
1. Малі імунодефіцитні хвороби: визначення, класифікація, клінічні прояви, діагностика та лікування

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, що включає всі клінічні атрибути: етіологію, патогенез, епідеміологію, клінічні прояви, ускладнення, діагностику, диференційну діагностику, прогноз, лікування та профілактику. Під імунною недостатністю слід розуміти функціональну характеристику імунної системи при імунодефіцитній хворобі, подібно до того, як термін «дихальна недостатність» застосовується в пульмонології, а «недостатність кровообігу» — в кардіології.

За походженням імунодефіцитні хвороби можна розділити на фенотипові (вторинні), при яких немає причинних порушень у геномі, і генотипові (первинні), що 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 (набуті постнатально порушення, фенотипові — наприклад, вторинна імуносупресія внаслідок застосування цитостатику, або генетичні імунодефіцити — наприклад, унаслідок переносу мутації від донора до реципієнта при 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, напри-

клад, дефіцит IgA при синдромі Дауна або дефіцит IgG2 при серпоподібно-клітинній 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 тяжкого комбінованого імунодефіциту, або ж мати певні додаткові симптоми, наприклад мозочкову атаксію і телеангіектазії при синдромі Луї-Бар або геморагічні прояви, зумовлені тромбоцитопатією, при синдромі Віскотта — Олдрича [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 дефіцит Toll-like-рецептора 3-го типу, при якому розвивається виключно скроневий частковий некротично-геморагічний енцефаліт, викликаний вірусом простого герпесу 1-го типу, зі збереженням резистентності до інших мікроорганізмів [70]. Історично склалося, що під вибірковим імунодефіцитом раніше розуміли хвороби, при яких відзначається дефіцит тільки одного імунного чинника. Ми вважаємо раціональним для виключення плутанини із селективними імунодефіцитами до одного збудника позначати імунодефіцити, зумовлені нестачею одного імунного чинника, як ізольовані імунодефіцити.

Видатний радянський імунолог Ю. Вельтіщев у 1988 році 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 загрозливих життю. Тому вже в 1996 році Д. Стефані, Ю. Вельтіщев у відомій монографії, присвяченій імунодіагностиці, розділили поняття малих та компенсованих імунодефіцитів [1]. В англомовній літературі зазвичай використовується термін «мінорний імунодефіцит» (minor immunodeficiency). Так, J. Litzman зі співавт. у 1995 році застосували термін «мінорний імунодефіцит» для позначення дефіцитів субпопуляцій Т-лімфоцитів, IgA, IgM та компонентів комплементу

C3 і C4 у дослідженні, в якому вивчалася імунomodуюча активність левамізолу [75]. А. Ојуауо зі співавт. у 1997 році позначили терміном «мінорний імунodefіцит» дефіцити субкласів імунoglobулінів IgG2 та IgG4 та класу IgA, що зустрічалися щонайменше в половини випадків серед дітей із хронічним неінфекційним колітом [94]. F. Latcham зі співавт. у дослідженні 2003 року застосували термін «мінорний імунodefіцит» для позначення дефіцитів субкласів IgG2 та IgG4, IgA, молекули CD8 та природних кілерів у дітей, що страждали від полівалентної алергії на харчові продукти [68]. Роком пізніше L. Gomes, J.A. Dias також використали термін «мінорний імунodefіцит» для позначення аналогічних імунних розладів у дітей із харчовою алергією [43]. Проте D.A. van Kessel зі співавт. застосували термін «малий імунodefіцит» (mild immunodeficiency) для позначення клінічно маніфестних форм ізольованого дефіциту IgG1 у людей [126]. Відповідно до цього N. Samileh зі співавт. також використали термін «малий імунodefіцит» при діагностиці дефіциту молекул CD4, CD3, CD19 та дефіциту природних кілерів у пацієнтів із побічними реакціями після введення БЦЖ [113].

Розподіл на малі та великі імунodefіцити досить умовний. Відомі випадки легких форм класичних імунodefіцитних хвороб, при яких відзначається малосимптомний перебіг імунodefіциту, тоді як при малих імунних дисфункціях описані тяжкі, фульмінантні клінічні прояви, що призводили до смерті пацієнта. Хоча між малими і великими імунodefіцитами 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 перешкоджати їх активному виявленню і лікуванню. Згідно з класичними поглядами постулюється, що первинні імунodefіцити — рідкісні хвороби, що проявляються з народження або принаймні з раннього дитячого віку, супроводжуються тяжкими, потенційно летальними інфекціями та зумовлюють смерть пацієнта у разі відсутності адекватних терапевтичних втручань, здебільшого — пересадки кісткового мозку або генної терапії [108]. Однак малі імунodefіцити часто зустрічаються в популяції, причому такими хворобами наразі уражено щонайменше 20 % представників популяції, можуть мати асимптомний перебіг протягом певних періодів онтогенезу, дебютувати клінічно в будь-якому віці, навіть у пацієнтів похилого віку, характеризуються гетерогенністю проявів, варіабельністю клінічного перебігу і непередбачуваністю прогнозу [91]. Такі імунodefі-

цити у багатьох пацієнтів не викликають інфекційних проявів, а маніфестують лише у вигляді алергії, автоімунітету або синдрому пухлинного росту. Більшість пацієнтів із малими імунодефіцитами не потребують проведення потенційно небезпечних радикальних терапевтичних втручань і можуть бути принаймні частково компенсовані за рахунок імуномодулюючої або замісної імунотерапії, необхідність в якій здебільшого епізодична, а не позитивна [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 при зниженні вмісту одразу кількох компонентів імунітету, наприклад кількох субкласів IgG, здебільшого — IgG2/IgG4. Тому механістичний підхід не завжди є кращим вибором при пошуку критеріїв розрізнення різних форм імунодефіцитів. Найкраще, на наш погляд, використовувати функціональний підхід — за клінічною значущістю імунного розладу. Малими імунодефіцитами слід вважати насамперед ті імунодефіцитні хвороби, що в багатьох пацієнтів можуть мати асимптомний/малосимптомний перебіг. Зрідка і класичні імунодефіцити також не супроводжуються важкими клінічними проявами. Наприклад, хронічна гранулематозна хвороба, так само, як і синдром Чеддіака — Хігасі, може мати малосимптомний перебіг в 10 % випадків [125]. Тому ми пропонуємо використовувати критерій дворазового перевищення зазначеного рівня для коректного розрізнення малих і великих імунодефіцитів людини. Якщо імунодефіцит принаймні в 20 % випадків має асимптомний перебіг, вважаємо за доцільне оцінювати його 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 Ю. Вельтішев у 1988 році. Наразі така класифікація є застарілою і потребує значної переробки.

Малі імунodefіцити (за Вельтішевим Ю., 1988):

- транзиторна гіпоімуноглобулінемія немовлят;
- загальна варіабельна гіпогаммаглобулінемія (пізні форми);
- гіпер-IgM-, гіпер-IgD-синдроми, дисімуноглобулінемія;
- гіпогаммаглобулінемія з недостатністю гормону росту;
- селективний дефіцит субкласів IgG2–IgG4;
- 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;
 - недостатність функцій природних кілерів;
 - недостатність аденозиндезамінази (пізні форми);
 - дефіцит мієлопероксидази фагоцитів;
 - недостатність опсонізації мікробів;
 - 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 тяжких клінічних наслідків майже у всіх 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 як позначення імунodefіцитної хвороби. Також є неточним термін «недостатність опсонізації мікробів». Сьогодні такі розлади значною мірою уточнені, що призвело до виділення окремих, добре генетично охарактеризованих форм імунних дисфункцій, наприклад дефіциту маннозов'язуючого 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:

а) порушення з боку нейтрофілів:

- сімейна доброякісна нейтропенія;
- хронічний дитячий агранулоцитоз;
- циклічна нейтропенія;

б) 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 маннозозв'язуючого протеїну (лектину);
 - дефіцит серинової протеази 2-го типу, асоційованої з маннозозв'язуючим протеїном;
 - дефіцит тафтсину.

III. Дефіцит клітинної ланки адаптивного імунітету:

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

IV. Дефіцит гуморальної ланки адаптивного імунітету:

- транзиторна гіпоімунoglobulinemія немовлят;
- некласифікована гіпоімунoglobulinemія;
- дефіцит IgM;
- дефіцит субкласів IgG;
- дефіцит IgA;
- дефіцит секреторного IgA;
- дефіцит IgE;
- дефіцит IgD;
- дефіцит специфічних антитіл;
- інші дисімунoglobulinemії (поєднані і комбіновані дефіцити імунoglobulinів).

Етіологія

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

Хромосомні аберації є важливою причиною малих імунних дисфункцій у людей. Можуть відзначатися як кількісні, так і якісні порушення каріотипу. Відомі випадки різних моно- і трисомій, а також кільцеві форми хромосом у пацієнтів із малими імунними дисфункціями. Так, F. Celmeli 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 тяжких ланцюгів імунoglobulinів вважаються класичною причиною ізольованих дефіцитів класів/субкласів антитіл у людей.

Умовно можна виділити 2 клінічні ситуації: мала імунна дисфункція як прояв хромосомної хвороби з ширшим фенотипом, наприклад дефіцит IgA у пацієнтів із синдромами Тернера і Дауна, та мала імунна дисфункція як єдиний прояв хромосомної аберації. Останній варіант здебільшого формується у разі якісних порушень невеликих фрагментів хромосом, хоча відомі малі імунні дисфункції як єдиний прояв мозаїчних форм тяжких хромосомних аберацій із вираженими кількісними порушеннями каріотипу [116].

Мутації структурних генів, що кодують імунні чинники, є іншою причиною малих імунodefіцитних хвороб у людей. Так, мутація G90S гена CD8A є причиною розвитку ізольованого дефіциту молекули CD8, як показали de la O. Calle-Martin зі співавт. [21]. У такому разі відзначається менделівський патерн спадкування, здебільшого — автосомно-рецесивний і рідше — автосомно-домінантний. З огляду на генетичну гетерогенність синдромів, в одних сім'ях дана імунна дисфункція може передаватися рецесивно, тоді як в інших — домінантно. Так, при сімейній доброякісній нейтропенії описані як автосомно-рецесивні, так і автосомно-домінантні форми хвороби [14]. Здебільшого відзначаються місенс-мутації, пов'язані з замінами нуклеотидів. Можуть мати місце етнічні відмінності в природі мутацій, що призводять до розвитку спільного фенотипу. Так, дефіцит мі-

елопероксидази фагоцитів у країнах Західної Європи і США зумовлений здебільшого мутацією R569W [91], тоді як в Японії — мутацією R499C [93] гену мієлопероксидази.

У таких випадках здебільшого формуються переважно кількісні або комбіновані (кількісні й якісні) форми імунodefіциту і відзначається незначна спонтанна флуктуація рівня імунологічного показника. У разі домінантного спадкування в гомозигот, як правило, формується тотальний імунodefіцит, тоді як у гетерозигот — парціальний. При рецесивному патерні гомозиготи формують тотальний або парціальний імунodefіцит залежно від природи мутації, тоді як у гетерозигот зазвичай формується лише функціональний розлад, при якому відзначається формально нормальний рівень імунного чинника, однак знижений резерв адаптаційних можливостей. Зокрема, А. Chevailler зі співавт. доповіли про розвиток гострого лімфобластного лейкозу в пацієнта із сімейним парціальним дефіцитом IgA. У сестри також відзначався парціальний дефіцит IgA, однак у матері була нормальна концентрація IgA в сироватці крові, але аномально знижений синтез IgA плазматичними клітинами при стимуляції *in vitro* [17]. Відомі також випадки, коли малі імунodefіцитні хвороби відзначалися в складних гетерозигот — осіб, які мали різні мутації в материнській та батьківській алелі. Зокрема, про такі форми первинного дефіциту мієлопероксидази фагоцитів повідомили М. Romano зі співавт. [109].

Форми малих імунodefіцитів, зумовлені менделівськими мутаціями, найбільше схожі на класичні імунні дисфункції зі стійким глибоким дефіцитом імунного чинника, позитивним сімейним анамнезом і типовою клінічною картиною хвороби.

Таблиця 1.1. Поширеність малих імунodefіцитних хвороб серед людей

Імунodefіцитна хвороба	Частота
Дефіцит IgM	1 : 385 у Європі [50]
Дефіцит IgG1	1 : 26 у Європі [66]
Дефіцит IgG4	1 : 400 у Європі [38]
Дефіцит IgA	1 : 160–1 : 500 у Європі і США [107], 1 : 2000–1 : 4000 у Китаї [28]
Дефіцит IgE	1 : 30 у Європі [23]
Дефіцит IgD	1 : 12–1 : 14 у Європі [34]
Дефіцит маннозозв'язуючого протеїну	1 : 10–1 : 20 у Європі [129]
Дефіцит компонента комплементу C2	1 : 10 000 (гомозиготи), 1 : 50–1 : 100 у Європі (гетерозиготи) [101]
Дефіцит компонента комплементу C9	1 : 1000 в Японії [48]
Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів	1 : 2000–1 : 4000 у Європі і США [91], 1 : 10 000 в Японії [93]
Ідіопатична CD4+ Т-клітинна лімфопенія	1 : 400 у Європі [13]

Поліморфізми структурних генів і промотору є іншою причиною малих імунodefіцитів людини. У такому разі необхідне накопичення кількох несприятливих поліморфізмів у одного пацієнта для формування клінічно значущого імунного розладу, тоді як у здорових носіїв відзначаються поодинокі поліморфізми, яких недостатньо для клінічної маніфестації. У цьому контексті можна виділити принаймні дві різні ситуації: комбінація поліморфізмів тільки структурних генів, як це відзначається в деяких випадках дефіциту класів/субкласів імунoglobulinів, і комбінація поліморфізмів промотору та структурних генів у одного пацієнта, що відзначається при дефіциті маннозозв'язуючого білка. У такому разі часто формуються парціальні форми імунodefіциту зі значною флуктуацією рівня імунологічного показника, що може імітувати вторинний імунodefіцит. Так, A. Bottaro зі співавт. ідентифікували поліморфізми в регіонах IGHGP, G2, PG2, PG4 і SG4 структурних генів IgG4 у 39 пацієнтів із верифікованим ізольованим дефіцитом цього субкласу IgG за відсутності ознак мутацій генів і делецій хромосом [12].

Крім того, в основі малого імунodefіциту може лежати генетично детермінований імунорегуляторний розлад при інтактній структурі кодуючого білок гена. Класичний приклад — мутації, що зумовлюють порушення процесів переключення ізотипів антитіл під час імунної відповіді. Такі пацієнти принципово здатні продукувати неушкоджений протеїн у достатній кількості, оскільки мають нормальні структурні гени, однак не отримують належних активаційних сигналів для рекомбінативних процесів або транскрипції. Зокрема, V. Giambra зі співавт. у контрольованому дослідженні за участю 88 імуноскомпрометованих пацієнтів та 101 здорової особи встановили, що алель *1 гена-посилувача HS1.2 асоційована з дефіцитом IgA та IgM у людей [40]. У такому разі можуть формуватися як перманентні, так і транзиторні форми первинних імунodefіцитів, при яких дефіцит імунного чинника формується тільки протягом певних періодів онтогенезу і зазнає спонтанної або індукованої медикаментозно компенсації в інші роки життя. Нерідко відзначається широкий діапазон флуктуації рівня імунологічного показника, а подібність до вторинного імунodefіциту є найбільшою.

Можна виділити 3 характерні феномени імунodefіцитних хвороб, обумовлених імунорегуляторними розладами:

1. Формування різного фенотипу в різних пацієнтів з однієї і тією самою мутацією в певному гені (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 протягом онтогенезу (описані випадки як субкомпенсації загального варіабельного імунodefіциту до ізольованого дефіциту IgA [54], так і декомпенсації вибіркового дефіциту IgA до фенотипу загального варіабельного імунodefіциту з формуванням гіпоімуноглобуліемії [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 самого імунodefіциту. Так, R.C. Ferreira зі співавт. у контрольованому дослідженні за участю 430 уражених пацієнтів і 1090 здорових осіб показали тісну асоціацію rs6498142C > G CLEC16A ($p = 1,8 \cdot 10^{-7}$) та rs1990760G > A IFIH1 ($p = 7,3 \cdot 10^{-10}$) і розвитку автоімунних ускладнень, здебільшого — системного червоного вовчаку та цукрового діабету I типу, у пацієнтів із вибіркoвим дефіцитом IgA [29]. Слід урахувати, що деякі генетичні порушення парадоксально чинять захисний вплив щодо розвитку малих імунodefіцитів та пов'язаних із цим ускладнень. Так, T. Freiburger зі співавт. показали протективний ефект феномена відсутності аспарагінової кислоти в позиції 57 DQ бета-ланцюга щодо ізольованого дефіциту IgA [39]. Тоді ж E.G. De la Concha зі співавт. продемонстрували негативну (протективну) асоціацію алелі TNFa10 та ізольованого дефіциту IgA в людей [22].

Також слід урахувати, що малі імунodefіцитні хвороби асоційовані з певними локусами гістосумісності, що принаймні частково може пояснити подібні асоціації, виявлені щодо алергічних і автоімунних синдромів, які часто є складовими клінічного фенотипу імунodefіциту. Так, R.C. Ferreira зі співавт. у популяційному дослідженні за участю 772 пацієнтів із дефіцитом IgA та 1976 здорових осіб загальної популяції встановили асоціацію

цього імунodefіциту з HLA-DQB1*02 ($p = 7,69 \cdot 10(-57)$; OR = 2,80), HLA-B*0801-DRB1*0301-DQB1*02, -DRB1*0701-DQB1*02, DRB1*0102 ($p = 5,86 \cdot 10(-17)$; OR = 4,28) та DRB1*1501 ($p = 2,24 \cdot 10(-35)$; OR = 0,13) [30].

Епідеміологія

Малі імунodefіцитні хвороби є досить поширеними в людській популяції. Незважаючи на деякі виключення, можна визначити закономірність: чим менша імунна недостатність лежить в основі імунodefіциту, тим більшою є поширеність цієї імунної дисфункції серед людей, що пов'язано з обмеженням дії природного добору. Не виключено, що з цієї ж причини покращення якості життя сучасної людини та поліпшення надання медичної допомоги парадоксально сприяють накопиченню малих імунodefіцитних хвороб у людській популяції. Наприклад, ізольований дефіцит IgD згідно з сучасними даними не зумовлює розвиток інфекційного синдрому і зрідка є причиною деяких автоімунних та імунозапальних розладів у людей, включаючи автоімунний гепатит і системний червоний вовчак [74]. Поширеність цього імунodefіциту дуже висока — на рівні 6–8 % представників популяції [34]. Саме в безсимптомності перебігу вбачають причину обмеження дії природного добору і феномена накопичення цього імунodefіциту серед людей.

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

Ефект засновника реалізується в обмежених, закритих популяціях, де вперше з'явилася мутація, що лежить в основі імунodefіцитної хвороби. Цей ефект може сприяти накопиченню хвороби в певному регіоні через малу кількість схрещувань із 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 в Японії — щонайменше 1 випадок на 10 000 людей. До того ж у 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 практикуються близькоспоріднені шлюби. Так, загалом дефіцит мієлопероксидази фагоцитів в Італії зустрічається з частотою 1 випадок на 2000 мешканців, однак у провінціях Брешія [4] та Фріулі — Венеція-Джулія [18] частота хвороби досягає 1 випадку на 500 мешканців.

Ефект селективної переваги послаблює дію природного добору у зв'язку з, на перший погляд, парадоксальною появою певних сприятливих, корисних властивостей, пов'язаних з імунодефіцитом. Навіть X-зчеплена агаммаглобулінемія, тяжка форма первинного гуморального імунодефіциту, супроводжується природною резистентністю до вірусу Епштейна — Барр [26]. При малих імунних дисфункціях ефект селективної переваги виражений сильніше. Так, накопичення дефіциту компонента комплементу C2 серед японців пов'язано, окрім інших причин, із захистом від розвитку інфекційно-токсичного шоку під час менінгококкемії. Дефіцит маннозозв'язуючого білка зустрічається майже з тією ж частотою, що й дефіцит IgD, однак часто призводить до розвитку клінічних симптомів, нерідко — загрожуючих життю. Якщо малосимптомність є основною відомою причиною поширення ізольованого дефіциту IgD, то при дефіциті маннозозв'язуючого 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 X-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. L.A. Hanson зі співавт. встановили, що серед дітей від дефіциту субкласів IgG частіше страждають хлопчики (3 хлопчики/1 дівчинка), тоді як серед дорослих імунодефіцит частіше реєструється в жінок (1 чоловік/3 жінки) [47]. D.S. Ahmad 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 в частоті характерні не для всіх малих імунних дисфункцій. С. Feldman зі співавт. у спеціально спланованому дослідженні не виявили суттєвих відмінностей у частоті та клінічних проявах ізольованого дефіциту субкласів IgG серед представників білої і чорної раси [27]. Натомість вибірковий дефіцит IgA зустрічається з частотою 1 : 160–1 : 500 осіб у європеїдів 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 імунodefіцити не мають бути підставою для невиправданої самозаспокоєності клініцистів, оскільки до моменту компенсації імунна дисфункція може призвести до розвитку тяжких ускладнень, наприклад бронхіальної астми або ювенільного ревматоїдного артриту. Деякі малі імунodefіцити, наприклад ідіопатична CD4+ Т-клітинна лімфопенія, частіше зустрічаються серед дорослих, ніж серед дітей [3].

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

Спосіб життя, індивідуальний досвід взаємодії з мікроорганізмами та додаткові несприятливі чинники серйозно впливають на тяжкість перебігу малих імунodefіцитних 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 V. Pora зі співавт. [99]. Натомість при дефіциті мієлопероксидази відзначається парадоксально знижений ризик формування

раку легень унаслідок тютюнопаління, оскільки зазначений фермент бере участь в оксидації 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 їх частота і тяжкість визначаються вагомістю втраченого фактора в здійсненні захисної імунної відповіді проти мікроорганізмів, що атакують організм людини. Так, дефіцит маннозозв'язуючого білка призводить до послаблення розпізнавання маннозозвмісних патогенів, зниження інтенсивності запалення, недостатності реакцій комплемент-опосередкованої цитотоксичності, що обумовлює розвиток інфекційних уражень, насамперед бактеріальних інфекцій [112]. При дефіциті природних кілерів унеможливується реалізація реакцій спонтанної клітинно-опосередкованої 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 IgG2 і IgG4 спрямовані здебільшого до полісахаридних антигенів, то IgG1 і IgG3 розпізнають переважно білкові молекули, у тому числі антигени вірусів. Тому К. Kallio-Laine зі співавт. у спеціально спланованому дослідженні продемонстрували, що сироваткова концентрація IgG1 була нижчою ($p = 0,009$), а частота виявлення ізольованого дефіциту IgG1 — більшою ($p < 0,001$) у пацієнтів із рецидивним серозним менінгітом Молларе, викликаним вірусом простого герпесу 2-го типу, порівняно з контрольною групою. Ризик нового епізоду менінгіту зростав зі зниженням концентрації IgG1 (показник інциденту 2,05). Експресія алелей HLA-DRB1*01 і -B*27 була асоційована з дефіцитом IgG1 і високим ризиком нейроінфекції [58].

Розвиток алергічних, імунозапальних і автоімунних ускладнень зумовлений порушенням реалізації імунних реакцій із підтриманням толерантності до деяких ендогенних та 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 здійснити контролюючу імунну реакцію з пригнічення алергії та автоімунітету. Для розвитку імунозалежних ускладнень необхідна наявність імунної недостатності такої глибини, що зумовить порушення реакцій із підтримання толерантності, однак збереже здатність імунної системи реалізувати імуноопосередковане автопошкодження. Так, при тяжких комбінованих імунodefіцитах автоімунні розлади майже не рееструють через драматичність інфекційних уражень та глибоку лімфопенію або навіть алімфоцитоз, що пов'язані з нестачею автореактивних лімфоцитів, здатних опосередкувати автоімунітет. Натомість при малих імунних дисфункціях із неглибокою імунною недостатністю і значною мірою редукованому інфекційному синдромі формуються сприятливі умови для розвитку імунозалежних ускладнень, тяжкість яких у багатьох випадках перевищує тяжкість власне інфекційних уражень.

При імунodefіцитних хворобах відзначаються різні механізми розвитку імунозалежних ускладнень. При одному й тому самому імунodefіциті і в одного й того самого пацієнта можуть реалізовуватися відмінні 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 імуноконкомплексним механізмом розвитку, тоді як при клітинних імунodefіцитах розвиваються 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 імунoglobulinів. При дефіциті IgA та IgG4 ризик розвитку atopічних реакцій підвищений також завдяки втраті блокуючої активності цих імунoglobulinів щодо IgE [107]. При дефіциті природних кілерів і природних кілерних Т-лімфоцитів схильність до atopії пояснюють зниженою продукцією гамма-інтерферону, що зазвичай пригнічує імунні реакції, опосередковані Т-хелперами 2-го типу [15]. Сироваткова хвороба з імуноконкомплексним механізмом розвитку у відповідь на препарати крові

та їх похідні при тотальному дефіциті IgA пов'язана з передіснуючими анти-IgA-антитілами в організмі таких пацієнтів. Ці імунoglobуліни зустрічаються принаймні в третині випадків тотального дефіциту IgA і не відзначаються в пацієнтів із парціальною формою імунodefіциту [131]. Дефіцит природних кілерних Т-клітин зумовлює розвиток контактного алергічного дерматиту завдяки дефіциту протизапального цитокіну інтерлейкіну-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+ 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 із фенотипом CD4+CD25+, 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 відзначаються псевдоалергічні (псевдоатопічні) реакції, пов'язані з втратою стабілізуючого впливу з боку IgE на тучні клітини, що зумовлює підвищену чутливість останніх до неспецифічних стимулів, включаючи медикаменти, механічні подразники і біологічно активні речовини [59].

Розвиток автоімунних реакцій за цитотоксичним типом, включаючи автоімунні цитопенії, при гіпоімунoglobулінемії, дефіциті тотального IgG та субкласів IgG можна пояснити порушенням функціонування сітки антиідіотипових антитіл, що нейтралізують автоантитіла до моменту їх взаємодії зі специфічними автоантигенами та модулюють активність автореактивних В-лімфоцитів через вплив на їх Fc-рецептори [66]. Натомість імуноконплексні реакції, зокрема системний червоний вовчак та гломерулонефрит, при зазначених імунних дисфункціях пояснюють порушенням процесів сольобілізації та ресольобілізації циркулюючих імунних комплексів, що послаблює кліренс останніх макрофагами печінки та селезінки [126]. При дефіциті мукозального імунітету механізм розвитку автоімунних ускладнень вбачають в масованому надходженні антигенів, у тому числі суперантигенів, через слизові оболонки внаслідок, зокрема, втрати нейтралізуючої активності IgA [107] та послаблення захисної ексудативної реакції при дефіциті IgE [59]. При дефіциті ініціальних білків системи комплементу

імунокомплексні реакції зумовлені послабленим кліренсом імунних комплексів макрофагами, що розпізнають ці комплекси через рецептори до фрагментів зазначених білків комплементу [101]. Натомість при дефіциті термінальних компонентів системи комплементу відзначається більша питома вага автоімунних уражень із цитотоксичним і клітинним механізмом розвитку, включаючи анкілозуючий спондилоартрит і ревматоїдний артрит, оскільки за фрагментами цих протеїнів здійснюється вилучення депозитів комплементу, що формують мембранатакуючі комплекси на мембранах клітин органів-мішеней [48]. Маннозозв'язуючий лектин важливий у кліренсі циркулюючих суперантигенів та імунних комплексів, а також видаленні апоптотичних клітин і тканинного детриту, що визначає переважний розвиток системного червоного вовчак в пацієнтів із дефіцитом такої молекули [112]. Імунорегуляторні порушення, пов'язані з недостатністю контактного механізму імунного відхилення та дефіцитом цитокінів інтерлейкіну-10 та гамма-інтерферону, пояснюють автоімунні ускладнення при дефіцитах природних кілерів та природних кілерних Т-клітин [49]. У разі ідіопатичної CD4+ 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 та 7-го типів у зоні резервації (слинні залози), а при гіпоімуноглобулінемії — сприятливими умовами для тривалого збереження стану вірусемії [52]. Вірус Епштейна — Барр, що часто зазнає аномальної реактивації в імуноскомпрометованих пацієнтів, відомий як тригер ряду автоімунних хвороб, включаючи системний червоний вовчак, автоімунний тироїдит та розсіяний склероз [26]. Механізм розвитку автоімунітету в такому разі вбачають у вірус-індукованій поліклональній активації В-лімфоцитів із залученням автореактивних клонів. Інфекція, виклика-

на *Campylobacter jejuni*, часто розвивається в пацієнтів із гуморальними імунodefіцитами, що визначає тісну асоціацію цих імунних дисфункцій із синдромом Гійєна — Барре і хронічною запальною демієлінізуючою полінейропатією, тригером яких є зазначений бактеріальний агент у зв'язку з феноменом молекулярної мімікрії [126]. Персистенція бета-гемолітичних стрептококів групи А у ротоглотці зумовлена сповільненим і/або незавершеним фагоцитозом, пояснює відому асоціацію дефіциту мієлопероксидази фагоцитів і хронічної ревматичної лихоманки. Натомість у розвитку хронічної інфекції, викликаной *Str.mutans*, у зв'язку з послабленням опсонізації вбачають зв'язок дефіциту маннозозв'язуючого протеїну і синдрому Бехчета в людей [88].

Клінічні прояви

Передусім слід зазначити, що малі імунні дисфункції суттєво погіршують якість життя пацієнтів. G.H. Jørgensen зі співавт. у контрольованому дослідженні показали погіршення пов'язаної зі здоров'ям якості життя в пацієнтів з ізольованим дефіцитом IgA. Найбільш вагомими чинниками ризику низької якості життя були кількість курсів антибіотиків протягом року ($p < 0,001$), кількість ліків, що вживаються щоденно ($p < 0,01$), алергічний ринокон'юнктивіт ($p < 0,05$), хронічні м'язово-скелетні симптоми ($p < 0,05$) та тривога і/або безсоння ($p < 0,005$) [56].

Основу клінічного фенотипу імунodefіцитних хвороб становлять інфекційний, алергічний, імунозапальний, автоімунний та неопластичний синдроми, однак можуть розвиватися й деякі додаткові прояви зі складним патогенезом, включаючи психічні та кардіоваскулярні хвороби. Загалом можна виділити 3 основних синдроми: інфекційний, синдром порушення підтримання імунної толерантності (алергічні, імунозапальні, автоімунні розлади) та неопластичний, що відповідає сучасним уявленням про основні функції імунної системи в організмі людини: здійснення протиінфекційного захисту, підтримання імунної толерантності та знищення пухлинних клітин. Не є виключенням й малі імунodefіцитні хвороби. Якщо в одного пацієнта розвиваються всі характерні синдроми протягом онтогенезу, то можна говорити про повний клінічний фенотип імунodefіциту. При малих імунodefіцитних хворобах частіше, ніж при класичних імунodefіцитах, формується частковий клінічний фенотип, коли розви-

ваються тільки деякі з перерахованих синдромів, хоча відомі й випадки розгорнутої клінічної картини.

Необхідним є проведення великих епідеміологічних досліджень із залученням високоточних методів сучасної статистики для описання клінічного фенотипу різних малих імунodefіцитів і відокремлення його від випадків механістичних поєднань. У цьому напрямку вже зроблені перші вагомі кроки. У нещодавньому великому епідеміологічному дослідженні за участю 18 487 осіб, проведеному E. Magen зі співавт., показаний тісний зв'язок первинного дефіциту IgE з гіперреактивністю бронхіального дерева і бронхіальною астмою в дітей та бактеріальним середнім отитом, хронічним синуситом, автоімунними синдромами та неоплазіями в дітей і дорослих [84]. G.H. Jørgensen зі співавт. у контрольованому дослідженні за типом випадок — контроль продемонстрували, що пацієнти з дефіцитом IgA частіше за здорових осіб страждають від рецидивних інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів, причому в 25 % випадків відзначається більше 1 випадку пневмонії протягом 2 років, тоді як у загальній популяції така ситуація трапляється лише в 1,6 % випадків ($p < 0,001$). Алергічні та автоімунні прояви траплялися в 84,4 % випадків, а в контрольній групі — лише в 47,6 % випадків ($p < 0,001$) [55].

Оскільки тяжкість імунodefіциту тісно корелює лише з інфекційним синдромом, усі інші прояви імунodefіцитної хвороби ми рекомендуємо визначати як імунозалежні ускладнення, оскільки їх розвиток визначається дією додаткових чинників, а замісна імунотерапія не завжди сприяє їх компенсації. Можна виділити закономірність: чим глибшою є імунна недостатність, тим більша питома вага в структурі клінічних проявів імунodefіциту належить інфекційним проявам і менша — імунозалежним ускладненням. Так, при X-зчепленій агаммаглобулінемії алергічні й автоімунні ускладнення відмічаються не частіше ніж у 30 % випадків [26], при дефіциті IgA питома вага таких проявів може досягати 40–50 % [78], тоді як при дефіциті IgE — 50–70 % [84], а дефіцит IgD, як бачимо, маніфестує виключно у вигляді автоімунних розладів [74]. N. Riyaz зі співавт. описали розвиток у 27-річного пацієнта з тотальним дефіцитом IgE цукрового діабету 1-го типу, *pyoderma gangrenosum*, мікроспоричного коліту та ідіопатичного гіпереозинофільного синдрому без суттєвих проявів інфекційних уражень як на момент надходження до стаціонару, так і протягом анамнезу життя [106].

Причини асимптомного перебігу

Питома вага пацієнтів із безсимптомним/малосимптомним перебігом різниться при малих імунodefіцитних хворобах і здебільшого обернено пропорційна глибині імунної недостатності, що формується при дефіциті певного чинника імунітету. Зі свого боку, сформована імунна недостатність визначається функціональною активністю імунного фактора, його нормальним вмістом, значущістю в реалізації імунної відповіді, можливістю компенсації. Важливе значення для клінічної маніфестації малої імунodefіцитної хвороби має спосіб життя, індивідуальний досвід взаємодії з мікроорганізмами, вплив додаткових несприятливих чинників. Якщо говорити про вплив несприятливих чинників, то слід підходити диференційовано до оцінки кожного з них при різних імунodefіцитах. Так, показано, що куріння поглиблює первинний дефіцит субкласів IgG у людей [99]. Проте при дефіциті мієлопероксидази знижений ризик розвитку раку легень, асоційованого з курінням, оскільки зазначений фермент бере участь у модифікації канцерогенів тютюну. Глюкокортикостероїди здатні призводити до поглиблення гуморальних імунodefіцитів. Описано навіть летальні випадки в таких пацієнтів після призначення стероїдів [86]. Однак глюкокортикоїди можуть виявитися принаймні частково корисними при нейтропеніях, оскільки зумовлюють феномен нейтрофілозу. Слід урахувувати, що різні імунні чинники характеризуються відмінною функціональною активністю. Так, показано, що еозинофільна пероксидаза — щонайменше вдесятеро активніший мікробіцидний агент, ніж мієлопероксидаза нейтрофілів і моноцитів [89]. Тому втрата функціональної активності нерівнозначна при дефіцитах еозинофільної пероксидази і мієлопероксидази. Однак нормальна кількість чинників імунітету в організмі людини може вносити суттєві корективи в частоту клінічної маніфестації імунodefіциту. Так, вміст еозинофільної пероксидази суттєво обмежений малою кількістю еозинофілів (2–4 % клітин крові), тоді як мієлопероксидаза міститься в значно більшій кількості (нейтрофіли — 40–60 %, моноцити — 4–8 %), тому дефіцит мієлопероксидази має більшу клінічну значущість, ніж дефіцит еозинофільної пероксидази, навіть попри набагато вищу функціональну активність еозинофільного ферменту [91]. Крім того, чинники імунітету відрізняються за значущістю в імунній відповіді. Є такі компоненти, що виконують принципово важливі функції, втрата яких є катастрофічною для організму, тоді як інші мають другорядне, допоміжне

значення. Так, НАДФ-оксидаза фагоцитів є мажорною системою мікробіцидності, що забезпечує реалізацію феномена респіраторного вибуху, а мієлопероксидаза є мінорною, додатковою системою мікробіцидності, що виконує модулюючу функцію, забезпечуючи формування з перекису водню, який вивільняється під час кисневого вибуху, активних хлорвмісних оксидантів — гіпохлорит-аніону та гіпохлорної кислоти. Тому при дефіциті НАДФ-оксидази формується фенотип тяжкої хронічної гранулематозної хвороби з несприятливим прогнозом, тоді як при дефіциті мієлопероксидази відзначається велика кількість асимптомних/малосимптомних форм (до 50 % випадків) [85]. Реалізація компенсаторних механізмів може запобігати клінічній маніфестації малої імунної дисфункції. Так, компенсаторна гіпергаммаглобулінемія може компенсувати клінічні прояви дефіциту субкласів IgG [130]. Дефіцит секреторного IgA може бути до певної міри компенсований за рахунок посиленої секреції IgM [92]. Проте імуноглобулін іншого класу не може повноцінно замінити втрачений ізотип. Як показали E. Savilahti зі співавт., компенсаторне підвищення концентрації IgM у слині в пацієнтів із дефіцитом IgA забезпечує неповний протективний ефект при папіломавірусній інфекції [114]. Крім того, відомі випадки виснаження компенсаторного механізму, що призводить до появи і поглиблення клінічних проявів.

При дефіциті природних кілерних Т-клітин нерідко відзначається компенсаторне підвищення кількості природних кілерів і CD8⁺ цитотоксичних Т-лімфоцитів, що виконують деякі подібні функції з НКТ-клітинами [49]. Здебільшого компенсаторні механізми покликані зменшити кількість інфекційних проявів імунодефіциту. Однак, як бачимо, ризик алергічних і автоімунних ускладнень при цьому не знижується. Також слід урахувати, що аберантна компенсація сама по собі може бути причиною імунозалежних ускладнень у пацієнта з імунодефіцитом. Так, гіперпродукція IgE в осіб із гуморальними імунодефіцитами нерідко призводить до формування алергічних (атопічних) ускладнень, включаючи риніт, дерматит і астму [126]. Гіперімуноглобулінемічна пурпура [130] та IgA-нефропатія [69] неодноразово описані як ускладнення аберантної компенсації гуморальних імунодефіцитів у людей.

Таким чином, питома вага малосимптомних випадків відрізняється від різних імунодефіцитів і залежить від багатьох чинників. Так, показано, що при ізольованому дефіциті IgM безсимптомні випадки трапляються що-

найменше в 19 % [42], при дефіциті IgA — 20–30 % [107], при дефіциті мієлопероксидази — в 50 % випадків [91].

Також слід ураховувати, що малосимптомний перебіг хвороби протягом даного періоду онтогенезу не вказує на те, що і в подальшому буде відзначатися аналогічний сценарій розвитку подій. На нашу думку, уявлення про безсимптомність малих імунodefіцитних хвороб перебільшені через брак добре спланованих лонгітудинальних досліджень. S. Koskinen зі співавт. провели лонгітудинальне дослідження, при якому здійснювали спостереження протягом 20 років за 204 початково клінічно здоровими донорами крові з тотальним і парціальним дефіцитом IgA. Було показано, що в 80 % випадків із часом розвиваються клінічні прояви хвороби у вигляді інфекційних, алергічних і/або аутоімунних уражень, що погіршують якість життя або стають причиною інвалідності [63].

Інфекційний синдром

Інфекційний синдром — важливий, однак не єдиний і не облігатний клінічний прояв малих імунodefіцитних хвороб. Непоодинокими є випадки, коли імунodefіцитна хвороба маніфестує виключно у вигляді алергічних, аутоімунних або неопластичних проявів. Зазвичай рецидивні інфекції, викликані умовно-патогенними, опортуністичними або навіть сапрофітними збудниками, є першим проявом імунної дисфункції протягом онтогенезу, однак це не є обов'язковою ознакою. Тяжкість інфекційного синдрому, на відміну від інших проявів імунodefіциту, зазвичай корелює з глибиною імунної недостатності, хоча ця закономірність також не справджується в деяких пацієнтів. Так, при X-зчепленій агаммаглобулінемії переважають глибокі, інвазивні інфекції, такі як пневмонія, емпієма плеври, остеомієліт, менінгіт [26], тоді як при дефіциті IgA — середній отит, синусит, ентероколіт, уретрит, цистит, вульвовагініт [107], тобто здебільшого поверхневі, неінвазивні ураження. Однак зазначена закономірність аж ніяк не виключає можливість розвитку тяжких, загрозливих життю інфекцій і сепсису в деяких пацієнтів із малими імунними дисфункціями.

Існує зв'язок між природою імунodefіциту та спектром інфекцій, до яких відзначається підвищена сприйнятливість. При клітинних імунodefіцитах формуються переважно інфекції, викликані внутрішньоклітин-