УДК: 616.9-053.2:612.017.1

А.П. Волоха

Інфекційні захворювання у пацієнтів з первинними імунодефіцитами

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Важкі рецидивні і хронічні інфекції є основною клінічною ознакою майже всіх форм первинних імунодефіцитів. Хоча більшість інфекцій асоціюється з різними типами вроджених імунодефіцитів, описана селективна генетично детермінована схильність до специфічних збудників. Знання особливостей інфекційного синдрому при різних дефектах імунної системи дозволяє вчасно і правильно встановити діагноз вродженого імунодефіциту та розпочати адекватне лікування.

Ключові слова: *інфекції, імунітет, первинні імунодефіцити, діти.*

Підвищена схильність до інфекцій — одна з найважливіших клінічних характеристик первинних імунодефіцитів, вимагає негайного обстеження на підозрюваний імунодефіцит. Тяжкі рецидивні і персистуючі інфекції, атипові інфекції, спричинені опортуністичними збудниками, завжди насторожують щодо можливого імунодефіциту. Патологічні рецидивні інфекції слід диференціювати від частих інфекцій, що в нормі супроводжують розвиток дитини і характеризують етапи дозрівання імунної системи у дітей раннього віку [2,5,21]. У той час як рецидивні інфекції є поширеним явищем у дітей з нормальним імунітетом, важливо вчасно визначити пацієнта з підозрою на первинний імунодефіцит, провести відповідне обстеження і призначити необхідне лікування. Вибір імунологічного дослідження залежить від клінічного фенотипу, визначається характером і проявами інфекційного синдрому, а також іншими ознаками, що асоціюються з різними типами імунодефіциту.

Інфекції в імуноскомпрометованого пацієнта можуть бути спричинені маловірулентними збудниками, локалізуватись у нетиповому місці, перебігати в тяжких формах, з ускладненнями, відсутністю адекватної відповіді на лікування. Природа імунного дефекту визначає селективну чутливість до специфічних збудників. Загалом рецидивні піогенні інфекції типові для дефіцитів продукції антитіл. Опортуністичні інфекції вірусної, грибкової, паразитарної природи є ключовою ознакою дефектів клітинного імунітету (табл. 1) [22]. Нетипові прояви і локалізація бактеріальних інфекцій спостерігаються у хворих із дефектами системи комплементу та фагоцитозу. Більшість інфекцій асоціюється з різними типами імунодефіциту, що вимагає диференціальної діагностики варіантів імунодефіциту та виключення інших захворювань.

Останніми роками спектр первинних імунодефіцитів розширився за рахунок виявлення генетичних дефектів вродженого імунітету, які призводять до селективної схильності до мікобактеріальних інфекцій, герпетичного енцефаліту, інвазивних пневмококових захворювань (табл. 2). Проникнення в природу імунних механізмів, які відповідають за розпізнавання патогенів, активацію і розвиток запалення, є важливою передумовою розуміння характеру багатьох первинних імунодефіцитів і аутозапальних захворювань, розвитку нових терапевтичних стратегій.

Схильність до інфекцій, спричинених піогенними бактеріями

Піогенні бактерії (коки, ентеробактерії) характеризуються позаклітинним розмноженням в організмі, здатністю викликати гнійні інфекції. Основні захисні механізми імунітету проти піогенних бактерій — фагоцитоз, активація системи комплементу, активація запалення, продукція специфічних антитіл.

До введення пневмококової вакцини *Streptococcus pneumoniae* вважався найпоширенішим бактеріальним патогеном, який викликав велику кількість інфекцій у дитинстві, включаючи пневмонію, отит, менінгіт, остеомієліт і сепсис. Сприйнятливість до *S. pneumoniae* притаманна пацієнтам з різними формами первинних і вторинних імунодефіцитів. Полісахаридна капсула захищає цей мікроорганізм від фагоцитозу й обумовлює високу вірулентність. Ефективний фагоцитоз *S. pneumoniae* опосередкований продукцією опсонінів — антитіл субкласу IgG2 до антигенів полісахаридної капсули та компонентів комплементу. Селезінка відіграє ключову роль у кліренсі опсонізованих бактерій із циркуляції. Важливий захисний механізм вродженого імунітету проти пневмокока — активація запалення прозапальними цитокінами (IL-1, IL-6, TNF-α), які продукуються при розпізнаванні збудника імунними клітинами через toll-подібні рецептори (TLR) з подальшою активацією фактора транскрипції NF-κb і відповідних генів в ядрі клітини [16].

S. pneumoniae спричинює у хворих на імунодефіцити повторні пневмонії, хронічний синусит, рецидивний гній-

Таблиця 1

Інфекційні збудники, що асоціюються з імунними дефектами (E.R. Stiehm, 2004)

Імунний дефект	Бактерії	Грибки	Віруси	Паразити
Дефіцити продукції антитіл	*S. pneumoniae, H. influenzae, Mycoplasma*		Ентеровіруси	*Giardia lamblia*
Комбіновані імунодефіцити (Т-клітинні)	*M. tuberculosis, M. avium, Salmonella*	*Candida, Pneumocystis jiroveci, Cryptococcus neoformans*	*Cytomegalovirus, Varizella-zoster virus, Herpes simplex virus, Epstein–Barr virus*	*Toxoplasma gondii, Cryptosporidium parvum*
Дефекти фагоцитозу	*Staphylococci, Streptococci, Ps. aeruginosa, Serratia marcescens, E. coli*	*Candida, Aspergillus*		
Дефіцити комплементу	*S. pneumoniae, H. influenzae, Neisseria*			

Таблиця 2

Вроджена схильність до інфекцій, спричинених специфічними збудниками [15]

Збудник	Клінічні прояви	Ген	Функціональний дефект	Інші ознаки
Бактерії				
S.pneumoniae	Інвазивні інфекції	*IRAK-4, MyD88*	Порушена продукція прозапальних цитокінів	Схильність до стафілококових інфекцій
Neisseria	Інвазивні інфекції	*(C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9)*	Дефіцит МАК	
		PFC	Дефіцит пропердину	
Мікобактерії	Спадкова схильність до мікобактеріальних інфекцій	*IL12B, IL12RB1, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IKBKG*	Порушена продукція і відповідь клітин на IFNг	Схильність до сальмонельозних інфекцій
Віруси				
Herpes simplex	Герпетичний енцефаліт	*UNC93B1, TLR3*	Порушена продукція IFN I типу	
Epstein-Barr вірус	Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром	*SH2D1A, X1AP*		Фулмінантний мононуклеоз, лімфопроліферативні захворювання, дисгаммаглобулінемія
Папіломавірус	Синдром WHIM	*CXCR4*		Зниження Т-лімфоцитів, нейтропенія
	Бородавчаста епідермодисплазія	*EVER1, EVER2*		
Грибки				
Candida	Хронічний шкірно-слизовий кандидоз	*IL17RA, IL17F, STAT3, TYK2*		
	АПС I типу (APECED)	*AIRE*		Хронічний кандидоз Гіпопаратиреоз, Хвороба Аддісона

ний отит, сепсис, менінгіт, інколи флегмону й артрит. Найчутливіші до пневмокока пацієнти з тяжкими формами *гіпогаммаглобулінемій і парціальними дефіцитами антитілоутворення*, що характеризуються порушенням продукції антитіл до полісахаридних антигенів: селективний дефіцит субкласу IgG2 і дефіцит специфічних антитіл із нормальною кількістю імуноглобулінів [19].

Інфекції, спричинені *S. pneumoniae*, типові також для *дефектів системи комплементу*, які характеризуються порушенням продукції опсонінів, необхідних для ефективного фагоцитозу бактерій. У пацієнтів з дефіцитом ранніх компонентів класичного (C1, C2, C4) та альтернативного шляхів системи комплементу (C3, фактор D, пропердин) відзначається схильність до інвазивних бактеріальних інфекцій, зумовлених капсульними мікроорганізмами *S. pneumoniae* та *H. Influenza* тип b [10]. Генералізовані пневмококові інфекції є характерним клінічним проявом вродженої *аспленії*, а також виникають після спленектомії.

Надзвичайну чутливість до піогенних бактерій, насамперед, *S. pneumoniae*, описано нещодавно у пацієнтів із дефектами вродженого імунітету — *дефіцитом IRAK-4/MyD88 та NF-κB-опосередкованого імунітету (NEMO та IKBA)*, у яких суттєво порушена імунна відповідь до цього збудника [12,15]. Дефіцити IRAK-4 (interleu-

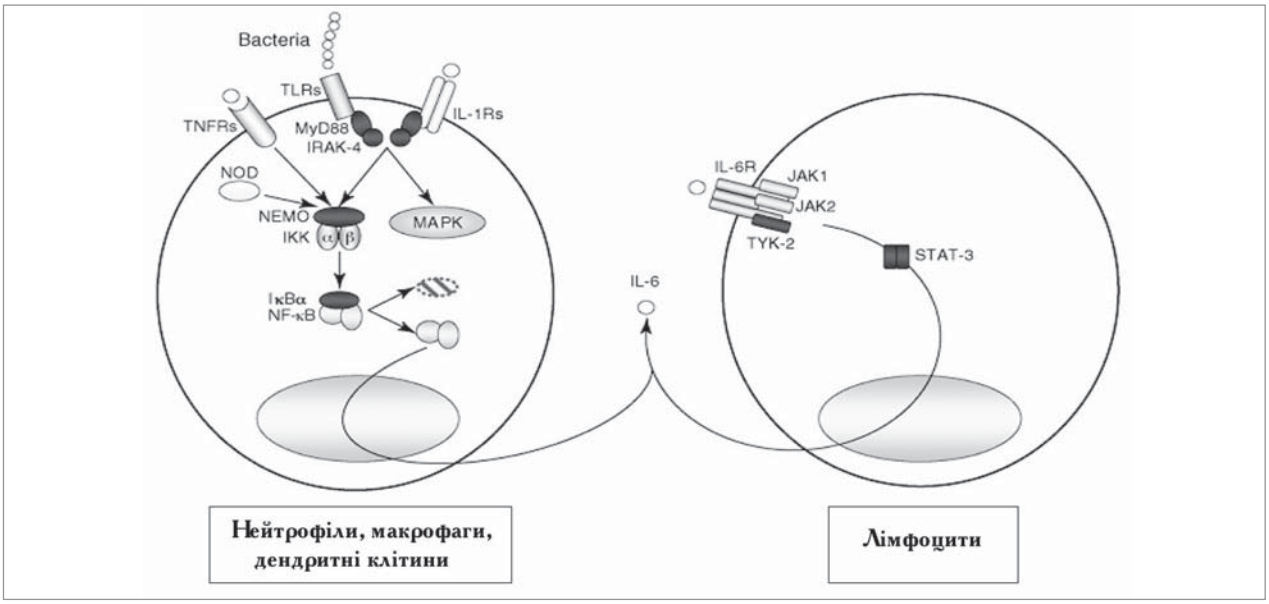

Рис.1. Передача сигналу з toll-подібних рецепторів через IRAK-4/MyD88 і активація NF-κB-опосередкованої імунної відповіді [14]

kin-1 receptor associated kinase 4) та MyD88 належать до групи імунодефіцитів, пов'язаних із дефектом внутрішньоклітинного сигнального каскаду від рецепторів TLR. Кіназа IRAK-4 активує шлях передачі сигналу від усіх відомих на сьогодні рецепторів TLR (окрім TLR-3) та IL-1R, який отримує через адапторний білок MyD88 (рис. 1). При аутосомно-рецесивних дефіцитах IRAK-4 та MyD88 відзначається порушення передачі сигналу з toll-подібних рецепторів через систему цитоплазматичних кіназ до фактора транскрипції NF-κB, який активує гени прозапальних цитокінів у ядрі клітин. У пацієнтів з дефіцитом IRAK-4 та MyD88 спостерігаються інвазивні бактеріальні інфекції, спричинені *S. pneumoniae* та *S. aureus*, рідше — грамнегативними бактеріями. Тяжкі пневмококові та стафілококові інфекції (менінгіт, сепсис) розпочинаються в неонатальному періоді, характерні для дітей перших років життя. Близько 40% смертності описано у перші 8 років життя, з віком інфекції пребігають легше, у пацієнтів старше 14 років інвазивних бактеріальних інфекцій не спостерігають. Лихоманка та інші ознаки системної запальної відповіді у частини хворих виражені недостатньо або відсутні [14,17].

Ангідротична ектодермальна дисплазія з імунодефіцитом (AED-ID) є наслідком мутацій NEMO (X-зчеплений варіант) та IKBA (аутосомно-домінантна форма). Молекула NEMO — ключовий регулятор фактора транскрипції NF-κB, який відповідає за передачу сигналу до ядра клітини й активацію генів прозапальних цитокінів TNF, IL-1, IL-6 та IL-8 [14,15]. Спектр клінічних проявів у пацієнтів з AED-ID досить широкий, включає дефекти структур ектодермального походження у вигляді гіпотрихозу, гіпогідрозу, аномалій нігтів, порушення прорізування зубів, конічної форми зубів. У пацієнтів відзначено схильність до тяжких бактеріальних інфекцій дихальної системи і травного тракту, шкіри, м'яких тканин і кісткової системи, менінгіту та септицемії з першого року життя. Часто трапляються піогенні бактеріальні інфекції, зумовлені як грампозитивними, так і грамнегативними збудниками. Найчастіші патогени — *S. pneumonia* та *S. aureus*. Характерні інфекції, спричинені нетуберкульозними мікобактеріями *Mycobacterium kansasi, Mycobacterium avium, Mycobacterium bovis*. Нерідко на тлі AED-ID спостерігаються вірусні інфекції [16].

Staphylococcus aureus залишається основною проблемою при дефектах фагоцитарної ланки імунної системи. Відомо, що екзотоксин збудника стафілокіназа нейтралізує мікробіцидну дію α-дефензинів нейтрофілів. Високу схильність до стафілококових інфекцій виявляють у пацієнтів із нейтропеніями та функціональними дефектами фагоцитозу (дефекти адгезії та внутрішньоклітинного знешкодження бактерій). Рецидивні абсцеси шкіри та м'яких тканин стафілококової етіології типові для хронічної гранульоматозної хвороби. Абсцеси печінки є ключовою ознакою цього імунодефіциту [20,22].

Часті стафілококові інфекції спостерігаються також у пацієнтів з агаммаглобулінемією, що свідчить про важливу роль специфічних антитіл у захисті від стафілокока. Антитіла нейтралізують токсини стафілокока і запобігають деструкції ними тканин організму, а також виконують роль опсонінів, потрібних для ефективного фагоцитозу штамів *S. aureus*, що містять полісахаридну капсулу [8,19].

Стафілококовий сепсис описано у багатьох пацієнтів із синдромом IPEX (X-зчеплений синдром імунної дизрегуляції, поліендокринопатії та ентеропатії — Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy X-linked syndrome), що виникає внаслідок мутацій гена FOXP3. Надмірна сприйнятливість *S. aureus* спостерігається у пацієнтів із гіпер-IgE-синдромом. Обидва імунодефіцити характеризуються генетичними дефектами регуляторних Т-клітин, які зумовлюють суттєві порушення захисних протистафілококових механізмів [2,22].

***Neisseria meningitidis*.** Незвична висока схильність до менінгококових інфекцій — головна ознака інфекційного синдрому у пацієнтів із дефектами термінальних компонентів системи комплементу, що утворюють мембраноатакуючий комплекс (C5-C9) [10]. Надмірна селективна чутливість лише до цього збудника відтворює ключову роль комплементопосередкованого мікробного лізису у захисті від *N. meningitides*. У пацієнтів із дефіцитом цих компонентів C5-C9 більше ніж у 1000 разів зростає ризик виникнення менінгококових інфекцій. Понад 50 % цих хворих страждають на рецидивні інфекції, спричинені *N. meningitides*. Описано повторні випадки менінгококцемії та/або менінгіту. Велика кількість тяжких менінгококових інфекцій виявлена також у пацієнтів із дефіцитом пропердину та інших регуляторних білків альтернативного шляху активації системи комплементу: факторів D, H та I [22]. Хворим із дефіцитом ключової молекули системи

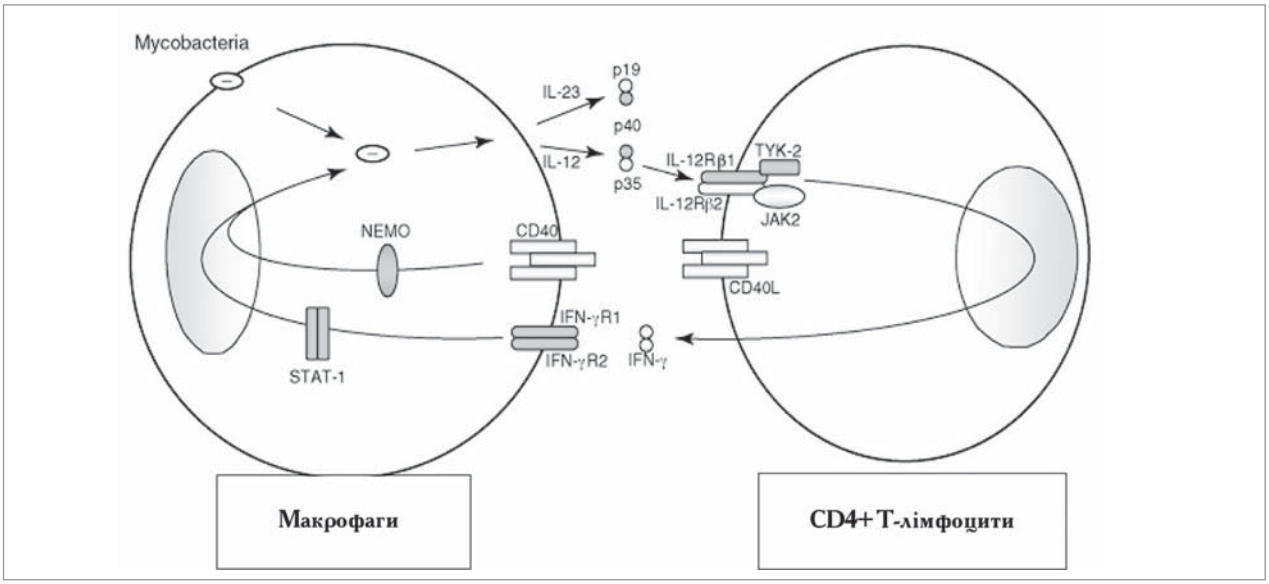

Рис.2. Взаємодія макрофагів і CD4+Т-лімфоцитів (Th1) в імунній відповіді на мікобактерії [14]

Таблиця 3

Первинні імунодефіцити зі схильністю до грибкових інфекцій

Candida	*Aspergillus fumigatus*	*Cryptococcus neoformans*
APECED Хронічний шкірно-слизовий кандидоз Тяжкий комбінований імунодефіцит Дефіцит молекул MHC II класу Ідіопатична CD4 лімфоцитопенія Ангідротична ектодермальна дисплазія Гіпер-IgE-синдром Синдром Віскотта — Олдріча	Хронічна гранульоматозна хвороба Гіпер-IgE-синдром Тяжкий комбінований імунодефіцит Дефіцит адгезії лейкоцитів Ідіопатична CD4 лімфоцитопенія	Ідіопатична CD4 лімфоцитопенія Гіпер-IgE-синдром

комплементу C3 також притаманні часті інфекції, спричинені *N. meningitides*.

Схильність до інфекцій, спричинених мікобактеріями

Висока сприйнятливість до мікобактерій властива невеликій кількості вроджених імунодефіцитів. Вони супроводжуються інфекціями, спричиненими різними мікобактеріями, навіть маловірулентними штамами мікобактерій, такими як *M. bovis*, штам BCG та нетуберкульозні мікобактерії. Клінічні прояви мікобактеріальних інфекцій варіюють від легких обмежених уражень шкіри або інших органів до тяжких дисемінованих форм інфекцій [1].

Захисний імунітет до мікобактерій опосередкований CD4+ Т-лімфоцитами (Th1) та макрофагами. Ефективне внутрішньоклітинне знешкодження збудників відбувається в макрофагах завдяки активації цих клітин IFN-γ. Інфіковані мікобактеріями макрофаги виділяють IL-12/IL-23, який через відповідні рецептори стимулює продукцію CD4+ Т-лімфоцитами (Th1) IFN-γ (рис. 2) [14]. Інтерферон гамма взаємодіє з рецепторами на макрофагах і активує їх мікробіцидну функцію.

Спадкова (генетична) схильність до мікобактеріальних інфекцій (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease — MSMD) характеризується селективною сприйнятливістю до маловірулентних мікобактерій (нетуберкульозні мікобактерії та *M. bovis*, штам BCG) і обумовлена дефектом шляху передачі сигналу IL-12/IL-23 — IFN-γ. Найчастіша мікобактеріальна інфекція у пацієнтів з MSMD — дисемінована BCG-інфекція. В країнах, де не проводять щеплення BCG, переважають інфекції, спричинені маловірулентними мікобактеріями навколишнього середовища. Зафіксовано поодинокі повідомлення про інфекції, спричинені *M. tuberculosis*. На сьогодні описані дефекти 10 генів і 16 клінічних фенотипів MSMD [11,15]. Найчастіше визначаються дефекти рецепторів IFN-γ (IFNGR1, IFNGR2), які спричиняють порушення відповіді макрофагів на IFN-γ. Аутосомно-рецесивна форма дефіциту IFNGR1 — найтяжчий варіант MSMD, з високим рівнем летальності від мікобактеріальних інфекцій у ранньому дитячому віці, тоді як аутосомно-домінантний варіант дефіциту IFNGR1 маніфестує пізніше, нерідко у дорослих осіб. Мутації гена STAT1 проявляються клінічними фенотипами з різним ступенем тяжкості мікобактеріальних інфекцій. Клінічні прояви MSMD пацієнтів з дефектами IL12B та його рецептора IL12Rβ1 відрізняються від інших форм імунодефіциту схильністю не тільки до мікобактеріальних, але й до сальмонельозних інфекцій. У цих хворих суттєво порушена продукція IFN-γ. Дефект субодиниці рецептора IL-12 та IL-23 (IL-12Rβ1) — найчастіша форма MSMD [14,15].

Надзвичайно вразливі до мікобактеріальних інфекцій також пацієнти з вродженими дефектами функції фагоцитів (хронічна гранульоматозна хвороба) та тяжкими комбінованими імунодефіцитами (ТКІД) [2]. У пацієнтів із хронічною гранульоматозною хворобою виділено *M. bovis*, штам BCG і *M. tuberculosis*. Дисеміновану BCG-інфекцію описано у третини пацієнтів із тяжким комбінованим імунодефіцитом. Нетуберкульозні мікобактерії, зокрема *Mycobacterium avium*, переважають у хворих на ідіопатичну CD4 лімфоцитопенію та ангідротичну ектодермальну дисплазію з імунодефіцитом. При AED-ID відсутня здатність продукувати IL-12, TNF та IFN-γ внаслідок NF-kB-опосередкованого імунітету, що суттєво знижує захист організму від мікобактерій [17]. При ідіопатичній CD4 лімфоцитопенії знижена кількість CD4+ Т-лімфоцитів, що призводить до недостатньої продукції ними IFN-γ і порушує активацію макрофагів і їхню здатність знищувати мікобактерії [6].

Схильність до грибкових інфекцій

Серед грибкових інфекцій у дітей із первинними імунодефіцитами найчастіше діагностують *Candida* та *Pneumocystis jiroveci*, які колонізують організм уже в перші місяці життя. Експозиція іншими грибковими збудниками *Aspergillus fumigatus* та *Cryptococcus neoformans* спорадична і відбувається пізніше. У захисті організму від пневмоцистної та інших грибкових інфекцій головну роль відіграють CD4+ Т-лімфоцити, що підтверджено також численними спостереженнями за пацієнтами з ВІЛ-інфекцією. Високу сприйнятливість до кандидозу та *P. jiroveci* відзначено у пацієнтів із ТКІД, дефіцитом молекул головного комплексу гістосумісності MHC II класу («синдром голих лімфоцитів»), ідіопатичною CD4 лімфоцитопенією (табл. 3) [6]. Пневмоцистна пневмонія та кандидозна інфекція в цих випадках характеризуються раннім початком, тяжким перебігом, високим показником летальності. Взаємодія молекул CD40 та CD40L — також надзвичайно важливий елемент захисних механізмів проти грибкових інфекцій. Порушення цих механізмів у пацієнтів з гіпер-IgM синдромом (дефіцит CD40L та CD40) проявляється підвищеною схильністю до опортуністичних інфекцій, спричинених *Candida* та *Pneumocystis jiroveci*, які розвиваються рано, на першому році життя.

Хронічні рецидивні інфекції шкіри та слизових оболонок, викликані *Candida albicans*, — типові прояви хронічного шкірно-слизового кандидозу. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз — генетично гетерогенна група первинних імунодефіцитів, спричинених мутаціями різних генів. Він є основним клінічним проявом інфекційного синдрому у хворих на *аутоімунну поліендокринопатію з кандидозом та ектодермальною дистрофією* (APECED, аутоімунна поліендокринопатія 1 типу), яка викликана дефектом гена *AIRE* і супроводжується продукцією аутоантитіл до IL-17A, IL17F та IL-22. Важливими компонентами імунопатології хронічного шкірно-слизового кандидозу на сьогодні вважають дефекти імунітету, опосередкованого IL-17 та IL-22, оскільки ці інтерлейкіни відіграють важливу роль у протигрибковому захисті. Клінічний фенотип з кандидозними інфекціями шкіри та слизових оболонок відзначається також у пацієнтів з аутосомно-домінантним варіантом гіпер-IgE-синдрому. Цей імунодефіцит є наслідком гетерозиготних мутацій гена *STAT-3*, які спричиняють порушення

проліферації Т-хелперів 17 (Th17), що продукують IL-17A та IL-22. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз може бути спричинений аутосомно-домінантним дефіцитом IL-17F, аутосомно-рецесивним дефіцитом рецептора IL-17RA, дефектами генів CARD9 та білка дектин-1 [2,3].

Пацієнтам із хронічною гранульоматозною хворобою властива схильність до інфекцій, спричинених *Aspergillus fumigatus*, який зумовлює розвиток тяжкої пневмонії, що є однією з основних причин смерті хворих [20].

Схильність до вірусних інфекцій

Надзвичайно чутливі до вірусних інфекцій, нерідко з летальним наслідком, пацієнти з порушеннями кількості і функції CD4+ Т-лімфоцитів та їхньої взаємодії з молекулою MHC II класу. Для ТКІД характерні вірусні інфекції, переважно зумовлені вірусами герпетичної групи (*Cytomegalovirus, Varizella-zoster virus, Herpes simplex virus, Epstein-Barr virus*), а також респіраторно-синцитіальним вірусом, аденовірусами та ентеровірусами. Тяжкі вірусні інфекції клінічно подібні в усіх хворих із ТКІД незалежно від наявності чи відсутності NK-клітин, асоціюються з розвитком бронхолегеневих захворювань, менінгоенцефаліту, діареї, гепатиту. Високу схильність до вірусних інфекцій описано також у пацієнтів із дефіцитом молекул MHC II класу та ідіопатичною CD4 лімфоцитопенією [2,6].

Пацієнти з агаммаглобулінемією надмірно сприйнятливі до ентеровірусів у тяжких формах, нерідко з хронічним перебігом. Найтяжчим ускладненням імунодефіциту є хронічний ентеровірусний менінгоенцефаліт, переважно з летальним наслідком. Ентеровірусний менінгоенцефаліт описано також у пацієнтів з Х-зчепленим варіантом гіперIgM-синдрому. Агаммаглобулінемія характеризується підвищеним ризиком виникнення вакцинасоційованого паралітичного поліомієліту після імунізації живою оральною поліомієлітною вакциною [19,23].

У пацієнтів з ангідротичною ектодермальною дисплазією з імунодефіцитом також відзначено високу захворюваність на вірусні інфекції, спричинені CMV, HSV, папіломавірусами, унаслідок порушення продукції IFN-α, IFN-β та IFN-λ [14,15].

Селективну чутливість до папіломавірусів виявлено у хворих із бородавчастою епідермодисплазією та WHIM-синдромом [7,18,24]. *Синдром WHIM* (Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis) — рідкісний первинний імунодефіцит, що характеризується наявністю бородавок, гіпогаммаглобулінемії, інфекцій та мієлокахексії. Синдром WHIM розвивається внаслідок мутації гена, що кодує хемокіновий рецептор CXCR4. Клінічні прояви WHIM-синдрому маніфестують у ранньому дитячому віці з рецидивних респіраторних бактеріальних інфекцій. Для WHIM-синдрому характерні пневмонії, отити, тонзиліт, синусити, періодонтити, абсцеси, флегмони. Бородавки, індуковані папіломавірусом, виникають у підлітковому віці, хоча інколи можуть з'явитися навіть у ранньому дитячому віці. Бородавки відсутні в частини хворих із WHIM-синдромом, що свідчить про гетерогенність його фенотипу. У більшості пацієнтів бородавки виявляються у великій кількості, переважно на руках. Можливе виникнення бородавок на статевих органах із розвитком кондилом і малігнізацією.

Бородавчаста (веруциформна) епідермодисплазія — аутосомно-рецесивний дефіцит протеїнів EVER1 та EVER2, що регулюють імунну відповідь проти папіломавірусів у кератиноцитах. Захворювання маніфестує в дитинстві появою плоских бородавок на відкритій поверхні шкіри (тильна поверхня кистей і стоп, лоб), надалі ураження прогресують на кінцівки, шию, тулуб. Плоскі бородавки нерідко зливаються і формують великі бородавчасті вогнища, рефрактерні до лікування.

Надзвичайно сприйнятливі до EBV пацієнти з *Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом* (синдром Дункана). Дефекти генів SH2D1A та X1AP призводять до порушення цитотоксичної функції NK-клітин та CD8+ Т-лімфоцитів і аномальної імунної відповіді на інфіковані вірусом В-лімфоцити. Описано три найхарактерніші клінічні фенотипи Х-зчепленого лімфопроліферативного синдрому: тяжкий, переважно фатальний інфекційний мононуклеоз, злоякісні лімфопроліферативні стани (лімфоми В-клітинного походження, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз) і дисгаммаглобулінемія [7].

Селективна схильність до *герпетичного енцефаліту* виявлена нещодавно у пацієнтів з мутаціями TLR3 та його адапторного білка UNC93B1. Аутосомно-домінантний дефіцит TLR3 та аутосомно-рецесивний дефіцит UNC93B1 характеризуються зниженням продукції IFN-α/β в центральній нервовій системі. Імунна основа герпетичного енцефаліту розширилась за рахунок виявлення мутацій двох адапторних білків: TRIF та TBK1. Мутації TLR3, UNC93B1, TRIF та TBK1 призводять до розвитку герпетичного енцефаліту у дітей віком від 3 місяців до 6 років при первинній герпетичній інфекції. У частини хворих герпетичний енцефаліт носить рецидивний характер. Однак дефекти чотирьох молекул відповідальні за розвиток 10% випадків герпетичного енцефаліту. Отже, природа багатьох випадків захворювання на сьогодні залишається не вивченою [14,15,17].

Схильність до паразитарних інфекцій

У пацієнтів із первинними імунодефіцитами найчастіше виникають інфекції, зумовлені інтестинальними найпростішими *Giardia lamblia* та *Cryptosporidium parvum*. Ці збудники є причиною хронічних діарей із розвитком синдрому мальабсорбції. Висока сприйнятливість до *Giardia lamblia* асоціюється з дефіцитами продукції антитіл — тяжкими гіпогаммаглобулінеміями, селективним дефіцитом IgA. Відсутність продукції IgA призводить до порушення захисту слизових оболонок і розвитку хронічної діареї лямбліозної етіології [19,22]. У пацієнтів з гіперIgM синдромом (дефіцит CD40 та CD40L) відзначається висока чутливість до *C. parvum* внаслідок ураження клітинної ланки імунної системи. Хронічна криптоспоридіозна інфекція спричинює у них розвиток склерозуючого холангіту і, як наслідок, біліарного цирозу печінки. Подібні клінічні прояви описано також у хворих із дефіцитом молекул MHC II класу [6].

Висновки

Знання особливостей інфекційного синдрому, виявлення певних мікроорганізмів нерідко є ключовим моментом у діагностиці первинних імунодефіцитів. Таким чином, клінічний фенотип може допомогти в діагностиці імунологічного дефекту та виявленні молекулярного генотипу захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волоха А. П. Спадкова схильність до мікобактеріальних інфекцій при вроджених порушеннях функції макрофагів / А. П. Волоха // Імунол. та алергол. — 2006. — № 2. — С. 12—16.
2. Дитяча імунологія: підр. / Л. І. Чернишова, А. П. Волоха, Л. В. Костюченко [та ін.]; за ред. проф. Л. І. Чернишової, А. П. Волохи. — К. : ВСВ «Медицина», 2013. — 720 с.

3. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз як первинний імунодефіцит у дітей / Чернишова Л. І., Бондаренко А. В., Волоха А. П. [та ін.] // Здоровье ребенка. — 2013. — № 2 (45) — С. 112—121.
4. Arkwright P. D. Recently identified factors predisposing children to infectious diseases / P. D. Arkwright, M. Abinun // Curr Opin Infect Dis. — 2008. — Vol. 21 (3). — P. 217—22.
5. Bacterial respiratory pathogens in children with inherited immune and airway disorders: nasopharyngeal carriage and disease risk / Verhagen L. M., Luesink M, Warris A. [et al.] // Pediatr Infect. Dis. J. — 2013. — Vol. 32 (4). — P. 399—404.
6. Carneiro-Sampaio M. Immunity to Microbes: Lessons from Primary Immunodeficiencies / M. Carneiro-Sampaio, A. Coutinho // Infection and Immunity, 2007. — Vol. 75 (4). — P. 1545—1555.
7. Dropulic L. K. Severe viral infections and primary immunodeficiencies / L. K. Dropulic, J. I. Cohen // Clinical Infectious Diseases. — 2011. — Vol. 53 (9). — P. 897—909.
8. Feigin R. D. Textbook of Pediatric Infectious Diseases / R. D. Feigin, J. D. Cherry, G. J. Demmler. — 5th ed. — Philadelphia, Pa: WB Saunders, 2004. — P. 20—62, 78—100, 967—1054, 2874—941.
9. Figueroa J. E. Infectious diseases associated with complement deficiencies / J. E. Figueroa, P. Densen // Clinical Microbiology Reviews. — 1991. —Vol. 4 (3). — P. 359—395.
10. Fleisher T. A. Back to basics: primary immune deficiencies: windows into the immune system / T. A. Fleisher // Pediatr. Rev. — 2006. — Vol. 27 (10). — P. 363—72.
11. Genetically determined susceptibility to mycobacterial infection / Patel S. Y, Doffinger R., Barcenas-Morales G., Kumararatne D. S. // J. Clin. Pathol. — 2008. — Vol. 61. — P. 1006—1012.
12. Mogensen T. H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses / T. H. Mogensen // Clinical Microbiology Reviews. — 2009. — Vol. 22 (2). — P. 240—273.
13. Netea M. G. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors / M. G. Netea, J. W. van der Meer // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 364(1). — P. 60—70.
14. Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases / Bustamante J., Boisson-Dupuis S., Jouanguy E. [et al.] // Curr Opin Immunol. — 2008. — Vol. 20 (1). — P. 39—48.
15. Pessach I. Recent advances in primary immunodeficiencies: identification of novel genetic defects and unanticipated phenotypes / I. Pessach, J. Walter, L. D. Notarangelo // Pediatr Res. — 2009. — Vol. 65. — P. 3—12.
16. Picard C. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or I?Ba deficiency / C. Picard, J. L. Casanova, A. Puel // Clin. Microbiol. Rev. — 2011. —Vol. 24 (3). — P. 490—7.
17. Primary immunodeficiencies of protective immunity to primary infections / Bousfiha A., Picard C., Boisson-Dupuis S. [et al.] // Clinical Immunology. — 2010. — Vol. 135. — P. 204—209.
18. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies / Rezaei N., Hedayat M., Aghamohammadi A., Nichols K. E.// J. Allergy Clin. Immunol. — 2011. — Vol. 127. — P. 1329—41.
19. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review / Wood P., Stanworth S., Burton J. [et al.] // Clin Exp Immunol. — 2007. — Vol. 149 (3). — P. 410—23.
20. Rosenzweig S. Phagocyte immunodeficiencies and their infections / S. Rosenzweig, S. M. Holland // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 113. — P. 620—626.
21. Slatter M. A. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood / M. A. Slatter, A. R. Gennery // Clinical and Experimental Immunology. — 2008. — Vol. 152. — P. 389—396.
22. Stiehm E. R. Immunologic Disorders in Infants and Children / E. R. Stiehm, H. D. Ochs, J. A. Winkelstein. — 5th ed. — Philadelphia, Pa: Elsevier Science, 2004.
23. Turvey S. E. Primary immunodeficiency diseases: a practical guide for clinicians / S. E. Turvey, F. A. Bonilla, A. K. Junker // Postgrad Med. J. — 2009. — Vol. 85. — P. 660—666.
24. Walton S. CD4T cell responses in latent and chronic viral infections / S. Walton, S. Mandaric, A. Oxenius // Frontiers in immunology. — 2013. — Vol. 4 (105).

Инфекционные заболевания у пациентов с первичными иммунодефицитами

А.П. Волоха

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Тяжелые рецидивирующие и хронические инфекции — основное клиническое проявление почти всех форм первичных иммунодефицитов. Хотя большинство инфекций ассоциируется з различными типами врожденных иммунодефицитов, описана генетически детерминированная склонность к специфическим возбудителям. Знание особенностей инфекционного синдрома при различных иммунодефицитах позволяет своевременно и правильно установить диагноз врожденного иммунодефицита и начать адекватную терапию.

Ключевые слова: инфекции, иммунитет, первичный иммунодефицит, дети.

Infectious diseases in patients with primary immunodeficiency

A. P. Volokha

National Medical Academy of Postgraduate Education named P.L. Shupyk

Severe recurrent and persistent infections are the major manifestations of primary immunodeficiency. Despite most of pathogens associated with different forms of primary immunodeficiency, it is described genetically determined susceptibility to selected infections. Knowledge of features of infectious syndrome of different immunodeficiency allowed prompt, accurate diagnosis of congenital immunodeficiency and start the most appropriate treatment.

Key words: infections, immunity, primary immunodeficiency, children.

Сведения об авторах:

Волоха Алла Петровна — д.мед.н, проф. НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Статья поступила в редакцию 12.03.2014 г.

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

iMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

5 років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

14–16 жовтня 2014 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА ufi Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:
- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Міністерства охорони здоров'я АР Крим
- Державної служби України з лікарських засобів

Організатори:

Співорганізатори:

Генеральний партнер: TOSHIBA Leading Innovation

Офіційний партнер: Mercedes-Benz

Соціальний партнер: Розвиток України

Міжнародні партнери: TÜRKEL FAIR ORGANIZATION

Партнери:

III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС*

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров`я України»

** Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проходитимуть в 2014 році», затверджений МОЗ України та НАМН України*

- **50** науково-практичних заходів
- **600** українських та зарубіжних доповідачів - експертів
- **16 000** фахівців
- **400** компаній учасниць з 20 країн
- **!** передбачена видача сертифікатів
- практичні майстер-класи, школи, підвищення кваліфікації
- весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини
- всесвітньо відомі бренди, нові торгові марки

Healthcare Travel Expo Medical-Spa-Wellness

Одночасно з Форумом відбудеться

III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS

Міжнародні інформаційні партнери:

Генеральний стратегічний партнер:

Генеральний інформаційний партнер: УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Генеральний інтернет-партнер: ZDOROV-iNFO

Офіційні інформаційні партнери:

Інформаційний партнер:

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

З питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 med@lmt.kiev.ua
З питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua