



Д.В. Мальцев^{1,2}, В.В. Батушкін², В.В. Мішина³

¹ Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, Київ

² Київський медичний університет Української асоціації народної медицини

³ Вишнівська міська лікарня

Ідіопатична CD4⁺ Т-клітинна лімфопенія: клінічна картина, діагностика і лікування

Ідіопатична CD4⁺ Т-клітинна лімфопенія — гетерогенний імунологічний синдром, за якого стійко знижена кількість лімфоцитів із фенотипом CD3⁺CD4⁺ в крові (< 300 клітин/мкл та < 20 % загального пулу Т-клітин) за нормальних інших параметрів імунного статусу та без ВІЛ-інфекції. Серед загальної популяції ця імунна дисфункція спостерігається у 0,25–0,4 % випадків, однак серед госпіталізованих пацієнтів питома вага імунодефіциту зростає до 5–6 %.

Ідіопатична CD4⁺ Т-клітинна лімфопенія зумовлює розвиток тяжких рецидивних опортуністичних інфекцій, зокрема герпесвірусних, папіломавірусних, мікобактеріальних і пневмоцистних, та призводить до формування непротективного імунітету після вакцинації. У багатьох пацієнтів виникають алергійні, автоімунні, імунозапальні й неопластичні ускладнення. Серед автоімунних виявів імунодефіциту переважає первинний синдром Шегрена. У 20 % випадків розвиваються лімфопроліферативні і солідні пухлини, нерідко спричинені опортуністичними мікроорганізмами. Для лікування цього імунодефіциту запропоновано кілька імунотерапевтичних агентів, зокрема рекомбінантні інтерферони-альфа та гамма, інтерлейкіни-2 та -7, які продемонстрували ефективність у клінічних випадках та невеликих контрольованих випробуваннях. У край тяжких випадках проводять трансплантацію стовбурових гемопоетичних клітин від сумісного донора.

Ключові слова

Ідіопатична CD4⁺ Т-клітинна лімфопенія, імунодефіцит, імунотерапія.

Ідіопатична CD4⁺ Т-клітинна лімфопенія — гетерогенний імунологічний синдром, у разі якого знижується кількість лімфоцитів із фенотипом CD3⁺CD4⁺ в крові (< 300 клітин/мкл та < 20 % загального пулу Т-клітин) за нормальних інших параметрів імунного статусу й без ВІЛ-інфекції. Цей імунодефіцит зумовлює розвиток тяжких рецидивних опортуністичних інфекцій та призводить до формування непротективного імунітету після вакцинації. У багатьох пацієнтів виникають алергійні, автоімунні, імунозапальні та неопластичні ускладнення. Для лікування наразі запропоновано кілька імунотерапевтичних агентів, які продемонстрували ефективність у клінічних випадках та невеликих контрольованих випробуваннях. За край тяжкого перебігу хвороби проводять трансплантацію стовбурових гемопоетичних клітин від сумісного донора.

Етіологія і патогенез

Сімейні випадки імунодефіциту дають підстави говорити про його генетичну природу [85]. Наразі встановлено, що ідіопатична CD4⁺ Т-клітинна лімфоцитопенія є гетерогенним імунологічним синдромом, який може зумовлюватися мутаціями в різних генах, пов'язаними з діяльністю імунної системи. Так, N.K. Serwas зі співавт. нещодавно довели, що мутації ІТК можуть бути причиною фенотипу CD4⁺ Т-лімфопенії у людей [75]. Раніше M.M. Gorska, R. Alam продемонстрували, що причиною фенотипу ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії може бути мутація гена UNC119, яка зумовлює аномально ослаблену відповідь Т-лімфоцитів за специфічної стимуляції їхніх антигенорозпізнавальних рецепторів [25]. P. Hubert і співавт. ідентифікували дефектну активність p56Lck як причину розвитку цього імунодефіциту у людей [32].

Зниження кількості Т-хелперів у разі ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії пояснюють трьо-

ма процесами: зниженням продукції, посиленням деструкції та аномальною секвестрацією Т-клітин у тканинах [95].

Для ідіопатичної CD4⁺ Т-клітинної лімфоцитопенії характерні ознаки хронічної імунної активізації, експансії Т-клітин пам'яті та порушення передачі сигналів через Т-клітинний антигенорозпізнавальний рецептор. A. Vignon і співавт. на підставі вивчення даних 20 пацієнтів з цим імунodefіцитом довели, що функціональний дефіцит Т-клітин був пов'язаний із аномально підвищеною експресією дуал-специфічної фосфатази 4. Після нормалізації експресії цього ферменту за допомогою специфічних siRNA підвищилася активність Т-лімфоцитів, відновилася передача сигналів через Т-клітинний рецептор і зросла кількість коstimуляційних молекул CD27 і CD40L [10].

F. Bugault і співавт. продемонстрували порушення відповіді з боку гомеостатичних цитокінів у пацієнтів з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією. Індукція phospho-STAT5 після стимуляції ІЛ-7 призвела до зменшення кількості CD4⁺ Т-клітин пам'яті, що корелювало зі зниженням експресії ІЛ-7Rα і нижчою кількістю CD4⁺ Т-лімфоцитів. Відповідь на ІЛ-2 також була порушена на рівні як Treg, так і з боку конвенційних субпопуляцій Т-клітин пам'яті [12].

S.E. Puronen і співавт. в контрольованому дослідженні продемонстрували аномальне зниження чутливості на ІЛ-7 з боку CD4⁺ і CD8⁺ Т-лімфоцитів у разі ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії, що вказує на дисрегуляцію Т-клітинного гомеостазу в таких випадках [65].

Епідеміологія

M.P. Busch і співавт. виявили ознаки ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії у 0,25 % із 2030 клінічно здорових донорів крові, у яких не було антитіл до вірусу імунodefіциту людини [13]. G. Djomand і співавт. діагностували ідіопатичну CD4⁺ Т-лімфоцитопенію у 9,6 % із 115 ВІЛ-негативних госпіталізованих пацієнтів, у 4,2 % — із 312 хворих на туберкульоз та у 0,4 % — із 263 здорових породіль. Продемонстровано зв'язок ризику смерті з глибиною імунodefіциту [21].

Такий імунodefіцит виявляють у чоловіків і жінок з однаковою частотою, хоча D.S. Ahmad і співавт. повідомили про співвідношення чоловіків і жінок на рівні 1,8 : 1 [2]. Нерідко імунна дисфункція дебютує клінічно в дорослому віці, що є особливістю хвороби, оскільки більшість імунodefіцитів призводить до появи клінічних симптомів уже протягом періоду дитинства.

Клінічна картина

Виділяють симптомні та асимптомні форми цього імунodefіциту. Так, G. Cascio і співавт. описали чотири випадки тривалого асимптомного перебігу ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії у людей [17]. Однак безсимптомний перебіг імунodefіциту не має бути приводом для невиправданого самозаспокоєння пацієнта та лікаря, оскільки відомі непоодинокі випадки раптової маніфестації раніше інапаратної лімфопенії, часом — з формуванням загрозливих для життя симптомів. Так, M. Wilhelm і співавт. протягом 5 років спостерігали безсимптомний перебіг цього імунodefіциту у молодій жінки з рівнем Т-хелперів 60–140 клітин/мкл. Однак під час вагітності у неї раптово розвинулася потенційно летальна дискразія плазматичних клітин із формуванням моноклональної ІgА-гаммапатії, інтерстиційного нефриту і множинних осередків остеолізу. Тільки настороженість лікарів і ретельний моніторинг протягом безсимптомної фази перебігу імунodefіциту дали змогу вчасно діагностувати тяжке ускладнення і призначити адекватні імунотерапевтичні заходи, що врятувало життя пацієнтці [87].

У клінічній картині імунodefіциту переважають опортуністичні інфекції, зумовлені внутрішньоклітинними збудниками — вірусами, грибами, та деякими бактеріями, зокрема мікобактеріями, однак можуть спостерігатися й піогенні кокові ураження, наприклад, хронічна стафілококова інфекція [85], які зазвичай комбінуються з патологічними процесами, спричиненими інтрацелюлярними збудниками. Так, S. Moradi і співавт. повідомили про розвиток рецидивного гнійного середнього отиту, хронічної діареї, артриту та герпетичних уражень очей і слизової оболонки ротової порожнини у хлопчика з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією, починаючи від 5-річного віку [51].

A. Régent і співавт. проаналізували клінічні ознаки ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфопенії у 40 пацієнтів. У 25 із них виявлено опортуністичні інфекції, в тому числі в 12 випадках папіломавірусу. У 14 пацієнтів спостерігалися автоімунні синдроми. У 5 хворих були злоякісні новоутворення, у 8 — малосимптомний перебіг імунodefіциту. Середній рівень CD4⁺ Т-лімфоцитів становив 127 клітин/мкл крові (коливання — від 4 до 294). Померли протягом періоду спостереження 6 (15 %) пацієнтів [67]. D.S. Ahmad і співавт. вивчили структуру клінічних виявів імунodefіциту у 248 пацієнтів. Середній рівень CD4⁺ Т-лімфоцитів становив (295 ± 273,6) клітин/мкл. Криптококова інфекція була в 26,6 % випадків, мікобактеріози — в 17 %, кандидоз — в 16,2 %, а інфекція, зумовлена вірусом *varicella zoster*, — у

13,1 % (рис. 1). Злоякісні новоутворення діагностовано в 18,1 %, а автоімунні ускладнення — в 14,2 % випадків [2].

Вірусні інфекції. Схильність до опортуністичних вірусних інфекцій є специфічною ознакою згаданого імунodefіциту. Так, за ідіопатичної CD4⁺ Т-клітинної лімфопенії може розвиватися прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, спричинена JC-вірусом [5, 27, 50, 64]. Така нейроінфекція може призвести до смерті або зумовлює глибоку інвалідність пацієнта в зв'язку з розвитком тяжких когнітивних і рухових розладів.

А. McBath і співавт. описали нейроінвазивну форму інфекції, зумовленої вірусом лихоманки Західного Нілу, у 26-річного пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією, у якого розвинулися лихоманка та висхідний парез з прогресуючою слабкістю у верхніх кінцівках [48].

Для ідіопатичної CD4⁺ Т-клітинної лімфоцитопенії характерний розвиток усіх видів реактивованих герпесвірусних інфекцій людини. Рецидивний лабіальний і генітальний герпес, спричинений вірусами простого герпесу 1- і 2-го типів, виявляють у багатьох пацієнтів [84], хоча він тісно асоційований не так з цією імунною дисфункцією, як з дефіцитом природних кілерів. Відомі також випадки енцефаліту, зумовленого вірусами простого герпесу, в разі цієї імунної дисфункції. К. Ночауф і співавт. доповіли про фатальну інфекцію, спричинену вірусом *varicella zoster*, як перший клінічний вияв ідіопатичної CD4⁺ Т-клітинної лімфоцитопенії [31]. Іноді розвивається рецидивний оперізувальний герпес [45], який може стати дисемінованим [86]. Характерний розвиток хронічної активної інфекції, зумовленої вірусом Епштейна—Барр, що часто завершується формуванням вірусіндукованих неоплазій [36]. Відомі випадки фатальної дисемінованої цитомегаловірусної інфекції з розвитком злоякісного гемофагоцитозу і геморагічного циститу у пацієнтів з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією [56]. F. Longo і співавт. описали тяжкий цитомегаловірусний гастрит у 63-річного пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією, в якого паралельно розвинулася мультифокальна МАЛТ-лімфома [44]. Т. Yoshikawa та співавт. описали фатальну мікстинфекцію, зумовлену цитомегаловірусом та вірусом герпесу 6-го типу, за глибокої лімфоцитопенії у дорослого пацієнта [93]. Вірус герпесу 8-го типу за такого імунodefіциту зумовлює розвиток саркоми Капоші різної локалізації, зокрема й первинне ураження дигестивного шляху [9].

Безперервно рецидивні папіломи шкіри вірусної етіології є характерною ознакою імунodefі-

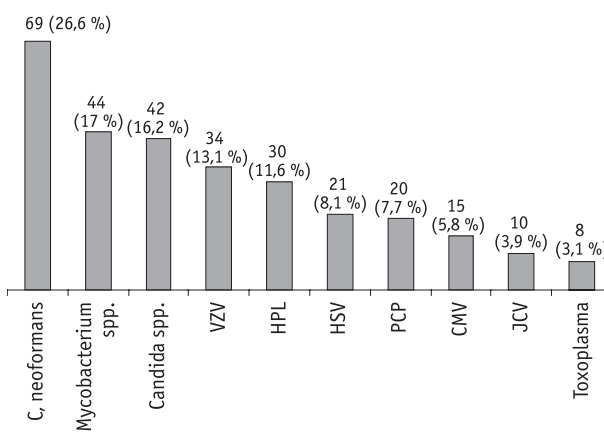


Рис. 1. Спектр опортуністичних мікроорганізмів, які зазнають реактивації за ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії (D.S. Ahmad і співавт.)

циту [26, 40, 83]. В. Alisjahbana і співавт. описали генералізований верукоз, спричинений вірусом папіломи 2-го типу, при ідіопатичній CD4⁺ Т-лімфоцитопенії [4]. Е. Tobin і співавт. схарактеризували злоякісну форму папіломавірусної інфекції — *epidermodysplasia verruciformis*, індуковану вірусами 20-, 24- і 80-го типів [81]. С.Л. Stetson і співавт. повідомили про дисеміновану папіломавірусну інфекцію, зумовлену вірусом папіломи 2-го типу, у разі цього імунodefіциту. У пацієнтки спостерігалися верукозні ураження шкіри, вірусіндуковані дисплазія шийки матки і вульварна інтраепітеліальна карцинома. Попри проведення гістеректомії і вульфектомії, згодом вона померла від дрібноклітинного раку легень [80]. Р. Manchado Lopez і співавт. повідомили про персистуючі папіломи шкіри рук та конділоми аногенітальної ділянки, спричинені папіломавірусами, поряд із рецидивним оперізувальним герпесом і хронічним шкірним кандидозом у 40-річної жінки з псоріазом, що потерпала від ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії [45]. D.K. Ohashi та співавт. повідомили про верукозні ураження шкіри папіломавірусної природи, множинні осередки базальноклітинної карциноми і хронічну інфекцію *tinea corporis* за цієї імунної дисфункції [57].

М. Böhm і співавт. доповіли про дисемінований гігантський *molluscum contagiosum* за цього імунodefіциту [11]. Часто такі ураження формуються після нераціональної імуносупресивної терапії [89].

Грибкові інфекції. Грибкові агенти, які є інтрацелюлярними агентами, також нерідко зумовлюють тяжкі ураження за цієї імунної дисфункції.

Криптококова інфекція є типовим виявом імунodefіциту (рис. 2). Часто розвивається криптококовий менінгіт, який може набути рецидивного перебігу [33]. І. Ravic і співавт. пові-



Рис. 2. МР-картина криптококового енцефаліту з ураженням лівого таламуса у пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією (A. Sharma і співавт.)



Рис. 3. КТ-картина туберкульозу легень у пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією (S. Sarmad і співавт.)

домили про хронічний менінгоенцефаліт, спричинений *Cryptococcus neoformans*, у пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією [60]. S. Rai та співавт. описали церебелярну криптококому, що імітувала пухлину задньої черепної ямки, у 50-річного пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією [66]. Натомість M.J. Núñez і співавт. описали множинні криптококоми головного мозку в ділянці кіркової речовини великих півкуль, внутрішньої капсули, таламуса і мозочка [55]. Відомі випадки рецидивних криптококових пневмоній [3, 94] та потенційно летального дисемінованого криптококозу [90]. K. Cohen і співавт. виявили у 48-річного пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією пневмонію і тяжкий гепатит, спричинені опортуністичними агентами *Cryptococcus* і *Pneumocystis jiroveci* відповідно [19]. Криптококовий остеомієліт є рідкісним виявом згаданого імунodefіциту.

C. Kortsik і співавт. спостерігали ексудативний плеврит, спричинений *Histoplasma capsulatum*, у 25-річної жінки з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією з кількістю Т-херперів у крові < 100 клітин/мкл [38]. M. Nakahira та співавт. повідомили про первинний аспергільоз гортані у 79-річного пацієнта з цією імунною дисфункцією [52]. M. Seligmann і співавт. описали постійно рецидивний кандидоз ротової порожнини і епізод криптококового менінгіту у 37-річного пацієнта з кількістю CD4⁺ Т-лімфоцитів у крові < 80 клітин/мкл [75].

Бактеріальні інфекції. Бактеріальні ураження не є основним виявом згаданого імунodefіциту. Серед бактеріальних агентів найчастіше зумовлюють інфекції атипові мікобактерії, які є інтрацелюлярними патогенами, хоча відомі непоодинокі випадки розвитку туберкульозу легень (рис. 3). Так, T. Ishida та співавт. описали

тяжку пульмональну інфекцію, зумовлену *Mycobacterium avium*, у молодого пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією [34]. Відповідно до цього, G. Anzalone та співавт. розповіли про пневмонію, зумовлену *Mycobacterium kansasii*, при ідіопатичній CD4⁺ Т-лімфоцитопенії [6]. Однак J.M. Calbo Mayo та співавт. повідомили про інтестинальний туберкульоз, спричинений *Micobacterium tuberculosis*, у пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією [15]. J.A. Pilheu та співавт. діагностували тяжкий туберкульоз легень у 17 пацієнтів із дефіцитом CD4⁺ Т-лімфоцитів, причому глибина імунodefіциту корелювала з несприятливим прогнозом і резистентністю до антитуберкульозних ліків [62].

Протозойні інвазії. Можуть розвиватися інвазії, спричинені деякими внутрішньоклітинними найпростішими. Так, J.R. Lentino і D. Brooks спостерігали розвиток тяжкої пневмонії, зумовленої *Pneumocystis carinii*, в разі ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії. Згодом у цього пацієнта розвинувся туберкульоз легень [41]. За цієї імунної дисфункції також знижена резистентність до *Pneumocystis jiroveci* [19]. Відомі випадки тяжкого лямбліозу кишечника [9] та вісцерального лейшманіозу [59]. Токсоплазмоз виявлять щонайменше в 3 % випадків [2].

Поєднання інфекцій та інвазій. Характерна поява рецидивних опортуністичних інфекцій різної етіології в одного пацієнта протягом хвороби. Наприклад, A. Ben Rejeb і співавт. повідомили про розвиток інфекцій, зумовлених *Campylobacter jejuni*, *Mycobacterium hominis*, *Herpes virus*, *Giardia intestinalis* та *Vibrio metschnikovii*, у пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією із абсолютним і відносним рівнями Т-хелперів 348 клітин/мкл і 2,2 % відповідно. Згодом розвинулася саркома Капоші травного каналу

HHV-8-етіології, що стала безпосередньою причиною смерті [9]. Відповідно до цього, J. Venzог і співавт. описали рецидивні епізоди нокардіозу, кандидозу, пневмоцистної пневмонії, реактивованих цитомегаловірусної і герпесвірусної інфекції 1- і 2-го типів у пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією, який згодом помер від злоякісної форми синдрому Бехчета [84].

Алергійні вияви. К. Ое та співавт. повідомили про розвиток тяжкої бронхіальної астми у пацієнтки з верифікованою ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією [56]. Відомі випадки алергії на парацетамол за згаданого імунodefіциту [45]. W. Pohl описав ідіопатичний облітеруючий бронхіоліт з організуючою пневмонією при CD4⁺ Т-лімфоцитопенії [63]. Можуть розвиватися атопічний дерматит [85] та алергійний контактний дерматит [24]. Відома асоціація імунodefіциту і хронічної обструктивної хвороби легень [47].

Автоімунні ускладнення. Серед автоімунних ускладнень за цього імунodefіциту найчастіше розвивається синдром Шегрена [88]. Z. Kirtava та співавт. у спеціально спланованому дослідженні довели, що ідіопатична CD4⁺ Т-лімфоцитопенія спостерігається у 5,2 % пацієнтів з первинним синдромом Шегрена, що в 10 разів частіше, ніж у загальній популяції [37]. F. Ismail і співавт. в контрольованому дослідженні продемонстрували зв'язок ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії з первинним синдромом Шегрена. Також доведено, що Т-лімфоцитопенія у пацієнта із синдромом Шегрена є предиктором розвитку В-клітинної неходжкінської лімфоми в подальшому [35].

Існують також повідомлення про розвиток автоімунних алопеції [26] та вітиліго [91]. J. Venzог і співавт. розповіли про тяжкий синдром Бехчета у пацієнта з CD4⁺ Т-лімфоцитопенією, який спричинив смерть. Раніше у хворого спостерігалися епізоди нокардіозу, кандидозу, пневмоцистної пневмонії, реактивованих цитомегаловірусної і герпесвірусної інфекції 1- і 2-го типів [84]. X. Ferrer і співавт. засвідчили розвиток підгострої запальної демієлінізуючої полірадикулонейропатії за ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії [23]. Іноді розвивається тяжка апластична анемія, яка може загрожувати життю [42].

Імунозапальні вияви. В. Вагуджіан і співавт. повідомили про розвиток важкого шкірного псоріазу у 4 пацієнтів з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією, пов'язаного з дефектом рекрутування регуляторних CD4⁺FoxP3⁺ Т-клітин із периферичних імунних органів у шкіру [8]. С.М. Hardman і співавт. розповіли про множинні псоріатичні бляшки у пацієнта з цим імунodefі-

фіцитом, на тлі яких протягом 10 років сформувалося до 60 осередків шкірних пухлин, в тому числі сквамозоклітинні карциноми, а після цього розвинулося генералізоване папіломавірусне ураження [30]. R.A. Wakeel і співавт. описали хронічний пруритичний дерматит у 65-річного пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією [85]. Натомість P. Wolf і співавт. повідомили про фотоакцентувану еритродерму у 53-річного пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією [89]. Зрідка у таких пацієнтів розвивається саркоїдоз легень [2].

Неопластичні вияви. Пухлини часто виявляють у пацієнтів з цим імунodefіцитом, і здебільшого вони пов'язані з реалізацією онкогенного потенціалу реактивованих опортуністичних мікробів [95]. Висока питома вага непластичних ускладнень у структурі клінічних виявів (до 20 %) — специфічна ознака згаданого імунodefіциту. Так, N. Riyaz і співавт. описали шкірну Т-клітинну неходжкінську лімфому у пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією [70].

Існують також повідомлення про розвиток різних лімфопроліферативних неоплазій: орбітальної лімфоми [22], ангіоцентричної назальної Т-клітинної лімфоми [51], лімфоми первинного ексудату, не асоційованої з вірусом герпесу 8-го типу [54], ЕБВ-позитивної злоякісної лімфоми слинної залози [36], первинної лептоменінгеальної лімфоми [14], саркоми Капоші травного каналу, зумовленої вірусом герпесу 8-го типу [9], дифузної великоклітинної лімфоми [16], мультифокальної MALT-лімфоми [44], неходжкінської лімфоми [29, 58], лімфоми Беркітта, зумовленої вірусом Епштейна—Барр [78], волосатоклітинного лейкозу [77] та моноклональної IgA-гаммапатії [87], а також солідних пухлин — раку легень [3, 74], сквамозоклітинної карциноми шкіри [40], вульварної карциноми [69], метастатичної епідермоїдної карциноми [49], базальноклітинної карциноми [57], карциноми шийки матки, асоційованої з папіломавірусною інфекцією [80]. Зрідка розвивається *mycosis fungoides*. Слід враховувати, що діагностика пухлини може бути утрудненою в зв'язку з приєднанням інфекційного ураження (рис. 4).

Інші вияви. R. Manfredi та співавт. повідомили про кон'юнктивальну ішемічну мікроангіопатію та ізольований парапарез за дефіциту CD4⁺ Т-лімфоцитів. Походження цих розладів не уточнено [46]. J. Schuil і співавт. розповіли про тяжку білатеральну ретинопатію у 4-річної дитини з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією після введення живої атенуваної вакцини проти кору, краснухи та епідемічного паротиту [73]. Натомість N. Samileh і співавт. описали

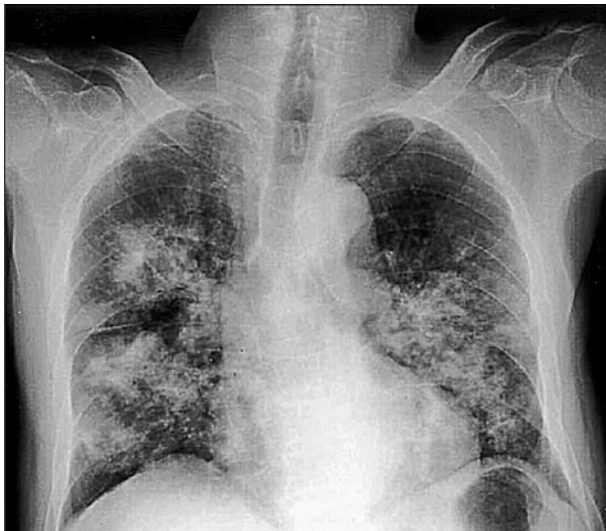


Рис. 4. Рентгенологічна картина криптококової пневмонії і недрібноклітинного раку легень у пацієнта з ідіопатичною $CD4^+$ Т-лімфоцитопенією (I.S. Ahn і співавт.)

серію випадків розвитку БЦЖ-лімфаденіту та дисемінованої БЦЖ-інфекції після вакцинації живою атенуйованою вакциною проти туберкульозу у пацієнтів з дефіцитом $CD4^+$ Т-лімфоцитів [72].

Діагностика

Загалом лімфоцитопенію діагностують за зниження рівня лімфоцитів до 1500 клітин/мл у дорослих і 4500 клітин/мл у дітей віком до 8 міс [68]. Лімфоцитопенія може бути глобальною або селективною з ураженням окремих субпопуляцій клітин. A. Régent і співавт. виділяють такі основні причини лімфоцитопенії у людей: недостатнє дозрівання в тимусі (первинні імунodefіцити, лікування кортикостероїдами, дефіцит цинку), підвищений катаболізм лімфоцитів (променева терапія, імуносупресанти, ВІЛ-інфекція), порушення розподілу лімфоцитів у організмі (вірусні інфекції, септичний шок, тяжкі опіки, спленомегалія, гранулематоз) та мультифакторні порушення (кінцева стадія ниркової недостатності, лімфопроліферативні і солідні пухлини, етнічні особливості) [67].

Для діагностики ідіопатичної $CD4^+$ Т-лімфоцитопенії у людей використовують критерії, запропоновані Center for Disease Control in Atlanta [17]. Проточна цитофлуориметрія, яка дає змогу визначити кількість $CD3^+/CD4^+$ Т-лімфоцитів у крові, наразі є золотим стандартом діагностики згаданого імунodefіциту. Зазвичай знижується кількість Т-хелперів до 300 клітин/мл за нормальних інших параметрів імунітету. A. Régent і співавт. повідомили про коливання цього показника в межах від 4 до 294 клітин/мл

у 40 пацієнтів із верифікованою ідіопатичною $CD4^+$ Т-лімфоцитопенією [67]. Зазвичай субпопуляція Т-хелперів не перевищує 20 % загального пулу лімфоцитів у пацієнтів із цим імунodefіцитом, що є важливим критерієм імунodefіциту. Такі зміни мають бути ідентифіковані в кількох імунологічних дослідженнях, виконаних з певним інтервалом, з обов'язковим виключенням ВІЛ-інфекції та інших відомих чинників вторинної імуносупресії. Слід застерегти від механістичної інтерпретації результатів імунологічних досліджень. Потрібно одночасно враховувати і абсолютний, і відносний рівні Т-хелперів у пацієнтів з цією імунною дисфункцією. Так, A. Ven Rejeb і співавт. описали фатальний випадок ідіопатичної $CD4^+$ Т-лімфоцитопенії з множинними рецидивними опортуністичними інфекціями і неопластичним ускладненням у пацієнта з рівнем $CD4^+$ Т-лімфоцитів у крові 348 клітин/мкл, однак відносним вмістом — 2,2 % [9].

У зв'язку із зазначеними вище порушеннями характерне різке зниження рівня імунорегуляторного індексу [52]. Так, A. Ven Rejeb і співавт. зафіксували імунорегуляторний індекс на рівні 0,1 у пацієнта з ідіопатичною $CD4^+$ Т-лімфоцитопенією, що виявлялася у вигляді саркоми Капоші HHV-8-етіології та рецидивних опортуністичних інфекцій [9].

У деяких осіб паралельно дещо знижується кількість природних кілерів за нормальної функціональної активності, а також — молекул $CD8$ та $CD19$. Однак у пацієнтів з автоімунними виявами кількість $CD8^+$ Т-клітин може бути підвищеною. Рівні $CD4^+$ Т-лімфоцитів < 150 клітин/мл і природних кілерів < 100 клітин/мл є предикторами летального наслідку [67].

Існує зв'язок між клінічною симптоматикою і глибиною дефіциту $CD4^+$ Т-лімфоцитів. Так, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, цитомегаловірусна інфекція, токсоплазмоз, гістоплазмоз, *molluscum contagiosum*, *tinea corporis* і пневмоцистна пневмонія формуються переважно в разі тяжких форм імунodefіциту за рівня Т-хелперів < 200 клітин/мкл. Водночас криптококові ураження, папіломавірусні інфекції, туберкульоз, хронічний кандидоз, реактивація альфа-герпесвірусів і вірусу Епштейна—Барр, псоріаз, автоімунні та алергійні ускладнення можуть розвиватися і за легших форм імунної дисфункції (рівень Т-хелперів 200—300 клітин/мкл) (рис. 5).

F. Ismail і співавт. в контрольованому дослідженні довели, що в разі ідіопатичної $CD4^+$ Т-лімфоцитопенії можуть виявляти лабораторні ознаки васкуліту, ревматоїдні чинники, низьку сироваткову концентрацію білків комплементу

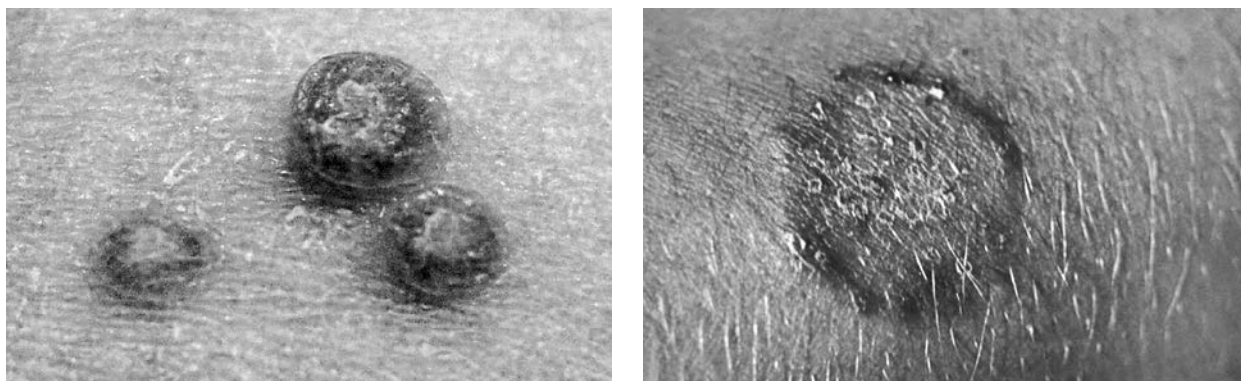


Рис. 5. Картина molluscum contagiosum (зліва) і tinea corporis (справа) при ідіопатичній CD4⁺ Т-лімфоцитопенії

та кріоглобулінемію [35]. У деяких пацієнтів із таким імунodefіцитом ослаблена продукція гамма-інтерферону, що може частково пояснити клінічну ефективність препаратів цього цитокіну [53].

Типовою є анергічна відповідь шкіри на спробу індукувати гіперчутливість сповільненого типу [11], однак у деяких пацієнтів парадоксально розвивається контактний алергійний дерматит [24].

Імуногістохімічне дослідження зразку тканини пухлини, взятої під час біопсії або автопсії, важливе для визначення вірусної етіології неопластичних ускладнень імунodefіциту [9].

Диференціальний діагноз

Слід враховувати, що фенотип CD4⁺ Т-лімфоцитопенії може спостерігатися в разі парціальних форм клітинних і комбінованих імунodefіцитів. Так, S.A. Van і співавт. повідомили про CD4⁺ Т-клітинну лімфоцитопенію у 2 пацієнтів із соматичним хімеризмом нової гомозиготної місенс-мутації JAK3 (с.Т3196С, р.Сys1066Arg), однак під час глибшого дослідження виявили прихований дефіцит специфічних антитіл проти полісахаридних антигенів [7].

R.S. Abraham і співавт. повідомили про ідіопатичну CD4⁺ Т-лімфоцитопенію з дебютом у дорослому віці, зумовлену гетерозиготною мутацією RAG1 [1]. T.W. Kuijpers і співавт. розповіли про фенотип ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії без виявів аутоімунітету і гранулематозу у 2 пацієнтів із новими місенс-мутаціями RAG1 (р.Arg474Cys і р.Leu506Phe) [39].

Якщо говорити про хромосомні аберації, то відомі випадки ізольованої CD4⁺ Т-лімфоцитопенії при синдромі Дауна, хоча ця асоціація не є такою тісною, як у разі гуморальних імунodefіцитів.

Слід враховувати результати контрольованого дослідження R.B. Salit і співавт., згідно з якими в разі ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії

вірогідно частіше виявляють аутоантитіла до Т-хелперів (33,61 %) порівняно зі здоровими людьми (3,94 %). Ці антитіла можуть бути причиною згаданого імунodefіциту, принаймні в деяких випадках [71].

Вторинний ізольований дефіцит CD4⁺ Т-лімфоцитів може зумовлюватися променевою терапією, цитостатичними хіміопрепаратами, дисемінованими злоякісними пухлинами і тяжкими інфекціями, наприклад, ускладненим вірусним гепатитом С [17]. Однак слід враховувати, що в такому разі частіше формується ширший фенотип із залученням інших субпопуляцій Т-лімфоцитів.

Диференціальна діагностика зі СНІДом ВІЛ-етіології є наріжним каменем верифікації діагнозу ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії. У зв'язку з цим цей імунodefіцит часом називають СНІДом без ВІЛ [22], хоча існує певна різниця як у клінічних виявах (збільшена питома вага неоплазій), так і лабораторному фенотипі (немає ознак фагоцитарної дисфункції, типової для ВІЛ-інфекції).

Лікування

Клінічне ведення ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії передбачає лікування опортуністичних інфекцій, профілактичну антибіотикотерапію та ретельний моніторинг. Так, К. Ое та співавт. призначили ганцикловір та внутрішньовенно імуноглобулін для лікування реактивованої цитомегаловірусної інфекції у пацієнтки з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією [56]. При пневмоцистній пневмонії та лейшманіозі може бути корисним пентамідин [59], а у разі криптококової інфекції — флуконазол [92].

Деяким пацієнтам із загрозливими для життя інфекціями, тяжкими ускладненнями і/або глибоким імунodefіцитом призначають імунотерапевтичні втручання, зокрема — препарати рекомбінантних інтерферонів-альфа2b та -гамма,

ІЛ-2, ІЛ-7, тимозину-альфа 1, а також — трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин і кісткового мозку [95]. Імунотерапевтичні препарати як засоби базисного лікування продемонстрували ефективність лише в обґрунтованих повідомленнях про клінічні випадки та невеликих контрольованих дослідженнях. Однак досі бракує великих плацебо-контрольованих випробувань, присвячених імунотерапії цього поширеного імунодефіциту.

М. Vöhm і співавт. повідомили про усунення дисемінованого *molluscum contagiosum* у 31-річної жінки з дуже низькою кількістю CD4⁺ Т-лімфоцитів (< 11 клітин/мкл) у разі застосування пегільованого інтерферону-альфа2b по 50 мкг/тиж протягом 16 міс [11]. С.Л. Stetson і співавт. засвідчили часткову ефективність інтерферону-альфа по 8 млн МО тричі на тиждень у 50-річної пацієнтки з дисемінованою папіломавірусною інфекцією та вірусіндукованими неоплазіями [80]. Р. Wolf і співавт. зафіксували ефективність застосування в комплексній терапії інтерферону-альфа2b при еритродермі, асоційованій з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією [89]. J.F Сеймур і співавт. у 8 пацієнтів з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією досягли повної або часткової ремісії після тривалої імунотерапії за допомогою рекомбінантного інтерферону-альфа2b в дозі 3 млн МО підшкірно тричі на тиждень при волосатоклітинному лейкозі, резистентному до 2-хлордеоксиаденозину. Однак кількість CD4⁺ Т-клітин не нормалізувалася [77].

А. Régent і співавт. розповіли про досвід застосування рекомбінантного ІЛ-2 у 40 пацієнтів з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією. Препарат запобігав розвитку опортуністичних інфекцій, однак не завжди був ефективним щодо алергійних і аутоімунних ускладнень [68]. Т. Троїан і співавт. повідомили про успішне і безпечне застосування пегільованого рекомбінантного ІЛ-2 підшкірно: спочатку по 600 тис. МО на добу з поступовим її зростанням, а потім — у підтримувальній дозі по 11 млн МО щотижнево, розділених на 3 частини, у 39-річного пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією та тяжкою легеневою інфекцією, спричиненою *Mycobacterium avium*. Кількість Т-хелперів зростає протягом імунотерапії від 172 до 596 клітин/мкл [82]. М. Wilhelm і співавт. розповіли про усунення CD4⁺ Т-лімфоцитопенії та вилікування від моноклональної ІgА-гаммапатії з інтерстиційним нефритом і ознаками остеолізу у 33-річної пацієнтки з рівнем Т-хелперів крові 60—140 клітин/мкл під впливом імунотерапії за допомогою рекомбінантного ІЛ-2 у дозі 600 тис. — 1 млн МО підшкірно щоденно протягом 2 років [87].

К. Warnatz і співавт. засвідчили факт вилікування хронічного генералізованого оперізувального герпесу у 65-річного пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією під впливом терапії рекомбінантним ІЛ-2 [86]. С. Cunningham-Rundles і співавт. вилікували пацієнтку з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією від тяжкої мікобактеріальної хвороби за допомогою пегільованого рекомбінантного ІЛ-2 для субкутанного введення в тижневій дозі 50 000 О/м² [20]. Y. Yilmaz-Demirdag і співавт. відновили кількість CD4⁺ Т-лімфоцитів у крові за допомогою кількомісячної імунотерапії рекомбінантним ІЛ-2 у 16-річного «імуноскомпрометованого» пацієнта з рецидивним криптококовим менінгітом [92].

К.В. Alstadhaug і співавт. повідомили про успішне лікування ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії, що зумовила розвиток прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, за допомогою інноваційного препарату рекомбінантного ІЛ-7. Спостерігалися як позитивна неврологічна динаміка, зокрема зникнення виявів *epilepsia partialis continua*, регрес осередків демієлінізації на МРТ головного мозку і усунення ДНК JCV з цереброспінальної рідини, так і обнадійливий імунологічний результат, що полягав у відновленні кількості Т-хелперів у крові [5].

С.М. Holland і співавт. повідомили про зникнення симптомів тяжкої рефрактерної пульмональної інфекції, спричиненої атипovими мікобактеріями, у 4 пацієнтів з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією після додавання до стандартної антимікробної терапії препарату рекомбінантного інтерферону-гамма в дозі від 25 до 50 мкг/м² [32]. Натомість Т. Sternfeld і співавт. усунули вияви дисемінованої інфекції, зумовленої *Mycobacterium avium*, у пацієнта з таким імунодефіцитом за допомогою комбінованої імунотерапії, що включала рекомбінантний інтерферон-гамма1b та ІЛ-2, яку застосовували як додаток до антимікробних хіміопрепаратів [79]. N. Samileh і співавт. у невеликому клінічному дослідженні показали користь від додавання рекомбінантного інтерферону-гамма до стандартної терапії антитуберкульозними ліками у разі дисемінованої БЦЖ-інфекції у пацієнтів із дефіцитом CD4⁺ Т-лімфоцитів [72]. М.Г. Netea та співавт. усунули вияви прогресуючого, рефрактерного до антифунгальних ліків криптококового менінгіту у пацієнта з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією після додавання препарату рекомбінантного інтерферону-гамма [53].

J. Litzman і співавт. в невеликому контрольованому дослідженні спостерігали відновлення кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів у крові під впливом левамізолу в дозі 2 мг/кг/тиж у 52 «імуно-

скомпрометованих» пацієнтів з частими респіраторними інфекціями, бронхіальною астмою і афтозним стоматитом [43].

R.S. Schulof і співавт. в рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні за участю 42 хворих на рак легень і з вторинною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією, зумовленою променевою терапією, спостерігали вірогідне підвищення витривалості пацієнтів та відновлення кількості Т-клітин у разі терапії препаратом тимозин-альфа 1 протягом 15 тиж [74].

Трансплантація кісткового мозку може бути корисною для пацієнтів із тяжкими формами імунодефіциту і загрозливими для життя симптомами, коли не вдається досягнути компенсації клінічного статусу за допомогою рекомендованої протиінфекційної та імуномодуючої терапії. Так, А.А. Hamidieh і співавт. повідомили про успішну флударабін-засновану пересадку гемопоетичних стовбурових клітин у дитини з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією з рецидивами загрозливих для життя інфекційних епізодів, зумовлених опортуністичними агентами [28]. С. Servera та співавт. розповіли про успішну немієлоаблятивну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин у 40-річного чоловіка з тяжкою формою ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії від HLA-ідентичної сестри. На 35-й місяць після пересадки кількість CD4⁺ Т-лімфоцитів у крові пацієнта підвищилася до 10¹⁹ клітин/мкл без ознак опортуністичних інфекцій [18]. E.J. Petersen і співавт. повідомили про відновлення кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів у крові та імунної функції після трансплантації аlogenного кісткового мозку з приводу тяжкої апластичної анемії, зумовленої ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією. Іншим клінічним виявом імунної дисфункції була рецидивна опортуністична інфекція, спричинена *Rhodococcus equi* [61].

Призначення імуносупресивних ліків з приводу алергійних, автоімунних або неопластичних виявів імунодефіциту має бути особливо зваженим, оскільки додаткова імуносупресія може призвести до поглиблення інфекційних симптомів. Так, К. Ое та співавт. повідомили про розвиток фатальної цитомегаловірусної інфекції після призначення преднізолону з приводу бронхіальної астми 80-річній жінці з ідіопатичною CD4⁺ Т-лімфоцитопенією [56]. P. Wolf і співавт. розповіли про множинні опортуністичні інфекції, зокрема *tinea corporis*, дисемінований *mol-luscum contagiosum* та поширені папіломи шкіри, після призначення 5-метоксипсоларену та екстракорпорального фотоферезу з приводу еритродермії з гістологічною картиною, що нагадувала лімфому, пацієнту з ідіопатичною CD4⁺ Т-лім-

фоцитопенією [89]. J.L. Michel і співавт. розповіли про раптову смерть 58-річного пацієнта з цим імунодефіцитом від опортуністичних бронхопульмональних інфекцій після призначення цитостатичних хіміопрепаратів з приводу епідермоїдної карциноми [49].

Клінічний випадок

Пацієнт P., 25 років. Звернувся до Інституту імунології та алергології зі скаргами на слабкість у ногах, утруднення під час руху. Вважає себе хворим протягом останніх 3 міс. Першими виявами хвороби були розпираючий стійкий головний біль, нудота, блювання, субфебрилітет, у зв'язку з чим госпіталізований до неврологічного відділення стаціонару за місцем проживання. Виставлено діагноз вірусного менінгіту. Проходив патогенетичну терапію, стан поволі поліпшився, однак через 2 тиж після цього виникли слабкість у нижніх кінцівках, відчуття «ватності» в стопах, затримка сечовипускання. Повторно підвищилася температура тіла до 37,2–37,4 °С. Знову був госпіталізований до неврологічного стаціонару. Діагностували шийний мієліт з урахуванням даних МРТ спинного мозку. Етіологічного чинника не виявлено, імунологічне обстеження не проводили. Патогенетичне лікування не дало істотного поліпшення. Хоча функції тазових органів відновилися, однак слабкість у ногах і заніміння шкіри поступово посилювалися. Персистував субфебрилітет. Анамнез життя не обтяжений, за винятком кількох епізодів множинних папілом шкіри, з приводу яких лікувався у дерматолога.

Під час об'єктивного огляду патологічних змін з боку шкіри і внутрішніх органів не виявлено. Свідомість ясна. Брадифренія. З боку ЧМН: слабкість конвергенції очних яблук, незначна асиметрія носогубних складок. Зниження поверхневої чутливості у нижніх кінцівках. Невелика батигіпестезія в стопах. Сухожилльні і періостальні рефлекси дещо посилені з ніг, жваві й симетричні з рук. Тонус м'язів рук нормальний, а ніг посилений за пірамідним типом. Сила м'язів нижніх кінцівок знижена до 3,5–4 балів. Позитивні симптоми Штрюмпеля, Бабінського з обох боків. Координаторні проби виконує руками без промаху, ногами — з ознаками сенситивної атаксії. У позі Ромберга спостерігається хиткість. Ознак ураження тазових органів немає. Пересування самотійне, утруднене.

Під час МРТ головного мозку в режимі FLAIR виявлено множинні субependимальні гіперінтенсивні осередки в ділянці бічних шлуночків півкуль великого мозку. На МРТ шийного відділу спинного мозку в T2-зваженому режимі і

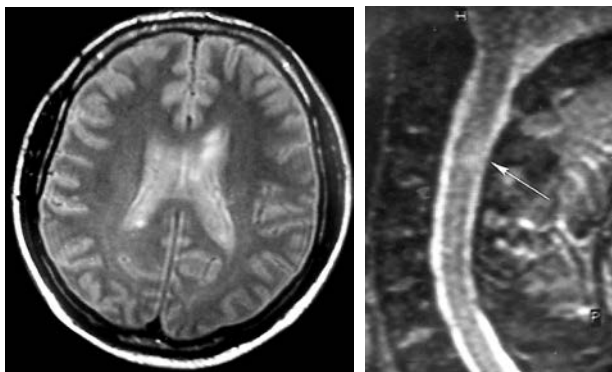


Рис. 6. МР-картина енцефаломієліту, спричиненого вірусом герпесу 8-го типу

На МР-томограмі головного мозку в аксіальній проекції в режимі FLAIR спостерігаються множинні невеликі субпендимальні гіперінтенсивні осередки в зоні бічних шлуночків півкуль великого мозку (зліва). На МР-томограмі шийного відділу хребта в сагітальній проекції в T2-зваженому режимі візуалізується один гіперінтенсивний осередок у верхньошийному відділі спинного мозку, зміщений дорсально (позначено стрілкою; справа).

режимі FLAIR візуалізується поодинокий гіперінтенсивний осередок (рис. 6).

Під час дослідження ліквору помічено незначні лімфоцитарний плеоцитоз і підвищення рівня білка. Проведено ПЛР цереброспинальної рідини з видоспецифічними праймерами вірусів простого герпесу 1- і 2-го типів, вірусу варицела-зостер, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна—Барр, вірусів герпесу 6-, 7- і 8-го типів, JC-вірусу, вірусу кору, епідемічного паротиту, ентеровірусів та *B. burgdorferi*. Отримано позитивний результат щодо вірусу герпесу 8-го типу — кількість ДНК становила від 1000 до 10000 копій у пробі. На підставі цих даних виставлено діагноз підгострого енцефаломієліту (субпендиміту і шийного мієліту), спричиненого вірусом герпесу 8-го типу. Оскільки цей збудник є добре відомим опортуністичним патогеном, хворого ретельно імунологічно обстежили. Дослідження щодо ВІЛ-інфекції дали негативні результати.

Імунологічне дослідження передбачало вивчення показників загального аналізу крові, субпопуляційного складу лімфоцитів із застосуванням лазерної проточної цитофлуориметрії (цитофлуориметр Epics XL, США) і методу непрямої імуофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD-маркерів з двома або трьома мітками (CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺) (реактиви Beckman Coulter, США). Фагоцитоз оцінювали за даними латекс-тесту з визначенням показника фагоцитозу, фагоцитарного індексу, кількості активних фагоцитів і фагоцитарної ємності крові. Вивчали кількість і активність мієлопероксидази фагоцитів. Сироват-

кові концентрації імуноглобулінів основних класів (M, G, A) визначали за результатами простої радіальної імунодифузії за Манчіні. Концентрацію IgE, IgD та субкласів IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) в сироватці крові вимірювали за допомогою імуоферментного аналізу (ВекторБЕСТ, РФ). НСТ-тест не раз виконували як в Інституті мікробіології та вірусології імені Д.К. Заболотного, так і в лабораторії нейроімунології Інституту нейрохірургії НАМН України. В імунограмах виявлено лише одне порушення — глибоке зниження кількості CD3⁺CD4⁺ Т-лімфоцитів (на рівні 190—250 клітин/мкл; 9—14 % загального пулу лімфоцитів). Імунорегуляторний індекс становив 0,4—0,5. На підставі цих даних виставлено діагноз ідіопатичної CD4⁺ Т-лімфоцитопенії, що пояснило розвиток тяжкої опортуністичної нейроінфекції у молодого пацієнта.

У якості противірусної терапії призначили «Вальтрекс» *per os* в дозі 4 г/добу (по 1000 мг 4 рази на добу) та рекомбінантний інтерферон-альфа2b в дозі 3 млн МО підшкірно через день протягом 15 діб. Удалося усунути вірорахію і досягти поліпшення неврологічного статусу, однак кількість CD4⁺ Т-лімфоцитів у крові залишалася низькою, що вказувало на загрозу рецидиву нейроінфекції. У зв'язку з цим проведено 3-місячний курс імунотерапії рекомбінантним інтерфероном-гамма людини в дозі 500 тис. МО підшкірно через добу. За рахунок цього досягли рівня CD4⁺ Т-лімфоцитів 490—520 клітин/мкл.

Висновки

Таким чином, ідіопатична CD4⁺ Т-клітинна лімфопенія — поширена в людській популяції імунодефіцитна хвороба, що має гетерогенне походження і потребує диференційної діагностики з ВІЛ-інфекцією. Основу клінічної картини імунодефіциту становлять аномально тяжкі, часті і/або пролонговані інфекційні епізоди, викликані опортуністичними внутрішньоклітинними збудниками, включаючи JC-вірус, герпесвіруси різних видів, атипівні мікобактерії, криптококи, папіломавіруси, пневмоцисту і токсоплазму. У таких пацієнтів різко підвищений ризик формування алергійних і аутоімунних ускладнень. Онкологічний синдром зустрічається щонайменше в 20 % випадків і може бути безпосередньою причиною смерті пацієнта. Для лікування цього імунодефіциту запропоновано кілька імунотерапевтичних підходів, включаючи рекомбінантні інтерферони-альфа і -гамма, інтерлейкін-2 та тимозин альфа-1. Лікарі всіх спеціальностей, а особливо інфекціоні-

ти, фтизіатри, пульмонологи, спеціалісти з ВІЛ-інфекції та онкологи, мають бути ґрунтовно поінформовані щодо діагностики і лікування

такої імунodefіцитної хвороби, що забезпечить її своєчасне виявлення і попередження розвитку тяжких ускладнень.

Список літератури

- Abraham R.S., Recher M., Giliani S. et al. Adult-onset manifestation of idiopathic T-cell lymphopenia due to a heterozygous RAG1 mutation // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2013.— Vol. 131 (5).— P. 1421–1423.
- Ahmad D.S., Esmadi M., Steinmann W.C. et al. Idiopathic CD4 Lymphocytopenia: Spectrum of opportunistic infections, malignancies, and autoimmune diseases // *Avicenna J. Med.*— 2013.— Vol. 3 (2).— P. 37–47.
- Ahn I.S., Kim H.G., Ryu J.S. et al. A case of pulmonary cryptococcosis with non-small cell lung cancer in idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia // *Yonsei Med. J.*— 2005.— Vol. 46 (1).— P. 173–176.
- Alisjahbana B., Dinata R., Sutedja E. et al. Disfiguring generalized verrucosis in an Indonesian man with idiopathic CD4 lymphopenia // *Arch. Dermatol.*— 2010.— Vol. 146 (1).— P. 69–73.
- Alstadhaug K.B., Croughs T., Henriksen S. et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7 // *JAMA Neurol.*— 2014.— Vol. 71 (8).— P. 1030–1035.
- Anzalone G., Cei M., Vizzaccaro A. et al. M. Kansaii pulmonary disease in idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia // *Eur. Respir. J.*— 1996.— Vol. 9 (8).— P. 1754–1756.
- Ban S.A., Salzer E., Eibl M.M. et al. Combined immunodeficiency evolving into predominant CD4⁺ lymphopenia caused by somatic chimerism in JAK3 // *J. Clin. Immunol.*— 2014.— Vol. 34 (8).— P. 941–953.
- Baroudjian B., Viguier M., Battistella M. et al. Psoriasis associated with idiopathic CD4⁺ T-cell lymphopenia: a regulatory T-cell defect? // *Br. J. Dermatol.*— 2014.— Vol. 171 (1).— P. 186–189.
- Ben Rejeb A., Ebdelli N., Bouali M.R. et al. Primary digestive tract Kaposi sarcoma with idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia, HIV negative, HHV8 positive // *Gastroenterol. Clin. Biol.*— 2001.— Vol. 25 (6–7).— P. 707–710.
- Bignon A., Régent A., Klipfel L. et al. DUSP4-mediated accelerated T-cell senescence in idiopathic CD4 lymphopenia // *Blood.*— 2015.— Vol. 125 (16).— P. 2507–2518.
- Böhm M., Luger T.A., Bonsmann G. et al. Disseminated giant molluscum contagiosum in a patient with idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia. Successful eradication with systemic interferon // *Dermatology.*— 2008.— Vol. 217 (3).— P. 196–198.
- Bugault F., Benati D., Mouthon L. et al. Altered responses to homeostatic cytokines in patients with idiopathic CD4 lymphocytopenia // *PLoS One.*— 2013.— Vol. 8 (1).— P. e55570.
- Busch M.P., Valinsky J.E., Paglieroni T. et al. Screening of blood donors for idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia // *Transfusion.*— 1994.— Vol. 34 (3).— P. 192–197.
- Busse P.J., Cunningham-Rundles C. Primary leptomenigeal lymphoma in a patient with concomitant CD4⁺ lymphocytopenia // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 2002.— Vol. 88 (3).— P. 339–342.
- Calbo Mayo J.M., Mateos Rodriguez F., Martinez Alfaro E., Rivera Vaquerizo P. Intestinal tuberculosis in a patient with idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia // *Med. Clin. (Barc).*— 2005.— Vol. 124 (14).— P. 559.
- Campbell J.K., Prince H.M., Juneja S.K. et al. Diffuse large cell lymphoma and t(8; 22) (q24; q11) in a patient with idiopathic CD4⁺ T-lymphopenia // *Leuk. Lymphoma.*— 2001.— Vol. 41 (3–4).— P. 421–423.
- Cascio G., Massobrio A.M., Cascio B. et al. CD4 lymphocytopenia in patients without significant clinical pathology // *Minerva Med.*— 1996.— Vol. 87 (11).— P. 539–544.
- Cervera C., Fernández-Avilés F., de la Calle-Martin O. et al. Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia // *Eur. J. Haematol.*— 2011.— Vol. 87 (1).— P. 87–91.
- Cohen K., Hadary R., Shilo L. et al. Liver injury in idiopathic CD4⁺ T-cell lymphocytopenia // *Harefuah.*— 2012.— Vol. 151 (12).— P. 688–691.
- Cunningham-Rundles C., Murray H.W., Smith J.P. Treatment of idiopathic CD4 T lymphocytopenia with IL-2 // *Clin. Exp. Immunol.*— 1999.— Vol. 116 (2).— P. 322–325.
- Djomand G., Diaby L., N'Gbichi J.M. et al. Idiopathic CD4⁺ T-lymphocyte depletion in a west African population // *AIDS.*— 1994.— Vol. 8 (6).— P. 843–847.
- Eftekhari K., Say E.A., Shields C.L. et al. Orbital lymphoma in the setting of idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia (HIV-negative AIDS) // *Ophthalm. Plast. Reconstr Surg.*— 2011.— Vol. 27 (5).— P. e134–136.
- Ferrer X., Vital C., Larriviere M. et al. Idiopathic CD4⁺ T-cell lymphocytopenia and subacute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Neurology.*— 1995.— Vol. 45 (1).— P. 196–197.
- Goodrich A.L., Tigelaar R.E., Watsky K.L., Heald P.W. Idiopathic CD4⁺ lymphocyte deficiency. Report of an unusual case associated with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis and review of the literature // *Arch. Dermatol.*— 1993.— Vol. 129 (7).— P. 876–878.
- Gorska M.M., Alam R. Consequences of a mutation in the UNC119 gene for T cell function in idiopathic CD4 lymphopenia // *Curr. Allergy Asthma Rep.*— 2012.— Vol. 12 (5).— P. 396–401.
- Gubinelli E., Posteraro P., Girolomoni G. Idiopathic CD4⁺ T lymphocytopenia associated with disseminated flat warts and alopecia areata // *J. Dermatol.*— 2002.— Vol. 29 (10).— P. 653–656.
- Haider S., Nafziger D., Gutierrez J.A. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia: a case report and review of reported cases // *Clin. Infect. Dis.*— 2000.— Vol. 31 (4).— P. E20–22.
- Hamidieh A.A., Pourpak Z., Hamdi A. et al. Successful fludarabine-based hematopoietic stem cell transplantation in a pediatric patient with idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia // *Pediatr. Transplant.*— 2013.— Vol. 17 (4).— P. E109–111.
- Hanamura I., Wakita A., Harada S. et al. Idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia in a non-Hodgkin's lymphoma patient // *Intern. Med.*— 1997.— Vol. 36 (9).— P. 643–646.
- Hardman C.M., Baker B.S., Lortan J. et al. Active psoriasis and profound CD4⁺ lymphocytopenia // *Br. J. Dermatol.*— 1997.— Vol. 136 (6).— P. 930–932.
- Hochauf K., Bandt D., Pöhlmann C. et al. Fatal varicella zoster virus infection as first manifestation of idiopathic CD4⁺ T-cell lymphocytopenia // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 24 (10).— P. 706–708.
- Holland S.M., Eisenstein E.M., Kuhns D.B. et al. Treatment of refractory disseminated nontuberculous mycobacterial infection with interferon gamma. A preliminary report // *N. Engl. J. Med.*— 1994.— Vol. 330 (19).— P. 1348–1355.
- Hubert P., Bergeron F., Ferreira V. et al. Defective p56Lck activity in T cells from an adult patient with idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia // *Int. Immunol.*— 2000.— Vol. 12 (4).— P. 449–457.
- Ishida T., Hashimoto T., Arita M. et al. Pulmonary Mycobacterium avium disease in a young patient with idiopathic CD4⁺ T lymphocytopenia // *Intern. Med.*— 1998.— Vol. 37 (7).— P. 622–624.
- Ismail F., Mahmoud A., Abdelhaleem H. et al. Primary Sjögren's syndrome and B-non-Hodgkin lymphoma: role of CD4⁺ T-lymphocytopenia // *Rheumatol. Int.*— 2013.— Vol. 33 (4).— P. 1021–1025.

36. Kanno H., Sasaki M., Kumagai H. et al. Epstein–Barr virus-positive malignant lymphoma of salivary gland developing in an infant with selective depletion of CD4-positive lymphocytes // *Leuk. Lymphoma.*— 2007.— Vol. 48 (1).— P. 183–186.
37. Kirtava Z., Blomberg J., Bredberg A. et al. CD4⁺ T-lymphocytopenia without HIV infection: increased prevalence among patients with primary Sjögren's syndrome // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 1995.— Vol. 13 (5).— P. 609–616.
38. Kortsik C., Elmer A., Tamm I. et al. Pleural effusion due to *Histoplasma capsulatum* and idiopathic CD4 lymphocytopenia // *Respiration.*— 2003.— Vol. 70 (1).— P. 118–122.
39. Kuijpers T.W., Ijspeert H., van Leeuwen E.M. et al. Idiopathic CD4⁺ T lymphopenia without autoimmunity or granulomatous disease in the slipstream of RAG mutations // *Blood.*— 2011.— Vol. 117 (22).— P. 5892–5896.
40. Ladoyanni E., North J., Tan C.Y. et al. Idiopathic CD4⁺ T-cell lymphocytopenia associated with recalcitrant viral warts and squamous malignancy // *Acta Derm. Venereol.*— 2007.— Vol. 87 (1).— P. 76–77.
41. Lentino J.R., Brooks D. *Pneumocystis carinii* pneumonia and tuberculosis in an human immunodeficiency virus-seronegative patient without evidence of the idiopathic CD4⁺ T lymphopenia syndrome // *Clin. Infect. Dis.*— 1994.— Vol. 18 (3).— P. 470–471.
42. Lin J.C., Tripathi H.M. Pure red cell aplasia and idiopathic CD4 T-lymphocytopenia // *Clin. Infect. Dis.*— 1994.— Vol. 18 (4).— P. 651–652.
43. Litzman J., Bartonkova D., Lokaj J. The efficacy of levamisole treatment in patients with clinical signs of minor immunodeficiency // *Scripta Medica (brno).*— 1995.— Vol. 68 (3–4).— P. 103–112.
44. Longo F., Hébuterne X., Michiels J.F. et al. Multifocal MALT lymphoma and acute cytomegalovirus gastritis revealing CD4 lymphopenia without HIV infection // *Gastroenterol. Clin. Biol.*— 1999.— Vol. 23 (1).— P. 132–136.
45. Machado Lopez P., Ruiz de Morales J.M., Ruiz González I., Rodriguez Prieto M.A. Cutaneous infections by papillomavirus, herpes zoster and *Candida albicans* as the only manifestation of idiopathic CD4⁺ T lymphocytopenia // *Int. J. Dermatol.*— 1999.— Vol. 38 (2).— P. 119–121.
46. Manfredi R., Calza L., Chiodo F. A new syndrome of long-term idiopathic, severe CD4⁺ lymphocytopenia: isolated paraparesis and conjunctival ischemic microangiopathy // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.*— 2004.— Vol. 18 (1).— P. 33–37.
47. Matsuyama W., Mizoguchi A., Hamasaki T. et al. Idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia in chronic obstructive pulmonary disease // *Intern. Med.*— 1999.— Vol. 38 (1).— P. 71–72.
48. McBath A., Stafford R., Antony S.J. Idiopathic CD4 lymphopenia associated with neuroinvasive West Nile disease: case report and review of the literature // *J. Infect. Public. Health.*— 2014.— Vol. 7 (2).— P. 170–173.
49. Michel J.L., Perrot J.L., Mitanne D. et al. Metastatic epidermoid carcinoma in idiopathic CD4⁺ T lymphocytopenia syndrome // *Ann. Dermatol. Venereol.*— 1996.— Vol. 123 (8).— P. 478–482.
50. Moloney F., Fernandez D., Harrington H. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia // *Ir. Med. J.*— 2012.— Vol. 105 (3).— P. 84–85.
51. Moradi S., Chavoshzadeh Z., Izadyar M. et al. Angiocentric nasal T-cell lymphoma in a patient with idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.*— 2009.— Vol. 8 (4).— P. 215–218.
52. Nakahira M., Matsumoto S., Mukushita N., Nakatani H. Primary aspergillosis of the larynx associated with CD4⁺ T lymphocytopenia // *J. Laryngol. Otol.*— 2002.— Vol. 116 (4).— P. 304–306.
53. Netea M.G., Brouwer A.E., Hoogendoorn E.H., Van der Meer J.W. Two patients with cryptococcal meningitis and idiopathic CD4 lymphopenia: defective cytokine production and reversal by recombinant interferon-gamma therapy // *Clin. Infect. Dis.*— 2004.— Vol. 39 (9).— P. e83–87.
54. Niino D., Tsukasaki K., Torii K. et al. Human herpes virus 8-negative primary effusion lymphoma with BCL6 rearrangement in a patient with idiopathic CD4 positive T-lymphocytopenia // *Haematologica.*— 2008.— Vol. 93 (1).— P. e21–23.
55. Núñez M.J., de Lis J.M., Rodríguez J.R. et al. Disseminated encephalic cryptococcosis as a form of presentation of idiopathic T-CD4 lymphocytopenia // *Rev. Neurol.*— 1999.— Vol. 28 (4).— P. 390–393.
56. Oe K., Araki T., Ogawa H. et al. Fatal cytomegalovirus infection with CD4⁺ T-lymphocytopenia during corticosteroid therapy for bronchial asthma // *J. Infect. Chemother.*— 2010.— Vol. 16 (2).— P. 131–134.
57. Ohashi D.K., Crane J.S., Spira T.J., Courrege M.L. Idiopathic CD4⁺ T-cell lymphocytopenia with verrucae, basal cell carcinomas, and chronic tinea corporis infection // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1994.— Vol. 31 (5 Pt 2).— P. 889–891.
58. Paolini R., D'Andrea E., Poletti A. et al. B non-Hodgkin's lymphoma in a haemophilia patient with idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia // *Leuk. Lymphoma.*— 1996.— Vol. 21 (1–2).— P. 177–180.
59. Patel T.A., Lockwood D.N. Pentamidine as secondary prophylaxis for visceral leishmaniasis in the immunocompromised host: report of four cases // *Trop. Med. Int. Health.*— 2009.— Vol. 14 (9).— P. 1064–1070.
60. Pavić I., Cekinović D., Begovac J. et al. *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in a patient with idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia // *Coll. Antropol.*— 2013.— Vol. 37 (2).— P. 619–623.
61. Petersen E.J., Rozenberg-Arska M., Dekker A.W. et al. Allogeneic bone marrow transplantation can restore CD4⁺ T-lymphocyte count and immune function in idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia // *Bone Marrow Transplant.*— 1996.— Vol. 18 (4).— P. 813–815.
62. Pilheu J.A., De Salvo M.C., Gonzalez J. et al. CD4⁺ T-lymphocytopenia in severe pulmonary tuberculosis without evidence of human immunodeficiency virus infection // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 1997.— Vol. 1 (5).— P. 422–426.
63. Pohl W. A patient with idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia // *Wien. Klin. Wochenschr.*— 1996.— Vol. 108 (15).— P. 473–477.
64. Puri V., Chaudhry N., Gulati P. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia // *Neurol. India.*— 2010.— Vol. 58 (1).— P. 118–121.
65. Puronen C.E., Thompson W.L., Imamichi H. et al. Decreased interleukin 7 responsiveness of T-lymphocytes in patients with idiopathic CD4 lymphopenia // *J. Infect. Dis.*— 2012.— Vol. 205 (9).— P. 1382–1390.
66. Rai S., Marak R.S., Jain S., Dhole T.N. Posterior fossa midline cryptococcoma in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia // *Indian. J. Med. Microbiol.*— 2012.— Vol. 30 (3).— P. 367–370.
67. Régent A., Autran B., Carcelain G. et al. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: clinical and immunologic characteristics and follow-up of 40 patients // *Medicine (Baltimore).*— 2014.— Vol. 93 (2).— P. 61–72.
68. Régent A., Kluger N., Bérezné A. et al. Lymphocytopenia: aetiology and diagnosis, when to think about idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia? // *Rev. Med. Interne.*— 2012.— Vol. 33 (11).— P. 628–634.
69. Rijnders R.J., van den Ende I.E., Huikeshoven F.J. Suspected idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia in a young patient with vulvar carcinoma stage IV // *Gynecol. Oncol.*— 1996.— Vol. 61 (3).— P. 423–426.
70. Riyaz N., Sasidharanpillai S., Khader A., Puravoor J. Cutaneous T-cell non Hodgkin lymphoma in a patient with idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia // *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.*— 2013.— Vol. 79 (6).— P. 831–833.
71. Salit R.B., Hankey K.G., Yi R., Rapoport A.P., Mann D.L. Detection of CD4(+) T-cell antibodies in a patient with idiopathic CD4 T lymphocytopenia and cryptococcal meningitis // *Br. J. Haematol.*— 2007.— Vol. 139 (1).— P. 133–137.
72. Samileh N., Ahmad S., Farzaneh A. et al. Immunity status in children with Bacille Calmette-Guérin adenitis. A prospective study in Tehran, Iran // *Saudi Med. J.*— 2006.— Vol. 27 (11).— P. 1719–1724.

73. Schuil J., van de Putte E.M., Zwaan C.M. et al. Retinopathy following measles, mumps, and rubella vaccination in an immuno-incompetent girl // *Int. Ophthalmol.*— 1998.— Vol. 22 (6).— P. 345–347.
74. Schulof R.S., Lloyd M.J., Cleary P.A. et al. A randomized trial to evaluate the immunorestorative properties of synthetic thymosin-alpha 1 in patients with lung cancer // *J. Biol. Response Mod.*— 1985.— Vol. 4 (2).— P. 147–158.
75. Seligmann M., Autran B., Rabian C. et al. Profound and possibly primary «idiopathic CD4⁺ T lymphocytopenia» in a patient with fungal infections // *Clin. Immunol. Immunopathol.*— 1994.— Vol. 71 (2).— P. 203–207.
76. Serwas N.K., Cagdas D., Ban S.A. et al. Identification of ITK deficiency as a novel genetic cause of idiopathic CD4⁺ T-cell lymphopenia // *Blood.*— 2014.— Vol. 124 (4).— P. 655–657.
77. Seymour J.F., Estey E.H., Keating M.J., Kurzrock R. Response to interferon-alpha in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine // *Leukemia.*— 1995.— Vol. 9 (5).— P. 929–932.
78. Shimano S., Murata N., Tsuchiya J. Idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia terminating in Burkitt's lymphoma // *Rinsho Ketsuiki.*— 1997.— Vol. 38 (7).— P. 599–603.
79. Sternfeld T., Nigg A., Belohradsky B.H., Bogner J.R. Treatment of relapsing *Mycobacterium avium* infection with interferon-gamma and interleukin-2 in an HIV-negative patient with low CD4 syndrome // *Int. J. Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 14 (3).— P. 198–201.
80. Stetson C.L., Rapini R.P., Tyring S.K., Kimbrough R.C. CD4⁺ T lymphocytopenia with disseminated HPV // *J. Cutan. Pathol.*— 2002.— Vol. 29 (8).— P. 502–505.
81. Tobin E., Rohwedder A., Holland S.M. et al. Recurrent «sterile» verrucous cyst abscesses and epidermodysplasia verruciformis-like eruption associated with idiopathic CD4 lymphopenia // *Br. J. Dermatol.*— 2003.— Vol. 149 (3).— P. 627–633.
82. Trojan T., Collins R., Khan D.A. Safety and efficacy of treatment using interleukin-2 in a patient with idiopathic CD4⁽⁺⁾ lymphopenia and *Mycobacterium avium*-intracellulare // *Clin. Exp. Immunol.*— 2009.— Vol. 156 (3).— P. 440–445.
83. Van Wagoner J.A., Khan D.A. Selective CD4⁺ T cell lymphocytopenia and recalcitrant warts in an 8-year-old child // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 2001.— Vol. 87 (5).— P. 373–378.
84. Venzor J., Hua Q., Bressler R.B. et al. Behçet's-like syndrome associated with idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia, opportunistic infections, and a large population of TCR alpha beta⁺ CD4⁺ CD8⁻ T cells // *Am. J. Med. Sci.*— 1997.— Vol. 313 (4).— P. 236–238.
85. Wakeel R.A., Urbaniak S.J., Armstrong S.S. et al. Idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia associated with chronic pruritic papules // *Br. J. Dermatol.*— 1994.— Vol. 131 (3).— P. 371–375.
86. Warnatz K., Draeger R., Schlesier M., Peter H.H. Successful IL-2 therapy for relapsing herpes zoster infection in a patient with idiopathic CD4⁺ T lymphocytopenia // *Immunobiology.*— 2000.— Vol. 202 (2).— P. 204–211.
87. Wilhelm M., Weissinger F., Kunzmann V. et al. Idiopathic CD4⁺ T cell lymphocytopenia evolving to monoclonal immunoglobulins and progressive renal damage responsive to IL-2 therapy // *Clin. Immunol.*— 2001.— Vol. 99 (2).— P. 298–304.
88. Wladis E.J., Kapila R., Chu D.S. et al. Idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia and Sjogren syndrome // *Arch. Ophthalmol.*— 2005.— Vol. 123 (7).— P. 1012.
89. Wolf P., Müllegger R., Cerroni L. et al. Photoaccentuated erythroderma associated with CD4⁺ T lymphocytopenia: successful treatment with 5-methoxypsoralen and UVA, interferon alpha-2b, and extracorporeal photopheresis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1996.— Vol. 35 (Pt 2).— P. 291–294.
90. Xu M., Shi H., Li X.H. et al. Idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia in a child with disseminated cryptococcosis // *Zhonghua Er. Ke. Za. Zhi.*— 2005.— Vol. 43 (1).— P. 60–61.
91. Yamauchi P.S., Nguyen N.Q., Grimes P.E. Idiopathic CD4⁺ T-cell lymphocytopenia associated with vitiligo // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2002.— Vol. 46 (5).— P. 779–782.
92. Yilmaz-Demirdag Y., Wilson B., Lowery-Nordberg M. et al. Interleukin-2 treatment for persistent cryptococcal meningitis in a child with idiopathic CD4⁽⁺⁾ T lymphocytopenia // *Allergy Asthma Proc.*— 2008.— Vol. 29 (4).— P. 421–424.
93. Yoshikawa T., Ihira M., Asano Y. Fatal adult case of severe lymphocytopenia associated with reactivation of human herpesvirus 6 // *J. Med. Virol.*— 2002.— Vol. 66 (1).— P. 82–85.
94. Yuanjie Z., Julin G., Fubing C., Jianghan C. Recurrent pulmonary cryptococcosis in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia // *Med. Mycol.*— 2008.— Vol. 46 (7).— P. 729–734.
95. Zonios D., Sheikh V., Sereti I. et al. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: a case of missing, wandering or ineffective T cells // *Arthritis. Res. Ther.*— 2012.— Vol. 14 (4).— P. 222.

Д.В. Мальцев^{1,2}, В.В. Батушкин², В.В. Мишина³

¹ Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца, Киев

² Киевский медицинский университет Украинской ассоциации народной медицины

³ Вишневская городская больница

Идиопатическая CD4⁺ Т-клеточная лимфопения: клиническая картина, диагностика и лечение

Идиопатическая CD4⁺ Т-клеточная лимфопения — гетерогенный иммунологический синдром, при котором стойко снижено количество лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD4⁺ в крови (< 300 клеток/мкл и < 20 % от общего пула Т-клеток) при нормальных других параметрах иммунного статуса и отсутствии ВИЧ-инфекции. Среди общей популяции эта иммунная дисфункция встречается в 0,25–0,4 % случаев, однако у госпитализированных пациентов удельный вес иммунодефицита возрастает до 5–6 %.

Идиопатическая CD4⁺ Т-клеточная лимфопения обуславливает развитие тяжелых рецидивирующих оппортунистических инфекций, включая герпесвирусные, папилломавирусные, микобактериальные и пневмоцистные, и приводит к формированию непротективного иммунитета после вакцинации. У многих пациентов возникают аллергические, аутоиммунные, иммуновоспалительные та неопластические осложнения. Среди аутоиммунных проявлений иммунодефицита преобладает первичный синдром Шегрена. В 20 % случаев развиваются лимфопролиферативные и солидные опухоли, нередко вызванные оппортунистическими микроорганизмами. Для лечения этого иммуно-

дефіцита пропонується декілька імунотерапевтичних агентів, включаючи рекомбінантні інтерферони-альфа і гамма, інтерлейкіни-2 і -7, які продемонстрували ефективність в клінічних випадках і невеликих контрольованих випробуваннях. В дуже важких випадках проводять трансплантацію стоволових гемопоетических кліток від сумісного донора.

Ключові слова: ідіопатическа CD4⁺ Т-кліткова лімфопенія, імунodefіцит, імунотерапія.

D.V. Maltsev^{1,2}, V.V. Batushkin², V.V. Mishina³

¹Institute of Experimental and Clinical Medicine at O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kyiv Medical University UANM, Kyiv, Ukraine

³Vyshneve Municipal Hospital, Vyshneve, Ukraine

Idiopathic CD4⁺ T-cell lymphopenia: clinical picture, diagnosis and treatment

Idiopathic CD4⁺ T-cell lymphopenia heterogeneous immunological syndrome where decreased number of lymphocytes with a phenotype CD3⁺CD4⁺ in the blood (< 300 cells/mcl and < 20 % of the total pool of Tcells) under normal other parameters of the immune status, and the absence of HIV infection. Among the representatives of the general population, this immune dysfunction occurs in 0.25–0.4 % of cases, but in hospitalized patients the proportion of immunodeficiency increases up to 5–6 %.

Idiopathic CD4⁺ T-cell lymphopenia results in the development of severe recurrent opportunistic infections, including herpesvirus, papillomavirus, mycobacterial and pneumocystis, and leads to the formation nonprotective immunity after vaccination. Many patients suffer from allergic, autoimmune, immunoinflammatory and neoplastic complications. Among autoimmune manifestations of this immunodeficiency prevails primary Sjogren's syndrome. In 20 % of cases develop lymphoproliferative and solid tumors, often caused by opportunistic microorganisms. For the treatment of immunodeficiency currently proposed several immunotherapeutic agents including recombinant interferons alpha and gamma, interleukin 2 and 7, which have demonstrated efficacy in case reports and small controlled clinical trials. In very severe cases, transplantation of hematopoietic stem cells from a compatible donor is recommended.

Key words: idiopathic CD4⁺ T-cell lymphopenia, immunodeficiency, immunotherapy.

Контактна інформація:

Мальцев Дмитро Валерійович, к. мед. н., зав. лабораторії імунології та молекулярної біології Інституту експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, асист. кафедри внутрішніх і професійних хвороб Київського медичного університету Української асоціації народної медицини

04080, м. Київ, вул. Туровська, 26

Тел. (068) 100-85-95

E-mail: dmaltsev@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 18 жовтня 2015 р.