, або ж мати певні додаткові симптоми, наприклад, мозочкову атаксію і телеангіектазії при синдромі Луї–Барр (рис. 1, а) або геморагічні прояви, зумовлені тромбоцитопатією, при синдромі Віскотта–Олдрича (рис. 1, б) [108].

Виділяють великі, або класичні, малі, або мінорні, і селективні, або вибіркові, первинні імунодефіцити. Під *селективним імунодефіцитом* сьогодні розуміють випадки вибіркового зниження резистентності тільки до одного мікроорганізму. Прикладом є первинний автосомно-домінантний або автосомно-рецесивний

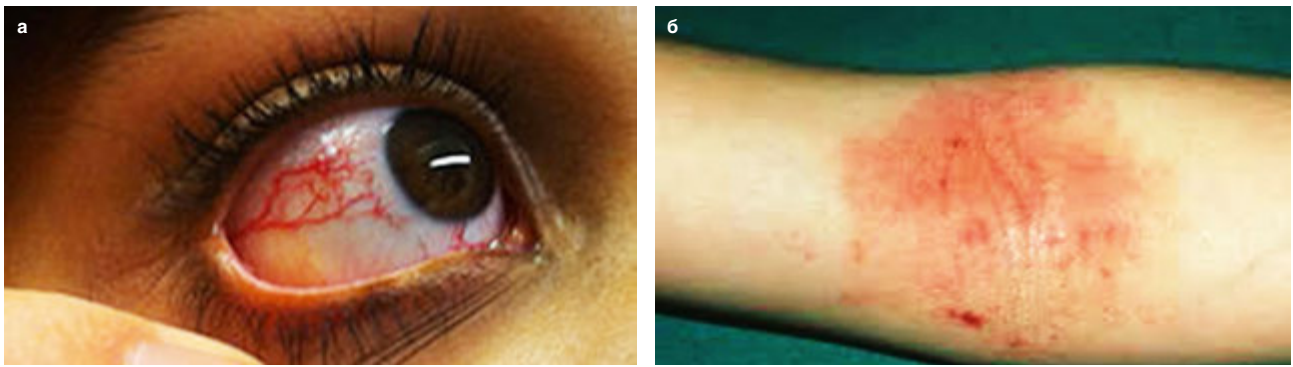


Рис. 1. Телеангіектазії кон'юнктиви ока при синдромі Лужі-Барр (а) і геморагічні шкірні прояви при синдромі Віскотта-Олдрича (б)

дефіцит Toll-like-рецептора 3-го типу (рис. 2), при якому розвивається виключно скроневий частковий некротично-геморагічний енцефаліт, спричинений вірусом простого герпесу 1-го типу (рис. 3), зі збереженням резистентності до інших мікроорганізмів [70].

Історично склалося, що під вибіркоким імунодефіцитом раніше розуміли хвороби, при яких відзначається дефіцит лише одного імунного чинника. Ми вважаємо раціональним для виключення плутанини із селективними імунодефіцитами до одного збудника позначати імунодефіцити, зумовлені нестачею одного імунного чинника, як *ізолювані імунодефіцити*.

Видатний радянський імунолог Вельтішев Ю. в 1988 р. запропонував термін «*малий імунодефіцит*», яким позначив компенсовані імунні дисфункції в людей [137]. З останнім твердженням сьогодні категорично не можна погодитися, оскільки завдяки накопиченим дотепер спостереженням стало зрозумілим, що такі

імунодефіцити можуть зазнавати спонтанної або індукованої декомпенсації з розвитком клінічних симптомів різної тяжкості, часом – навіть таких, що загрожують життю. Тому вже в 1996 р. Стефані Д., Вельтішев Ю. у відомій монографії, присвяченій імунодіагностиці, розділили поняття малих і компенсованих імунодефіцитів [1].

У англійській літературі зазвичай використовують термін «*мінорний імунодефіцит*» (minor immunodeficiency). Так, Litzman J. зі співавторів в 1995 р. застосували термін «мінорний імунодефіцит» для позначення дефіцитів субпопуляцій Т-лімфоцитів, IgA, IgM і компонентів комплементу C3 і C4 у дослідженні, в якому вивчали імуномодулювальну активність левамізолу [75]. Ожуао А. зі співавторів у 1997 р. позначили терміном «мінорний імунодефіцит» дефіцити субкласів IgG<sub>2</sub> і IgG<sub>4</sub> та класу IgA, які зустрічалися щонайменше в половині дітей з хронічним неінфекційним колітом [94]. Latcham F. зі співавторів у дослідженні 2003 р. застосували термін «мінорний імунодефіцит» для позначення

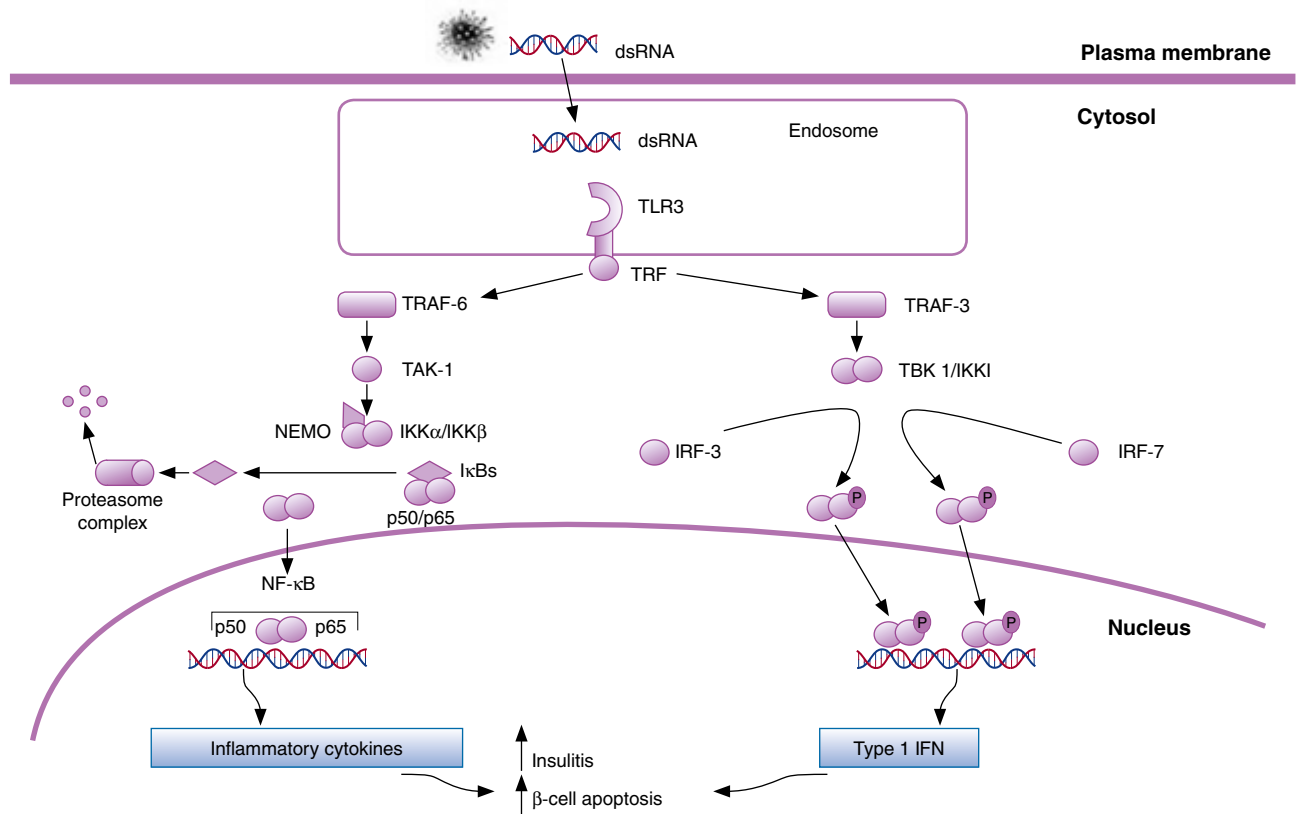


Рис. 2. Інтерферон-залежна система розпізнавання двохспіральної вірусної РНК, опосередкована TLR3 (за Taís Silveira Assmann зі співавторів.)

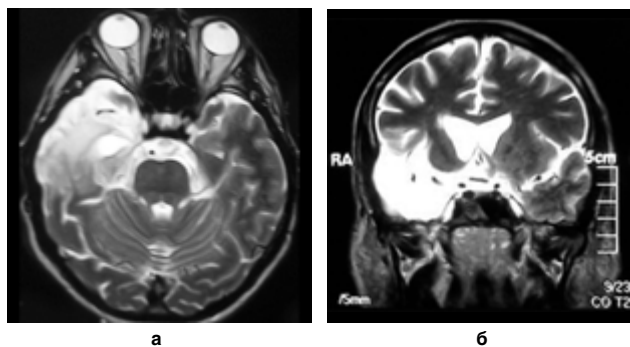


Рис. 3. МР-картина скроневого часткового некротично-геморагічного енцефаліту, спричиненого вірусом герпесу 1-го типу, в T2-зваженому режимі в горизонтальній (а) і коронарній (б) проекціях (власне спостереження)

дефіцитів субкласів IgG<sub>2</sub> і IgG<sub>4</sub>, класу IgA, молекули CD8 і природних кілерів у дітей з полівалентною алергією на харчові продукти [68].

Роком пізніше Gomes L., Dias J.A. також використали термін «мінорний імунодефіцит» для позначення аналогічних імунних розладів у дітей з харчовою алергією [43]. Тим не менше, van Kessel D.A. зі співавт. застосували термін «малий імунодефіцит» (mild immunodeficiency) для позначення клінічно маніфестованих форм ізольованого дефіциту IgG<sub>1</sub> у людей [126]. Відповідно до цього, Samileh N. зі співавт. також використали термін «малий імунодефіцит» при діагностиці дефіциту молекул CD4, CD3, CD19 і дефіциту природних кілерів у пацієнтів з побічними реакціями після введення БЦЖ [113].

Розподіл на малі та великі імунодефіцити досить умовний. Відомі випадки легких форм класичних імунодефіцитних хвороб, при яких відзначається малосимптомний перебіг імунодефіциту, тоді як при малих імунних дисфункціях описані важкі, фульмінантні клінічні прояви, що призводили до смерті пацієнта. Хоча між малими і великими імунодефіцитами більше спільного, ніж відмінного, все ж таки виділення окремої групи мінорних імунних дисфункцій важливе з огляду на принципові особливості таких хвороб, незнання або нерозуміння яких може ставати на заваді їх активному виявленню й лікуванню.

Згідно з класичними поглядами, постулюється, що **первинні імунодефіцити** — рідкісні хвороби, які проявляються з народження або, принаймні, з раннього дитячого віку, супроводжуються важкими, потенційно летальними інфекціями й зумовлюють смерть пацієнта за відсутності адекватних терапевтичних втручань, здебільшого — пересадки кісткового мозку або генної терапії [108].

Тим не менше, малі імунодефіцити часто зустрічаються в популяції, наразі ними уражено щонайменше 20% представників популяції, можуть мати асимптомний перебіг упродовж певних періодів онтогенезу, дебютувати клінічно в будь-якому віці, навіть у похилому, характеризуються гетерогенністю проявів, варіабельністю клінічного перебігу й непередбачуваністю прогнозу [91]. Такі імунодефіцити в багатьох пацієнтів не спричинюють інфекційних проявів, а маніфестують лише у вигляді алергії, аутоімунітету або синдрому пухлинного росту.

Більшість пацієнтів з малими імунодефіцитами не потребують проведення потенційно небезпечних радикальних терапевтичних втручань і можуть досягти принаймні частково компенсованого стану за рахунок імуномодулювальної або замісної імунотерапії, необхідність в яких здебільшого епізодична, а не пожиттєва [33].

Необхідно розробити чіткі критерії диференційної діагностики великих і малих імунних дисфункцій. Відомо, що здебільшого великі імунодефіцити зумовлені нестачею кількох імунних чинників, наприклад, при хворобі Брутона знижена концентрація всіх класів імуноглобулінів, а малі імунні дисфункції характеризуються дефіцитом якогось одного чинника — клітини або білка. Однак відомі варіанти малих імунодефіцитів зі зниженням умісту одразу кількох компонентів імунітету, наприклад, кількох субкласів IgG, здебільшого IgG<sub>2</sub>/IgG<sub>4</sub>. Тому механістичний підхід не завжди є кращим вибором під час пошуку критеріїв розрізнення різних форм імунодефіцитів. Найкраще, на наш погляд, використовувати функціональний підхід — за клінічною значущістю імунного розладу. Малими імунодефіцитами слід вважати передовсім ті імунодефіцитні хвороби, які в багатьох пацієнтів можуть мати асимптомний/малосимптомний перебіг.

Зрідка і класичні імунодефіцити не супроводжуються важкими клінічними проявами. Наприклад, хронічна гранулематозна хвороба, так само як і синдром Чедіака—Хігасі, у 10% випадків може мати малосимптомний перебіг [125]. Тому ми пропонуємо використовувати критерій дворазового перевищення зазначеного рівня для коректного розрізнення малих і великих імунодефіцитів людини. Якщо імунодефіцит принаймні у 20% випадків має асимптомний перебіг, вважаємо за доцільне оцінювати якого як малу імунну дисфункцію. Слід проводити широке обговорення питання класифікаційної межі між різними формами імунодефіциту для вироблення загальноприйнятого підходу до діагностики.

### Класифікація малих імунодефіцитних хвороб

Першу і дотепер останню класифікацію малих імунодефіцитів запропонував Вельтишев Ю. у 1988 р. Наразі така класифікація є застарілою і потребує значної переробки.

**Малі імунодефіцити** (за Вельтишевим Ю., 1988):

- транзиторна гіпоімуноглобулінемія немовлят;
- загальна варіабельна гіпогаммаглобулінемія (пізні форми);
- гіпер-IgM-, гіпер-IgD-синдроми, дисімуноглобулінемія;
- гіпогаммаглобулінемія з недостатністю гормону росту;
- селективний дефіцит субкласів IgG<sub>2</sub>/IgG<sub>4</sub>;
- селективний дефіцит IgA, IgE;
- дефіцит легких каппа-ланцюгів імуноглобулінів;
- дисбаланс регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів CD4–CD8;
- відсутність епітопу CD4;
- ізольований дефіцит окремих компонентів системи комплементу C1q, C1r, C3, C4a, C4b;
- дефекти альтернативного шляху активації системи комплементу (недостатність C3C4b-інактиватора);

- дефіцит інтерферону (IFN);
- недостатність функцій природних кілерів;
- недостатність аденозиндезамінази (пізні форми);
- дефіцит мієлопероксидази фагоцитів;
- недостатність опсонізації мікроорганізмів;
- дефіцит цинку [127].

Наразі встановлено, що загальний варіабельний імунodefіцит, гіпогаммаглобулінемія з дефіцитом гормону росту і гіпер-IgM-синдром слід розглядати як великі імунodefіцити, оскільки ці імунні дисфункції призводять до важких клінічних наслідків майже в усіх пацієнтів. Гіпер-IgD-синдром належить до сімейних періодичних лихоманок і характеризується надто високою пенетрантністю патологічного гена, щоб вважатися малим імунodefіцитом.

Поняття «дисбаланс регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів CD4—CD8» надто розмите і наразі не підтримується дослідниками для позначення імунodefіцитної хвороби. Також є неточним термін «недостатність опсонізації мікроорганізмів». Сьогодні такі розлади значною мірою уточнені, що призвело до виділення окремих, чітко охарактеризованих генетично форм імунних дисфункцій, наприклад, дефіциту манозозв'язувального білка. Узагальнивши накопичені дотепер дані і враховуючи досвід попередньої класифікації, ми пропонуємо таку систематизацію малих імунodefіцитних хвороб людини.

## Класифікація відомих малих імунodefіцитних хвороб

### I. Порушення клітинної ланки природженого імунітету:

#### A. Кількісні:

- порушення з боку нейтрофілів:
  - сімейна доброякісна нейтропенія;
  - хронічний дитячий агранулоцитоз;
  - циклічна нейтропенія;
- порушення з боку лімфоцитів:
  - дефіцит природних кілерів;
  - дефіцит природних кілерних Т-лімфоцитів;
  - дефіцит молекули CD16.

#### B. Якісні:

- дефіцит мієлопероксидази фагоцитів;
- дефіцит еозинофільної пероксидази;
- дефіцит молекули CD64.

### II. Порушення гуморальної ланки природженого імунітету:

- дефіцит білків системи комплементу, насамперед дефіцит C2 і термінальних компонентів C6—C9;
- дефіцит манозозв'язувального протеїну (лектину);
- дефіцит серинової протеази 2-го типу, асоційованої з манозозв'язувальним протеїном;
- дефіцит тафтсину.

### III. Дефіцит клітинної ланки адаптивного імунітету:

- ідіопатична CD4+-Т-клітинна лімфопенія;
- дефіцит молекули CD8.

### IV. Дефіцит гуморальної ланки адаптивного імунітету:

- транзиторна гіпоімунглобулінемія немовлят;
- неклассифікована гіпоімунглобулінемія;
- дефіцит IgM;
- дефіцит субкласів IgG;
- дефіцит IgA;
- дефіцит секреторного IgA;
- дефіцит IgE;

- дефіцит IgD;
- дефіцит специфічних антитіл;
- інші дисімунглобулінемії (поєднані і комбіновані дефіцити імунглобулінів).

## Етіологія

Малі імунodefіцитні хвороби — генетична патологія, при якій унеможливується адекватна продукція певного імунного чинника. Більшість виділених нозологій насправді є синдромами, які об'єднують кілька генетично різнорідних хвороб зі спільним фенотипом.

**Хромосомні аберації** є важливою причиною малих імунних дисфункцій у людей. Можуть відзначатись як кількісні, так і якісні порушення каріотипу. Відомі випадки різних моно- і трисомій, а також кільцеві форми хромосом у пацієнтів з малими імунними дисфункціями. Так, Celmeli F. зі співавт. нещодавно продемонстрували, що ізольований дефіцит IgM може бути проявом синдрому кільцевої 18-ї хромосоми [16]. В основі імунodefіциту можуть лежати транслокації, інверсії, субституції, делеції, дуплікації. Зокрема, делеції в зоні генів константних ділянок важких ланцюгів імунглобулінів вважають класичною причиною ізольованих дефіцитів класів/субкласів антитіл у людей (рис. 4).

Умовно можна виділити дві клінічні ситуації: мала імунна дисфункція як прояв хромосомної хвороби з ширшим фенотипом, наприклад, дефіцит IgA в пацієнтів із синдромами Тернера і Дауна, та мала імунна дисфункція як єдиний прояв хромосомної аберації. Останній варіант здебільшого формується

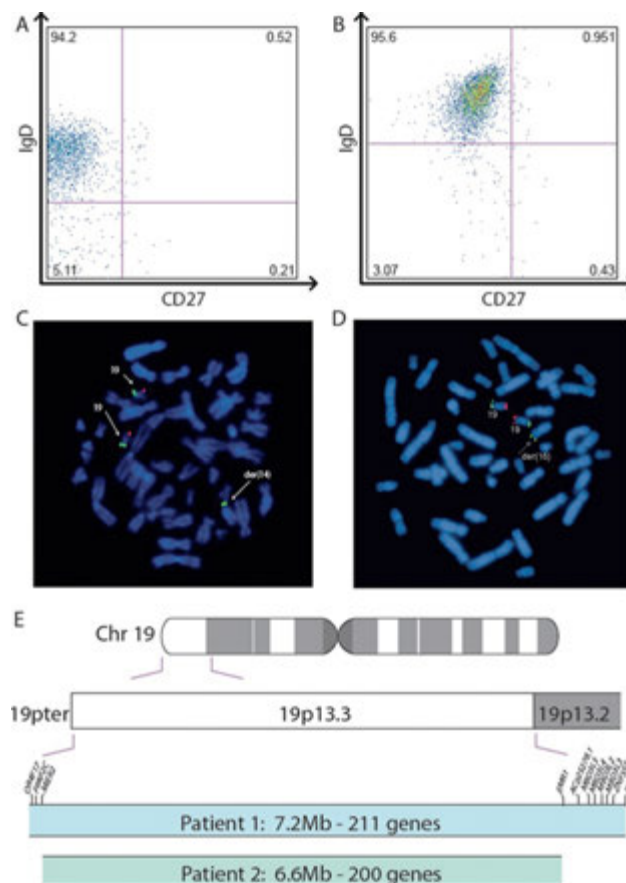


Рис. 4. Парціальна трисомія 19p13 як причина ізольованого дефіциту IgM у людей (за Seidel M.G. зі співавт.)



Крім того, в основі малого імунodefіциту може лежати **генетично детермінований імунорегуляторний розлад** при інтактній структурі гена, що кодує білок. Класичний приклад – мутації, що зумовлюють порушення процесів переключення ізотипів антитіл під час імунної відповіді. Такі пацієнти здатні продукувати не-ушкоджений протеїн у достатній кількості, оскільки містять нормальні структурні гени, однак не отримують належних активаційних сигналів для рекомбінаційних процесів або транскрипції.

Зокрема, Giambra V. зі співавт. у контрольованому дослідженні за участю 88 імуноскомпрометованих пацієнтів і 101 здорової особи встановили, що алель \*1 гена-посилувача HS1.2 асоційована з дефіцитом IgA й IgM у людей [40]. У такому разі можуть формуватись як перманентні, так і транзиторні форми первинних імунodefіцитів, при яких дефіцит імунного чинника формується лише в певні періоди онтогенезу і зазнає спонтанної або індукованої медикаментозної компенсації в інші роки життя. Нерідко відзначається широкий діапазон флуктуації рівня імунологічного показника, а подібність до вторинного імунodefіциту є найбільшою.

Можна виділити три характерних **феномени імунodefіцитних хвороб, обумовлених імунорегуляторними розладами**:

1) формування різного фенотипу в різних пацієнтів з однаковою мутацією певного гена (так, мутації гена TAC1 можуть призводити до розвитку як фенотипу ізольованого дефіциту IgA, так і вибіркового дефіциту субкласів IgG або загального варіабельного імунodefіциту в різних пацієнтів, навіть членів однієї родини) [103];

2) розширення або, навпаки, звуження лабораторного фенотипу імунodefіцитної хвороби під час онтогенезу (описані як випадки субкомпенсації загального варіабельного імунodefіциту до ізольованого дефіциту IgA [54], так і декомпенсації вибіркового дефіциту IgA до фенотипу загального варіабельного імунodefіциту з формуванням гіпоімунoglobulinemії [76]);

3) трансформація одного лабораторного фенотипу в інший, відмінний від попереднього, в одного пацієнта (відомі випадки перетворення дефіциту одного субкласу IgG на дефіцит іншого з видозміною клінічної картини і повною спонтанною нормалізацією попереднього імунного порушення [66]).

Деякі генетичні порушення впливають на формування окремих синдромів при малих імунних дисфункціях, не визначаючи при цьому розвиток власне імунodefіциту. Так, Ferreira R.C. зі співавт. в контрольованому дослідженні за участю 430 уражених пацієнтів і 1 090 здорових осіб показали тісну асоціацію rs6498142C>G CLEC16A ( $p=1,8 \times 10^{-7}$ ) і rs1990760G>A IFIH1 ( $p=7,3 \times 10^{-10}$ ) та розвитку автоімунних ускладнень, здебільшого системного червоного вовчачка та цукрового діабету I типу, у пацієнтів з вибірко-вим дефіцитом IgA [29].

Слід враховувати, що деякі генетичні порушення парадоксальним чином виявляють захисний вплив щодо розвитку малих імунodefіцитів і пов'язаних з ними ускладнень. Так, Freiberg T. зі співавт. показали протективний ефект феномену відсутності аспарагінової кислоти в позиції 57 DQ бета-ланцюга

щодо ізольованого дефіциту IgA [39]. Водночас de la Concha E.G. зі співавт. продемонстрували негативну (протективну) асоціацію алеля TNFa10 та ізольованого дефіциту IgA в людей [22].

Також слід враховувати, що малі імунodefіцитні хвороби асоційовані з певними **локусами гістосумісності**, що принаймні частково може пояснити подібні асоціації, виявлені при алергічних і автоімунних синдромах, які часто є складовими клінічного фенотипу імунodefіциту. Так, Ferreira R.C. зі співавт. в популяційному дослідженні за участю 772 пацієнтів з дефіцитом IgA та 1 976 здорових осіб загальної популяції встановили асоціацію цього імунodefіциту з HLA-DQB1\*02 ( $p=7,69 \times 10^{-57}$ ; OR = 2,80), HLA-B\*0801-DRB1\*0301-DQB1\*02, -DRB1\*0701-DQB1\*02, DRB1\*0102 ( $p=5,86 \times 10^{-17}$ ; OR = 4,28) та DRB1\*1501 ( $p=2,24 \times 10^{-35}$ ; OR = 0,13) [30].

## Епідеміологія

Малі імунodefіцитні хвороби є досить поширеними в людській популяції (див. таблицю). Незважаючи на деякі винятки, можна визначити закономірність: що менша імунна недостатність лежить в основі імунodefіциту, то більшою є її поширеність серед людей; це пов'язано з обмеженою дією природного добору. Не виключено, що з цієї самої причини покращення якості життя сучасної людини і поліпшення надання медичної допомоги парадоксально сприяють накопиченню малих імунodefіцитних хвороб у людській популяції.

Наприклад, ізольований дефіцит IgD, згідно із сучасними даними, не зумовлює розвиток інфекційного синдрому і зрідка є причиною деяких автоімунних та імунозапальних розладів у людей, у тому числі автоімунного гепатиту і системного червоного вовчачка [74]. Поширеність цього імунodefіциту дуже висока – на рівні 6–8% представників популяції [34]. Саме в безсимптомності перебігу вбачають причину обмеження дії природного добору і феномену накопичення цього імунodefіциту серед людей.

Тим не менше, існують чинники, що втручаються в розподіл імунodefіцитної хвороби в популяції. Йдеться про ефекти засновника і селективної переваги.

Таблиця. Поширеність малих імунodefіцитних хвороб серед людей

Імунodefіцитна хвороба	Частота
Дефіцит IgM	1:385 в Європі [50]
Дефіцит IgG <sub>1</sub>	1:26 в Європі [66]
Дефіцит IgG <sub>4</sub>	1:400 в Європі [38]
Дефіцит IgA	1:160–1:500 в Європі і США [107], 1:2000–1:4000 в Китаї [28]
Дефіцит IgE	1:30 в Європі [23]
Дефіцит IgD	1:12–1:14 в Європі [34]
Дефіцит манозозв'язувального протеїну	1:10–1:20 в Європі [129]
Дефіцит компоненту комплементу C2	1:10000 (гомозиготи), 1:50–1:100 в Європі (гетерозиготи) [101]
Дефіцит компоненту комплементу C9	1:1000 в Японії [48]
Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів	1:2000–1:4000 в Європі і США [91], 1:10000 в Японії [93]
Ідіопатична CD4+-Т-клітинна лімфопенія	1:400 в Європі [13]

**Ефект засновника** реалізується в обмежених, закритих популяціях, де вперше з'явилася мутація, яка лежить в основі імунодефіцитної хвороби. Цей ефект може сприяти накопиченню хвороби в певному регіоні через малу кількість схрещувань з представниками інших популяцій і, навпаки, обмежувати надходження генетичних хвороб з інших етносів. Класичним прикладом впливу ефекту засновника є японська популяція. Так, поширеність дефіциту мієлопероксидази фагоцитів у Західній Європі і США становить 1 випадок на 2000–4000 мешканців, тоді як у Японії – щонайменше 1 випадок на 10 000 осіб. При цьому в західному світі хвороба зумовлена мутацією R569W [91], а в Японії – іншим генетичним порушенням [93].

Ефект засновника також може зумовлювати неоднорідність поширення хвороби в одній географічній зоні у зв'язку з наявністю на її території субзон, де практикують близькородні шлюби. Так, загалом дефіцит мієлопероксидази фагоцитів в Італії зустрічається з частотою 1 випадок на 2000 мешканців, однак у провінціях Брешия [4] та Friuli-Venezia Giulia [18] частота хвороби досягає 1 випадок на 500 мешканців.

**Ефект селективної переваги** послаблює дію природного добору у зв'язку, на перший погляд, з парадоксальною появою певних сприятливих, корисних властивостей, пов'язаних з імунодефіцитом. Навіть Х-зчеплена агаммаглобулінемія, важка форма первинного гуморального імунодефіциту, супроводжується природною резистентністю до вірусу Епштейна–Барр [26]. У разі малих імунних дисфункцій ефект селективної переваги виражений сильніше. Так, накопичення дефіциту компоненту комплементу C2 серед японців пов'язано, окрім іншого, із захистом від розвитку інфекційно-токсичного шоку під час менінгококцемії. Дефіцит манозозв'язувального білка зустрічається майже з такою самою частотою, що й дефіцит IgD, однак часто призводить до розвитку клінічних симптомів, нерідко – таких, що загрожують життю (рис. 7).

Якщо малосимптомність є основною відомою причиною поширення ізольованого дефіциту IgD, то при дефіциті манозозв'язувального білка у зв'язку з великою кількістю клінічно маніфестних форм, як видається, важливіше значення мають певні переваги, що надає ця імунна дисфункція, наприклад, захист від пульмонального туберкульозу [118] або обмеження вогнища ішемічного інсульту при цереброваскулярній хворобі [96].

Як правило, не відзначається певних гендерних відмінностей у поширеності малих імунодефіцитних хвороб серед людей, оскільки ці імунні дисфункції зрідка передаються за Х-зчепленим типом. Однак у деяких дослідженнях продемонстровані такі відмінності, що може бути пояснено впливом статевих гормонів.

Так, показано, що застосування пероральних контрацептивів призводить до вторинного дефіциту природних кілерів у жінок [7], тому феномен впливу статевих гормонів теоретично може мати значення при маніфестації первинного дефіциту природних кілерів у представників різної статі. Hanson L.A. зі співавт. встановили, що серед дітей на дефіцит субкласів

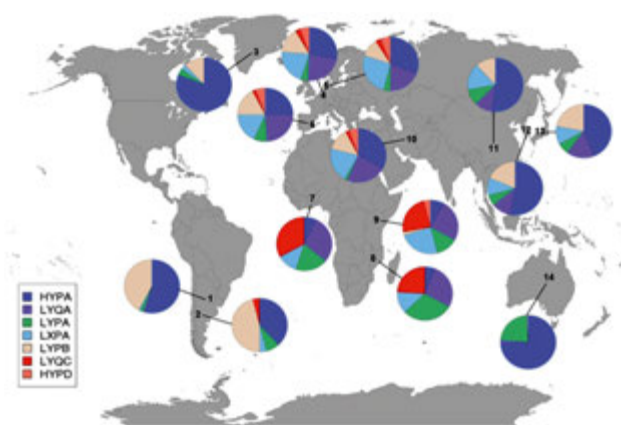


Рис. 7. Поширеність первинного дефіциту манозозв'язувального лектину у світі (за Thorsten Thye зі співавт.)

IgG частіше страждають хлопчики (3 хлопчики/1 дівчинка), тоді як серед дорослих імунодефіцит частіше реєструють у жінок (1 чоловік/3 жінки) [47]. Ahmad D.S. зі співавт. повідомили про співвідношення чоловіків і жінок на рівні 1,8:1,0 серед пацієнтів з ідіопатичною CD4+-Т-клітинною лімфопенією [3].

Расові відмінності у частоті характерні не для всіх малих імунних дисфункцій. Feldman C. зі співавт. у спеціально спланованому дослідженні не виявили суттєвих відмінностей у частоті і клінічних проявах ізольованого дефіциту субкласів IgG серед представників білої та чорної раси [27]. Натомість вибірковий дефіцит IgA зустрічається з частотою 1:160–1:500 осіб серед європеоїдів і лише 1:2000–1:4000 – серед монголоїдів [28].

Деякі імунні дисфункції проявляються більше в дитячому віці. Наприклад, дефіцит IgA часто зустрічається серед дітей, однак зазнає спонтанної компенсації до 10–12-річного віку щонайменше в половині випадків. Ці так звані вікові імунодефіцити не мають бути підставою для невиправданої самозаспокоєності клініцистів, оскільки до моменту компенсації імунна дисфункція може призвести до розвитку важких ускладнень, наприклад, бронхіальної астми або ювенільного ревматоїдного артрити. Деякі малі імунодефіцити, наприклад, ідіопатична CD4+-Т-клітинна лімфопенія, частіше зустрічаються серед дорослих, ніж серед дітей [3].

Клінічний дебют імунодефіциту можливий у будь-якому віці. Так, описано випадок розвитку потенційно летальних інтрацеребральних бактеріальних абсцесів у новонародженого з дефіцитом IgA, що вказує на безпрецедентно ранню маніфестацію хвороби [111], тоді як Endoh M. зі співавт. повідомили про перші прояви дефіциту IgM у 85-річного пацієнта, якого раніше вважали імунокомпетентним [24]. Крім того, імунодефіцити можуть видозмінювати клінічні прояви впродовж онтогенезу: якщо в дітей переважають інфекційні симптоми, то в дорослих є більшою питома вага алергічних, аутоімунних і неопластичних ускладнень.

Спосіб життя, індивідуальний досвід взаємодії з мікроорганізмами та вплив додаткових несприятливих чинників серйозно впливають на важкість перебігу малих імунодефіцитних хвороб. Однак до оцінки потенційно шкідливих чинників слід підходити диференційовано

при кожному імунodefіциті з урахуванням особливостей патогенезу хвороби.

Так, куріння може поглиблювати наявний дефіцит субкласів IgG, як це показали в спеціальному дослідженні Pora V. зі співавт. [99]. Натомість при дефіциті мієлопероксидази відзначається парадоксально знижений ризик формування раку легень внаслідок тютюнопаління, оскільки зазначений фермент бере участь у окисдації бензпірену з формуванням метаболітів-канцерогенів. Якщо іонізуюча радіація є важливим чинником формування вторинного дефіциту природних кілерів, що може зумовити поглиблення передіснуючого первинного імунodefіциту, то природні кілерні Т-клітини виявляють резистентність до променевої терапії [61].

## Патогенез

Рецидивні інфекційні ураження є прямим наслідком дефіциту певного імунного чинника в імуноскомпрометованих пацієнтів, а їхня частота й важкість визначаються вагомістю втраченого фактора в здійсненні захисної імунної відповіді проти мікроорганізмів, що атакують організм людини. Так, дефіцит манозозв'язувального білка призводить до послаблення розпізнавання манозомісних патогенів, зниження інтенсивності запалення, недостатності реакції комплемент-опосередкованої цитотоксичності, що обумовлює розвиток інфекційних уражень, насамперед бактеріальних і грибкових інфекцій (рис. 8) [112]. При дефіциті природних кілерів унеможливується реалізація реакції спонтанної клітинопосередкованої цитотоксичності, що створює передумови для розвитку вірусних інфекцій [15].

Хоча при гуморальних імунodefіцитах частіше розвиваються бактеріальні інфекції, а при клітинних – вірусні, ці відмінності не є абсолютними. Якщо IgG<sub>2</sub> і IgG<sub>4</sub> спрямовані здебільшого проти полісахаридних антигенів, то IgG<sub>1</sub> і IgG<sub>3</sub> розпізнають переважно білкові молекули, у тому числі антигени вірусів. Тому Kallio-Laine K. зі співавт. у спеціально спланованому дослідженні продемонстрували, що сироваткова концентрація IgG<sub>1</sub> була нижчою ( $p = 0,009$ ), а частота виявлення ізольованого дефіциту IgG<sub>1</sub> – більшою ( $p < 0,001$ ) у пацієнтів з рецидивним серозним менінгітом Молларе, спричиненим вірусом простого герпесу 2-го типу, у порівнянні з контрольною групою. Ризик нового епізоду менінгіту зростав зі зниженням концентрації IgG<sub>1</sub> (показник

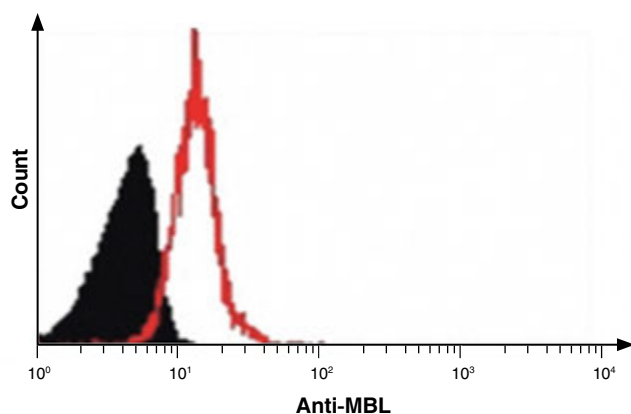


Рис. 8. Послаблення опсонізації зимозану поверхневих структур грибків при дефіциті манозозв'язувального лектину (за Dean M.M. зі співавт.)

інциденту 2,05). Експресія алелей HLA-DRB1\*01 і -B\*27 була асоційована з дефіцитом IgG<sub>1</sub> і високим ризиком нейроінфекції [58].

Розвиток алергічних, імунозапальних і автоімунних ускладнень зумовлений порушенням реалізації імунних реакцій з підтриманням толерантності до деяких ендогенних і екзогенних антигенів при дефіциті певних чинників імунітету, задіяних у реалізації механізмів імунної толерантності. Можна сказати, що в таких випадках відзначається реалізація шкідливої, несанкціонованої імунної реакції через нездатність контролювати імунну реакцію з пригнічення алергії та автоімунітету. Для розвитку імунозалежних ускладнень необхідна наявність імунної недостатності такої глибини, що зумовить порушення реакцій з підтримання толерантності, однак збереже здатність імунної системи реалізувати імуноопосередковане автопошкодження.

Так, при тяжких комбінованих імунodefіцитах автоімунні розлади майже не рееструють через драматичність інфекційних уражень і глибоку лімфопенію або навіть алімфоцитоз, пов'язані з нестачею автореактивних лімфоцитів, здатних опосередкувати автоімунітет. Натомість при малих імунних дисфункціях з неглибокою імунною недостатністю і значною мірою редукованому інфекційному синдрому формуються сприятливі умови для розвитку імунозалежних ускладнень, важкість яких у багатьох випадках перевищує важкість власне інфекційних уражень.

При імунodefіцитних хворобах відзначають різні механізми розвитку імунозалежних ускладнень. При одному й тому самому імунodefіциті і в одного й того самого пацієнта можуть реалізовуватися різні механізми формування алергії та автоімунітету, тоді як при різних імунodefіцитах виникають імунозалежні ускладнення зі спільним механізмом розвитку. При гуморальних імунodefіцитах формуються переважно автоімунні ускладнення з цитотоксичним та імунотоксичним механізмом розвитку, тоді як при клітинних – здебільшого, але не виключно, клітинні реакції автоімунітету. При фагоцитарних імунodefіцитах питома вага алергічних та автоімунних ускладнень менша, ніж при порушеннях адаптивного імунітету.

Так, atopічні реакції, зумовлені компенсаторною гіперпродукцією IgE, типові для первинних дефіцитів інших класів/субкласів імуноглобулінів. При дефіциті IgA та IgG<sub>4</sub> ризик розвитку atopічних реакцій підвищений також завдяки втраті блокувальної активності цих імуноглобулінів щодо IgE [107]. При дефіциті природних кілерів і природних кілерних Т-лімфоцитів схильність до atopії пояснюють зниженою продукцією  $\gamma$ -інтерферону (IFN- $\gamma$ ), який зазвичай пригнічує імунні реакції, опосередковані Т-хелперами 2-го типу [15].

Сироваткова хвороба з імунотоксичним механізмом розвитку у відповідь на препарати крові та їхні похідні при тотальному дефіциті IgA пов'язана з наявністю передіснуючих анти-IgA-антитіл в організмі таких пацієнтів. Ці імуноглобуліни виявляють принаймні в третині випадків тотального дефіциту IgA і не відзначають в пацієнтів з парціальною формою імунodefіциту [131].



Дефіцит природних кілерних Т-клітин зумовлює розвиток контактного алергічного дерматиту через нестачу протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 (IL-10), активними продуцентами якого є зазначені лімфоцити. Цей цитокін пригнічує клітинну імунну реакцію, опосередковану Т-хелперами 1-го типу, що лежить в основі контактної гіперчутливості [45]. Натомість при ідіопатичній CD4<sup>+</sup>-Т-клітинній лімфопенії частота контактного алергічного дерматиту знижена через послаблення реакцій сповільненої гіперчутливості в умовах дефіциту Т-хелперів 1-го типу. Однак іноді вагомішу роль при ідіопатичній Т-лімфоцитопенії має дефіцит регуляторних Т-лімфоцитів з фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, ніж дефіцит Т-хелперів 1-го типу, що може пояснити на перший погляд парадоксальні випадки розвитку контактного дерматиту при зазначеній імунній дисфункції [44].

При дефіциті IgE відзначають псевдоалергічні (псевдоатопічні) реакції, пов'язані з втратою стабілізуючого впливу з боку IgE на опасисті клітини, що зумовлює підвищену чутливість останніх до неспецифічних стимулів, у тому числі медикаментів, механічних подразників і біологічно активних речовин [59].

Розвиток автоімунних реакцій за цитотоксичним типом, у тому числі автоімунні цитопенії, при гіпоімунноглобулінемії, дефіциті тотального IgG та субкласів IgG, можна пояснити порушенням функціонування мережі антиідіотипових антитіл, які нейтралізують автоантитіла до моменту їх взаємодії зі специфічними автоантигенами та модулюють активність автореактивних В-лімфоцитів через вплив на їхні Fc-рецептори [66].

Натомість імунокомплексні реакції, зокрема системний червоний вовчак і гломерулонефрит, при зазначених імунних дисфункціях пояснюють порушенням процесів сольобілізації і ресольобілізації циркулюючих імунних комплексів, що послаблює кліренс останніх макрофагами печінки й селезінки [126].

При дефіциті мукозального імунітету механізм розвитку автоімунних ускладнень вбачають у масованому надходженні антигенів, у тому числі суперантигенів, через слизові оболонки внаслідок, зокрема, втрати нейтралізуючої активності IgA [107] і послаблення захисної ексудативної реакції при дефіциті IgE [59]. При дефіциті ініціальних білків системи комплементу імунокомплексні реакції зумовлені послабленим кліренсом імунних комплексів макрофагами, які розпізнають ці комплекси через рецептори до фрагментів зазначених білків комплементу [101]. Натомість при дефіциті термінальних компонентів системи комплементу відзначається більша питома вага автоімунних уражень з цитотоксичним і клітинним механізмом розвитку, у тому числі анкілозуювальний спондилоартрит і ревматоїдний артрит, оскільки за фрагментами цих протеїнів здійснюється вилучення депозитів комплементу, що формують мембраноатакувальні комплекси на мембранах клітин органів-мішеней [48].

Манозозв'язувальний лектин важливий у кліренсі циркулюючих суперантигенів та імунних комплексів, а також видаленні апоптотичних клітин і тканинного детриту, що визначає переважний розвиток системного червоного вовчака у пацієнтів з дефіцитом цієї молекули [112].

Імунорегуляторні порушення, пов'язані з недостатністю контактного механізму імунного відхилення та дефіцитом цитокінів IL-10 та IFN- $\gamma$ , пояснюють автоімунні ускладнення при дефіцитах природних кілерів і природних кілерних Т-клітин [49]. У разі ідіопатичної CD4<sup>+</sup>-Т-клітинної лімфопенії причину автоімунних уражень вбачають у дефіциті регуляторних Т-лімфоцитів, що в нормі підтримують анергію автореактивних імунокомпетентних клітин, які містяться в периферичних імунних органах [3].

Також алергічні та автоімунні ураження в імуноскомпрометованих пацієнтів можна пояснити аномальною персистенцією мікробних тригерів, що безпосередньо пов'язано з порушенням протиінфекційного імунітету. Так, інфекційно-залежна бронхіальна астма асоційована з частими епізодами вірусних респіраторних інфекцій, що призводить до гіперреактивності бронхіального дерева, а мультиформна еритема пов'язана з вірусом простого герпесу 1-го типу [100]. Розвиток DIHS/DRESS при дефіциті природних кілерів пояснюють втратою контролю над вірусами герпесу 6-го і 7-го типів у зоні резервації (слинні залози), а при гіпоімунноглобулінемії – сприятливими умовами для тривалої вірусемії [52].

Вірус Епштейна–Барр, який часто зазнає аномальної реактивації в імуноскомпрометованих пацієнтів, відомий як тригер низки автоімунних хвороб, у тому числі системного червоного вовчака, автоімунного тиреоїдиту й розсіяного склерозу [26]. Механізм розвитку автоімунітету в такому разі вбачають у вірус-індукованій поліклональній активації В-лімфоцитів із залученням автореактивних клонів.

Інфекція, спричинена *Campylobacter jejuni*, часто розвивається в пацієнтів з гуморальними імунодефіцитами, що визначає тісну асоціацію цих імунних дисфункцій з синдромом Гійєна–Барре і хронічною запальною демієлінізуювальною полінейропатією, тригером яких є зазначений бактеріальний агент у зв'язку з феноменом молекулярної мімікрії [126].

Персистенція бета-гемолітичних стрептококів групи А в ротоглотці, зумовлена сповільненим і/або незавершеним фагоцитозом, пояснює відому асоціацію дефіциту мієлопероксидази фагоцитів і хронічної ревматичної лихоманки. Натомість у розвитку хронічної інфекції, спричиненої *Streptococcus mutans*, у зв'язку з послабленням опсонізації вбачають зв'язок дефіциту манозозв'язувального протеїну і синдрому Бехчета у людей [88].

Список літератури – у редакції.  
Продовження – у № 3 2021