

Д.В. Мальцев¹, Я.Я. Недопако²¹Інститут імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Міністерства охорони здоров'я України, Київ²Комунальний заклад Київської обласної ради «Обласне психіатрично- наркологічне медичне об'єднання»

Дефіцит природних кілерів: гетерогенність, клініка, діагностика, лікування, клінічні приклади

Дефіцит природних кілерів – це узагальнюючий термін, який застосовується для позначення групи гетерогенних за походженням хвороб імунної системи, при яких відрізняється зменшена кількість і/або порушена функціональна активність субпопуляції лімфоцитів із фенотипом CD3-CD16⁺CD56⁺, однак мають місце нормальні інші показники імунного статусу. Можна виділити первинний і вторинний дефіцит природних кілерів. Наразі описано понад 10 первинних форм цього імунодефіциту. У клініці переважають вірусні інфекції, автоімунні та неопластичні ускладнення, а також деякі додаткові симптоми. Для діагностики використовують проточну цитометрію, цитологічний аналіз і ряд функціональних тестів. Як базисну терапію застосовують препарати інтерферонів та рекомбінантного інтерлейкіну-2. Наведено два клінічні випадки з власної практики. У однієї пацієнтки з ізольованим дефіцитом природних кілерів розвинулася васкулопатія, спричинена вірусом вітряної віспи/оперізуального герпесу, та лейкоенцефаліт, асоційований із вірусом герпесу людини 6-го типу. В іншій хворій поєднався дефіцит С3-компоненту комплементу і природних кілерів, що привело до хронічної мікст-інфекції, викликаної бета-гемолітичним стрептококком і вірусом Епштейна – Барр, з відповідними автоімунними ускладненнями.

Ключові слова: природні кілери, імунодефіцит, імунотерапія.

Вступ

Дефіцит природних кілерів, або природних кілерних клітин (natural killer (NK) cells) – це узагальнюючий термін, який застосовується для позначення групи гетерогенних за походженням хвороб імунної системи, при яких відрізняється зменшена кількість і/або порушена функціональна активність субпопуляції лімфоцитів із фенотипом CD3-CD16⁺CD56⁺, однак мають місце нормальні інші показники імунного статусу (Ortighe J.S., 2006). Такі хвороби можуть проявлятися тільки симптомами імунної недостатності або супроводжуватися деякими додатковими проявами, не пов'язаними з імунною дисфункциєю, що зумовлено плейотропними властивостями пошкодженого гена. Можна виділити первинний і вторинний дефіцит природних кілерів і розрізняти кількісні та якісні форми імунодефіциту. Генетично детерміновані варіанти хвороб відрізняють частіше, оскільки чинники вторинної імуносупресії, такі як іонізуюча радіація, променева терапія, цитостатичні хіміопрепарати, зазвичай чинять ширший вплив на імунну систему, не обмежуючись точковим впливом на мінорну субпопуляцію лімфоцитів.

Первинний дефіцит природних кілерів належить до малих імунодефіцитних хвороб, для яких властиві велика поширеність у популяції, дебют у будь-якому віці, тривалі періоди безсимптомного перебігу, варіабельність клінічної картини протягом життя та гетерогенність симптомів навіть у межах однієї родини. Сімейний дефіцит природних кілерів вперше описаний J.K. Portaro та спів-

авторами (1978) як спадковий дефіцит К-клітин у здорових осіб. У подальшому з'ясували, що з цим імунодефіцитом можуть бути пов'язані клінічні симптоми, часом навіть загрозливі життю. Прояви хвороби безпосередньо визначаються функціональним призначенням природних кілерів в організмі людини. Ці клітини зумовлюють противірусний та протигурулінний вплив завдяки участі в реакціях спонтанної та антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності, а також здійснюють імунорегуляторні впливи шляхом продукції цитокінів, зокрема – інтерферонів (ІФН). Тож, у клінічній картині переважають часті, тривалі, атипові, аномально тяжкі чи хронічні вірусні інфекції, здебільшого викликані агентами з опортуністичними властивостями, а також злюкісні пухлини, переважно лімфопроліферативного походження. Водночас природні кілери не відіграють суттєвої ролі під час гострої інфекції, викликаної *Toxoplasma gondii* (Hughes H.P. et al., 1988). Останнім часом вивчаються адаптивні властивості природних кілерів, зокрема – здатність розвивати якісно ефективнішу відповідь при повторному контакті з антигеном (Sun J.C. et al., 2009), що зближує ці клітини з цитотоксичними Т-лімфоцитами.

Дефіцит природних кілерів належить до потенційно курабельних хвороб імунної системи, оскільки розроблено декілька видів імунотерапевтичних втручань, які продемонстрували свою ефективність у невеликих контролюваних дослідженнях. Це є ще одним із аргументів для активного виявлення такої імунної дисфункциї.

Незважаючи на велику кількість повідомлень в англомовній літературі з цієї

проблеми, наразі немає ґрунтovих оглядів, які б надавали вичерпну інформацію щодо клініки, діагностики і лікування дефіциту природних кілерів людини. Більше того, нами не виявлено жодної вітчизняної статті про цей імунодефіцит або випадків діагностики цієї поширеної патології імунної системи людини в інших клінічних центрах України. Це означає, що люди з дефіцитом природних кілерів не отримують належного лікування, з чим може бути пов'язане погрішення якості та скорочення тривалості їх життя.

Епідеміологія

Наразі немає точних статистичних даних щодо поширення ізольованого дефіциту природних кілерів у людській популяції.

F. Nagao та співавтори (1995) провели популяційне дослідження, вивчивши питому вагу дефіциту природних кілерів у двох групах спостереження: серед здорових донорів крові ($n=68$) і 57 хворих на автоімунну патологію ($n=36$) і пухлини ($n=21$). Продемонстровано, що кількісний і функціональний дефіцит клітин із фенотипом CD3-CD16⁺CD56⁺ відрізняється у 23,3% випадків серед здорових людей на момент обстеження і у 70% – у групі хворих. Терапія за допомогою інтерлейкіну (ІЛ)-2 приводила до швидшого відновлення функції NK-клітин здорових осіб із латентним імунодефіцитом, ніж в імуноскомпрометованих пацієнтах із клінічною маніфестацією.

G. Kabalak та співавтори (2010) у групі із 149 хворих із синдромом Шегрена виявили гомозиготну делецію в гені імуноглобуліноподібного транскрипту 6-го типу (ILT6),

що кодує поверхневий рецептор природних кілерів у 8% випадків, тоді як у групі здорових людей ($n=749$) така мутація траплялася лише у 3% випадків.

I. Hwang та співавтори (2012) повідомили про дефіцит сигнального адаптера FcR γ при збереженні експресії CD3ζ у природних кілерах третини обстежених добровольців. Таке порушення призвело до слабкої експресії рецепторів NKp46 і NKp30, однак збереженої експресії молекули CD16. Подібні природні кілері не демонстрували реакції спонтанної цитотоксичності щодо пухлинних клітин, однак наявність активніше за здорові клітини брали участь в антитілозалежній цитотоксичності.

T. Ovesen та співавтори (2011) виявили дефіцит природних кілерів у більшості із 18 пацієнтів із хронічною посттимпанічною отореєю.

P. Bourin та співавтори (1993) вивчили циркадіанні ритми, пов'язані з природними кілерами. Автори з'ясували, що кожна клітина здійснює патрулювання організму приблизно один раз на 24 год, причому найбільше природних кілерів надходять до циркуляції вранці, а найменше — в нічний час.

Первинний дефіцит NK-клітин трапляється з однаковою частотою у чоловіків і жінок (Orange J.S., 2012), хоча прийом пероральних контрацептивів може зумовити підвищення частоти вторинних форм імунодефіциту в осіб з слабкою статі (Baker D.A. et al., 1989).

J. Kaplan та співавтори (1982) показали, що активність периферичних природних кілерів у новонароджених низка, ніж у дорослих людей, однак під впливом альфа-ІФН вона швидко зростає до рівня, що навіть перевищує такий у дорослих людей.

D. Rukavina та співавтори (1998) продемонстрували зниження вмісту перфорину в гранулах природних кілерів та цитотоксичних Т-лімфоцитів у осіб віком старше 70 років, особливо — у чоловіків. ІЛ-2 відновлював вміст цього білка в зазначеных клітинах *in vitro*.

S. Vaquer та співавтори (1987) виявили знижену функціональну активність природних кілерів у вагітних і продемонстрували ефективність ІЛ-2 та гамма-ІФН для потенцізації функції NK-клітин *in vitro* у таких випадках.

Гетерогеність

N.E. Kay, J.M. Zarling (1984) описали особливу форму дефіциту природних кілерів у пацієнта, в якого згодом розвинувся хронічний лімфолейкоз. Ці клітини були позбавлені азурофільних гранул, у зв'язку з чим не мали фенотипу великих гранулярних лімфоцитів, однак нормально експресували поверхневі маркерні молекули. Як відомо, саме в азурофільних гранулах містяться основні чинники агресії природних кілерів — перфорин і гранзими.

Ми також описали випадок сімейного дефіциту великих гранулярних лімфоцитів (Мальцев Д.В., 2009).

A. Komiyama та співавтори (1990) описали функціональний дефіцит природних кілерів у сіблінгів, який полягав у неможли-

вості реалізації реакцій спонтанної клітинно-опосередкованої цитотоксичності при збереженні антитілозалежної цитотоксичності T-клідерів. Переважали рецидивні респіраторні інфекції. Натомість H. Matsuzaki та співавтори (1983) повідомили про протилежну ситуацію, коли були порушені реакції антитілозалежної цитотоксичності, однак нормально реалізовувалася спонтанна цитотоксичність, що видозмінювало клінічну картину, зумовлюючи розвиток переважно автоімунної патології.

E. de Vries та співавтори (1996) виявили мутацію в гені Fcy RIIIA, що кодує молекулу CD16 природних кілерів. Мала місце субституція T-to-A в позиції 230 в обох алелях, яка призвела до заміни лейцину на гістидин у 48-й позиції першого екстрацелюлярного імуноглобуліноподібного домену Fcy RIIIA. Хлопчик страждав на рецидивні респіраторні вірусні інфекції з народження. Унього відзначалися складнення після вакцинації БЦЖ. Первинна інфекція, викликана вірусом Епштейна — Барр (Epstein-Barr virus — EBV), та вітряна віспа мали тяжкий перебіг. Часто рецидивувала інфекція, спричинена вірусом простого герпесу (Herpes simplex virus — HSV) 1-го типу (HSV-1). S. Jawahar та співавтори (1996) описали іншу мутацію в тому ж гені — субституцію T-to-A в 230 позиції, що зумовлювала заміну лейцину на гістидин у 66-й позиції першого імуноглобуліноподібного домену молекули CD16 в розпізнавальному сайті B73.1. У пацієнта відзначалися часті респіраторні вірусні інфекції та рецидивний орофікаційний герпес.

A. Aoukyat та співавтори (2003) описали тяжку хронічну активну EBV-інфекцію у хлопчика з дефіцитом LAIR-1, або CD305, що відноситься до кілінгінгібуочих рецепторів природних кілерів. NK-клітин демонстрували слабку цитотоксичність і здатність до продукції гамма-ІФН.

R. Gazit та співавтори (2004) виявили змінену експресію KIR2DL1 природних кілерів, що супроводжувалося абсолютним інгібуванням функції цих клітин у пацієнта, який страждав на рецидивній інфекції, зумовлені вірусом вітряної віспи/оперізуального герпесу (varicella-zoster virus — VZV) і цитомегаловірусом (cytomegalovirus — CMV).

K.J. Maher та співавтори (2005) повідомили про ізольований дефіцит перфорину в гранулах природних кілерів у деяких пацієнтів із синдромом хронічної втоми.

C. Eidenschenk та співавтори (2006a) описали нову форму ізольованого дефіциту природних кілерів, зумовлену мутацією в зоні центромери 8-ї хромосоми в локусі 8p11.23-q11.21. Одна хвора дитина страждала на тяжкий лімфопроліферативний синдром, викликаний EBV, а двоє інших — на рецидивні вірусні інфекції дихальної системи. Згодом в сім'ї виявлено ще 4 випадки такого імунодефіциту. Генеалогічний аналіз дозволив встановити аутосомно-рецесивний тип спадкування хвороби.

У той самий рік вийшла ще одна стаття C. Eidenschenk та співавторів (2006b), в якій описано особливу форму сімейного

дефіциту природних кілерів, який асоціювався з порушеними механізмами ІЛ-2 та ІЛ-15-залежної витривалості лімфоцитів, у зв'язку з чим ухворіхи на тлі персистуючої низької кількості NK-клітин періодично відзначалися епізодами лімфопенії.

G. Kabalak та співавтори (2010) описали генетично детермінований дефіцит ILT6 природних кілерів, ген якого розташовується у локусі 19q13, і продемонстрували асоціацію цього імунодефіциту з синдромом Шегреня.

C. Gattazzo та співавтори (2010) встановили, що у пацієнтів із лімфопроліферативним синдромом із великих гранулярних лімфоцитів ($n=15$) кілінгінгібуочий рецептор KIR3DL1 експресується лише у 13% випадків порівняно з 90% у контрольній групі. Такі відмінності пов'язані з аномально високим метиливанням промотора гена KIR3DL1, у зв'язку з чим природні кілери були позбавлені супресивних сигналів, що зазвичай обмежують їх активацію та проліферацію.

M. Machaczka та співавтори (2012) описали розвиток лімфоми Ходжкіна EBV-етіології у дорослого з біалельною мутацією в гені STXBP2, що регулює екзоцитоз перфоринмінних гранул природних кілерів.

F. Bernard та співавтори (2004) відкрили нову форму первинного дефіциту природних кілерів, асоційовану з дисморфією обличчя, нейтропенією і затримкою внутрішньоутробного розвитку. Одна дитина померла у віці 18 міс від тяжкої CMV-інфекції, а її молодша сестра залишалася здорововою у 5-річному віці, незважаючи на наявність імунодефіциту.

L. Gineau та співавтори (2012) описали 6 споріднених пацієнтів із парціальним дефіцитом MCM4, в яких відзначалася відсутність субпопуляції природних кілерів з фенотипом CD56(dim) і нормальну кількість NK CD56(bright) зізниженою проліферативною активністю. Ген MCM4 кодує геліказний комплекс MCM2–7, необхідний для реплікації дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). У цих хворих була ідентифікована мутація в сайті сплайсингу, що призводила до зсуву рамки читування і виникнення двох нових кодонів ініціації трансляції замість одного первинного. окрім ізольованого дефіциту природних кілерів, у хворих мала місце затримка росту і недостатність наднірникових залоз, а при дослідженні фібробластів відзначалися ознаки геномної нестабільності. У подальшому J.P. Casey та співавтори (2012) описали ще 10 пацієнтів із таким імунодефіцитом. Огляд з цієї проблеми здійснили C.R. Hughes та співавтори (2012).

Вірусні інфекції

Рецидивні вірусні інфекції — своєрідна візитівка ізольованого дефіциту природних кілерів.

M.G. Brown та співавтори (2001) довели вітальну роль кілінгіактивуючих рецепторів природних кілерів у захисті від вірусів.

У клінічній картині переважають часті респіраторні вірусні інфекції (Isaacs D. et al., 1981) та інфекції, викликані альфа-

герпесвірусами (Orange J.S., 2002), що пов'язано з нещодавно відкритою роллю NK-клітин у контролі вірусів у сенсорних нервових гангліях (Backström E. et al., 2003). Крім того, S. Nandakumar та співавтори (2008) показали, що у разі HSV-1-інфекції природні кілері виконують своєрідну хелперну функцію щодо цитотоксичних Т-лімфоцитів, які відіграють важливу роль у контролі над HSV-1.

Рецидивний орофакітальний і геніталійний герпес виявляють найчастіше (Sirianugraha M.C. et al., 1986; Cauda R. et al., 1989; Cheknev S.B. et al., 1994; Forbes L.R. et al., 2009; Devlin L.A. et al., 2010). Однак часом герпесвірусні інфекції можуть набувати тяжкого перебігу з ураженням нервової системи і внутрішніх органів, зокрема — у вигляді дисемінованої вітряної віспи, CMV-пневмоніту і поширеної шкірної HSV-1-інфекції. Протакий випадок повідомили С.А. Biron та співавтори (1989). Й хоча пацієнт із вірусними інфекціями вижив завдяки інтенсивній терапії, в подальшому він помер від тяжкої апластичної анемії (Orange J.S., 2002).

F. Almerigogna та співавтори (2011) описали 5 дітей зенцефалітом, викликаним HSV-1, в яких відзначався дефіцит природних кілерів. У двох із них вдалося ідентифікувати мутацію в гені транскрипту CD16A.

R. Maia та співавтори (2011) показали, що ранній рецидив герпесвірусного енцефаліту може бути зумовлений дефіцитом NK-клітин.

A. Etzioni та співавтори (2005) повідомили про дворічну дівчинку, в якої відзначалася фатальна дисемінована вітряна віспа і були відсутні природні кілері в крові, хоча всі інші вивчені показники імунітету перебували в межах діапазону норми. Батьки пацієнтки були кревними родичами, а дефіцит NK-клітин відзначався з самого народження, ще до моменту первинного контакту з VZV.

L.D. Notarangelo, E. Mazzolari (2006) також повідомили про серію випадків тяжких форм VZV-інфекції в дітей з ізольованим дефіцитом NK-клітин.

M.T. Vossen та співавтори (2005) описали 5 дітей із загрозливою для життя вітряною віспою, в яких відзначався глибокий дефіцит природних кілерів. Крім екзантеми, у хворих мав місце VZV-пневмоніт, гепатит і енцефаліт. Одна дитина померла від поліорганної недостатності, тоді як 4 інших вижили завдяки інтенсивній терапії. В них закономірно відзначалася бактеріальна суперінфекція — у крові виявили *Haemophilus influenzae* типу b, *Streptococcus pneumoniae* і бета-гемолітичний стрептокок групи А. Бактеріємію можна пояснити важким загальним станом дітей, однак P. Garcia-Peñaarrubia та співавтори (1989) продемонстрували пряму антибактеріальну дію природних кілерів.

Останнім часом з'явилось багато повідомлень про розвиток реактивованих інфекцій, викликаних лімфотропними герпесвірусами, у пацієнтів з ізольованим дефіцитом природних кілерів. V. Bekiaris та співавтори (2009) продемонстрували,

що природні кілері захищають вторинну лімфоїдну тканину від CMV завдяки CD30-залежному механізму, а T. Strowig та співавтори (2008) показали, що саме тонзиллярні NK-клітин обмежують процес трансформації В-лімфоцитів під впливом EBV шляхом продукції гамма-ІФН.

F. Bernard та співавтори (2004) описали двох сестер із сімейним дефіцитом природних кілерів, одна з яких померла від тяжкої CMV-інфекції, а інша залишалася здорововою у віці 5 років, незважаючи на збереження імунодефіциту.

N. Rai, N. Thakur (2013) описали природжену CMV-інфекцію у новонароджено-го, спричинену дефіцитом природних кілерів. Раніше подібну асоціацію виявили R. Cauda та співавтори (1987) у невеликому дослідженні ($n=29$).

EBV у пацієнтів із дефіцитом природних кілерів може бути причиною лімфопроліферативних синдромів (Eidenschenk C. et al., 2006a), пухлини із гладких м'язів у надиркових залозах (Shaw R.K. et al., 2012), хронічного мононуклеозу (Joncas J.H. et al., 1989; Aoukaty A. et al., 2003), синдрому хронічної втоми (Caliguri M. et al., 1987), фатального інфекційного мононуклеозу (Fleisher G. et al., 1982), гемофагоцитарного лімфогістоцитозу (McClain K. et al., 1988; Qiang Q. et al., 2012). Зокрема, G. Fleisher та співавтори (1982) описали 3 пацієнтів із дефіцитом природних кілерів, у яких відзначалася прогресуюча EBV-інфекція, перший з яких помер від фатального інфекційного мононуклеозу в дитинстві, другий — від легеної недостатності, зумовленої вірусним пневмонітом, у віці 38 років, а третій — залишився живим із клінікою хронічного мононуклеозу і частих гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Z.K. Ballas та співавтори (1990) описали пацієнту з кількісним дефіцитом природних кілерів та експансією клітин із фенотипом CD3⁺CD4⁻CD8⁻NKH1⁺. У неї відзначалися рецидивні кондиломи, вульварна і цервікальна карцинома *in situ*, пульмональні інфільтрати і стан гіперкоагуляції, зумовлені папіломавірусною інфекцією. Хвора померла у віці 30 років, а її сестра — в дитинстві від лейкозу. Okrim класичних проявів у вигляді шкірних папілем (Sac N.N., Ballas Z.K., 2006), кондилом, дисплазії та раку шийки матки, у таких хворих папіломавіруси можуть уражати дихальну систему, зокрема бути причиною гранулематозу легень і рецидивного папіломатозу горонті (Bonagura V.R., 2010).

У пацієнтів із дефіцитом природних кілерів може розвиватися перsistуюча лімфаденопатія, викликана Т-лімфотропним вірусом людини III типу (human T-cell lymphotropic virus type III — HTLV-III) (Fontana L. et al., 1986).

G.E. Kaiko та співавтори (2010) відзначили дефіцит природних кілерів у немовлят із хронічною інфекцією, викликаною респіраторно-синцитіальним вірусом.

R. Gazit та співавтори (2006) на тваринній моделі дефіциту рецептора Ncr1 природних кілерів показали асоціацію цього імунодефіциту з летальною інфекцією,

викликаною вірусом грипу. В подальшому A. Fox та співавтори (2012) виявили дефіцит природних кілерів у деяких пацієнтів із тяжкими формами грипу, викликаного пандемічним штамом H1N1. H. Nave та співавтори (2011) відзначили, що зменшення кількості природних кілерів у крові, яке часом трапляється у пацієнтів з ожирінням, має несприятливий вплив на тяжкість грипу, зумовленого штамом H1N1.

Ще у 1983 р. J.F. Wikowski та співавтори продемонстрували в експерименті, що вилучення природних кілерів посилює репродукцію віrusu в гепатоцитах і поглиблює прояви викликаного цим агентом гепатиту. N. Muhamma та співавтори (2011) на тваринній моделі показали пригнічення розвитку фіброзу печінки, зумовленого вірусом гепатиту C, при активації природних кілерів. Раніше J. Corado та співавтори (1997) продемонстрували дисфункцію природних кілерів у багатьох пацієнтів із вірусним гепатитом С. В. Yoffe та співавтори (1986) показали збереження репродуктивної активності віrusu гепатиту В у чоловіків із постнекротичним цирозом за наявності дефіциту природних кілерів і сприяливий перебіг інфекції в імунокомпетентних осіб.

Автоімунні ускладнення

У пацієнтів із дефіцитом природних кілерів часто виникають автоімунні ускладнення, однак залишається до кінця не зrozумілим механізм їх розвитку. Вважають, що саме хронічні вірусні інфекції є причиною зриву імунної толерантності до антигенів власного організму в таких хворих. Крім того, імунорегуляторні порушення, зокрема цитокіновий дисбаланс та нездатність до адекватної реалізації реакцій спонтанної чи антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності, також можуть пояснити деякі випадки автоімунної патології у пацієнтів з ізольованим дефіцитом природних кілерів (Wood S.M. et al., 2011). Про механізми автоімунітету при дефіциті NK-клітин докладно йдееться в огляді, здійсненому N. Schleinitz та співавторами (2010).

Вперше розвиток автоімунного ускладнення, а саме системного червоного вовчака (СЧВ), при дефіциті природних кілерів засвідчили R. Katz та співавтори (1982). У подальшому H. Matsuzaki та співавтори (1983) описали пацієнта з інсульнозалежним цукровим діабетом і хворобою Грейвса, в якого були відсутні ознаки антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності за участю природних кілерів, однак мали нормальній перебіг реакції спонтанної цитотоксичності, що стримувало розвиток тяжких вірусних інфекцій і видозмінювало клінічну картину хвороби. Пізніше R.I. Fox та співавтори (1984) встановили, що у всіх 5 досліджених пацієнтів із ревматоїдним артритом, яких лікували шляхом видалення лімфоцитів за допомогою дренажу грудного лімфатичного протоку, різко зменшена кількість природних кілерів у лімфі, хоча вміст інших субпопуляцій лімфоцитів був нормальним або навіть підвищеним.

M.R. Green та співавтори (2005) продемонстрували функціональний дефіцит природних кілерів у сім'ях, в яких траплялися випадки СЧВ і ревматоїдного артриту, що полягав у зниженні активності кілінгу мішенней і slabkій продукції цитокінів. Автори підкresлили, що причиною атоагресії у таких пацієнтів може бути не лише хронічна вірусна інфекція, але й імунна дізрегуляція, зумовлена втратою регуляторних впливів із боку природних кілерів. Відповідно до цього, J. Villanueva та співавтори (2005) показали, що дисфункция природних кілерів є типовою ознакою ювенільного ревматоїдного артриту і синдрому гіперактивації макрофагів (n=20).

A. Abrahamov, M. Schlesinger (1990) описали кількісний дефіцит природних кілерів у 16-річного пацієнта, що страждав на апластичну анемію з чотирьох років. Раніше P. Gascón та співавторам (1986) вдалося набрати цілу групу пацієнтів з апластичною анемією (n=43), в яких відзначався ізольований дефіцит NK-клітин. Вперше про асоціацію дефіциту природних кілерів і апластичної анемії повідомили E.P. Pogorelskaia та співавтори (1985). У хворих із цим імунодефіцитом можуть також траплятися випадки alopecia areata (Lutz G. et al., 1981), первинного біліарного цирозу (James S.P., Jones E.A., 1985), автоімунної нейтропенії (Thyss A. et al., 1985; Witte T. et al., 1996), цукрового діабету 1-го типу (Akesson C. et al., 2010; Jobim M. et al., 2010), синдрому Шегрена (Kabalak G. et al., 2009), СЧВ (Cederblad B. et al., 1998; Park Y.W. et al., 2009), автоімунного лімфопроліферативного синдрому з розвитком вітіліго, псоріатичного артриту, тиреоїдиту, вузлової еритеми, білатерального переднього склериту і синдрому Шегрена (Yeh S. et al., 2010).

J. Naq та співавтори (2010) показали, що резидентні природні кілери в центральній нервовій системі пригнічують Th17, запобігаючи розвитку автоімунної патології. Це може пояснити відому асоціацію дефіциту ILT6 і розсіяного склерозу в людей, яку вперше продемонстрували S. Koch та співавтори у 2005 р.

Синдром пухлинного росту

Онкологічні ускладнення у хворих із дефіцитом природних кілерів можна пояснити втратою безпосереднього імунного нагляду за мутантними клітинами, а також реактивацією деяких лімфотропних вірусів з онкогенними властивостями, зокрема — EBV. Останній механізм визначає переважання лімфопроліферативних пухлин у клінічній картині хвороби.

H.W. Ziegler та співавтори (1981) вперше повідомили про асоціацію ізольованого дефіциту природних кілерів і злоякісних пухлин. Було вивчено імунний статус у 10 хворих із хронічним лімфолейкозом порівняно з таким у контролльній групі. Встановлено, що у 9 із 10 пацієнтів не визначалася активність природних кілерів, незважаючи на підвищений рівень цих клітин у крові. При вимірюванні цієї актив-

ності у літичних одиницях в 1 мл крові виявилося, що цитотоксичний потенціал NK-клітин був принаймні у 7 разів нижчим, ніж у контролі. Лікування за допомогою фібробластного IFN та індуктора інтерфероногенезу 1:C було ефективним у 2 хворих із ранніми проявами неоплазії, однак не призвело до покращання в інших 3 пацієнтів із задавненою хворобою.

Згодом L.P. Ruco та співавтори (1983) описали глибокий дефіцит природних кілерів у всіх 10 обстежених осіб із волосатоклітинною лейкемією у невеликому контролльованому дослідженні. Автори також показали ефективність препаратів альфа-IFN у таких випадках. Пізніше B.R. Smith та співавтори (1985) повідомили ще про 4 хворих із волосатоклітинним лейкозом, у яких відзначався глибокий функціональний дефіцит природних кілерів.

Y. Fujimiya та співавтори (1987) виявили кількісний і функціональний дефіцит природних кілерів у осіб із хронічним мієлолейкозом і запропонували новий метод лікування — клонування і ампліфікацію NK-клітин. Раніше таку асоціацію описали H.W. Ziegler-Heitbrock та співавтори (1985).

C.M. Yang та співавтори (2002) повідомили про тайванську дівчинку з дефіцитом природних кілерів, у якої з 3-річного віку відзначався атопічний дерматит і рецидивний лабіальній герпес, а у 6 років розвинулася лімфома Ходжкіна.

Крім того, про причинну роль дефіциту природних кілерів повідомляли при гемофагоцитарному лімфогістоцитозі (Imashuku S. et al., 2002; Schneider E.M. et al., 2003; Horne A. et al., 2005), метастатичній меланомі (Holtan S.G. et al., 2011), лімфомі Ходжкіна (Machaczka M. et al., 2012), хронічному лімфолейкозі (Platsoucas C.D. et al., 1980), недиференційованому гострому лейкозі (Fang X.C. et al., 2010) та лейкемії з великих гранулятирних лімфоцитів (Gattazzo C. et al., 2010).

Алергічні ускладнення

Алергія не є великою характерною ознакою дефіциту природних кілерів, на відміну від багатьох інших імунодефіцитів. Як зазначалося вище, C.M. Yang та співавтори (2002) описали рецидивний атопічний дерматит у пацієнтки з верифікованим діагнозом дефіциту природних кілерів. Іноді трапляється рецидивна мультиформна еритема, асоційована з HSV-1 (Messina M.F., 2011). На прикладі тваринної моделі G.E. Kaiko та співавтори (2010) продемонстрували, як хронічний бронхіт, викликаний респіраторно-синцитіальним вірусом, трансформується в інфекційно-залежну астму в умовах дефіциту NK-клітин. Зокрема, відбувається поступове переключення на Th2-відповідь під впливом продукованого епітеліоцитами IL-25, тоді як у здорових мишів, заражених респіраторно-синцитіальним вірусом, імунна відповідь реалізовувалася переважно за Th1-типу без розвитку алергічних ускладнень. У пацієнта з дефіцитом молекули CD122 природних кілерів

M. Itoaka (2005) описав тяжку реакцію гіперчувствливості до медикаменту за типом DIHS/DRESS (Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), асоційовану з реактивованою інфекцією, викликаною вірусом герпесу людини (*human herpes virus*) 6-го типу (HHV-6).

Інші симптоми

Про розвиток дилатаційної кардіоміопатії у пацієнтів із дефіцитом природних кілерів вперше повідомили J.L. Anderson та співавтори (1982). T. Itagaki та співавтори (1988) підтвердили асоціацію дефіциту природних кілерів і дилатаційної кардіоміопатії, в патогенезі якої наразі розглядається участь вірусних агентів. L.V. Doering та співавтори (1997) продемонстрували, що показники гемодинаміки і психоемоційний стрес не впливають на цитотоксичність, опосередковану природними кілерами, у хворих з ішемічною та дилатаційною кардіоміопатією.

D.D. Kanapa та співавтори (2003) описали випадок склерозуючого холангіту, викликаного грибковою інфекцією (*Trichosporon*), у 8-річної дівчинки з ізольованим дефіцитом природних кілерів. H. Akiba та співавтори (2001) повідомили по розвиток трихофітичної гранульоми у 28-річного пацієнта з дефіцитом природних кілерів, у якого мав місце СЧВ. Грибкове ускладнення виникло після призначення кортикостероїдів з метою пригинчення активності автоімунної патології. R. Krishnaraj, A. Svanborg (1993) описали асоціацію дефіциту природних кілерів із дисемінованим аспергільозом, викликаним *Aspergillus fumigatus*.

Дефіцит природних кілерів може бути причиною інфекційних ускладнень ран після хірургічних операцій на щитоподібній залозі, як повідомили H. Cerwenka та співавтори (2001).

I.F. Kruglova (1995) продемонструвала дефіцит великих гранулятирних лімфоцитів у хворих на пульмональний туберкульоз. H. Schmitt та співавтори (1999) описали легеневу інфекцію, викликану *Mycobacterium leprae*, у пацієнта з дефіцитом природних кілерів. T. Wendland та співавтори (2000) повідомили про дисеміновану інфекцію, викликану *Mycobacterium avium*, при цьому імунодефіциті, який раніше проявлявся рецидивною VZV-інфекцією. M.A. Karalap (2009) повідомили про 117 хворих із мікст-інфекцією, спричиненою вірусами (HSV-2, CMV, вірус гепатиту С) та мікобактеріальними агентами, в яких відзначалися ознаки дефіциту природних кілерів. N. Samileh та співавтори (2006) описали ізольований дефіцит NK-клітин у дітей із лімфаденітом після введення БЦЖ.

T. Aoki та співавтори (1987) описали груп хворих (n=23) з ізольованим дефіцитом природних кілерів, у яких відзначалися випадки ремітуючої ліхоманки протягом тривалого терміну (>6 міс) або ознаки синдрому хронічної втоми. Можливий розвиток ювенільного рецидивного паротиту (López Pico E. et al., 2012).

Компенсація імунодефіциту

Дефіцит природних кілерів часом має бессимптомний перебіг, у зв'язку з чим дослідників завжди цікавили механізми компенсації імунної недостатності в таких випадках, оскільки отримані знання могли б бути корисними при розробці імуно-терапевтичних втручань пацієнтам із клінічно маніфестними формами хвороби. T. Wendland та співавтори (2010) продемонстрували, що у разі дисемінованої інфекції, викликаної *Mycobacterium avium*, дефіцит природних кілерів частково компенсувався за рахунок посилення відповіді з боку альфа-/бета- і гамма-/дельта-Т-лімфоцитів. Водночас самі природні кілери можуть компенсувати інші імунодефіцити. Зокрема, A. Ferrante та співавтори (1985) виявили підвищену кількість NK-клітин у пацієнтів після спленектомії, в яких не відзначалося інфекційних ускладнень, і пояснили цим феноменом компенсований стан цих пацієнтів. Проте у деяких пацієнтів після спленектомії відбувається зрив компенсаторних механізмів і виснаження природних кілерів, що призводить до частих гострих респіраторних вірусних інфекцій, рецидивного геніталального герпесу і хронічного лімфолейкоzu, як це продемонстрували J. Demeter та співавтори (1990) у невеликому ретроспективному дослідженні (n=48).

Трансплантування

O. Schofer та співавтори (1989) вперше переконливо продемонстрували участь природних кілерів у реакціях відторгнення транспланта. K. Hadaya та співавтори (2008) показали, що знижена здатність природних кілерів до продукції гамма-ІФН та підвищення експресії рецепторів NKG2C і NKG2D були предикторами високого ризику розвитку реактивованої CMV-інфекції у реципієнтів алогенної нирки. I. Nowak та співавтори (2012) продемонстрували у контролюваному дослідженні, що делеція 22-bp у гені KIR2DS4 природних кілерів визначала несприятливий прогноз у разі пересадки алогенної нирки (n=283). R.E. Cirocco та співавтори (2007) встановили, що дефіцит кілінгінгібуючого рецептора 2DL2 так само, як і недостатність кілінгактивуочої молекули 2DS2, асоційовані з незадовільною функцією транспланта через 1 рік після пересадки алогенної нирки (n=12).

Діагностика

Визначення кількості лімфоцитів із фенотипом CD3-CD16+CD56+ за допомогою прототичної цитофлуориметрії дозволяє ідентифікувати кількісний дефіцит природних кілерів у багатьох випадках (Whiteside T.L. et al., 1990; Gineau L. et al., 2012; Orange J.S., 2012). У разі дефіциту азурофільних гранул вміст CD3-CD16+CD56+ нормальний, проте різко зменшена кількість великих гранулярних лімфоцитів, що визначаються при цитологічному дослідженні мазка крові (Kay N.E., Zarling J.M., 1984). Іноді відзначається дефіцит при-

родних кілерів виключно в лімфі при нормальному вмісті цих клітин в крові (Fox R.I. et al., 1984). Дефіцит CD3-CD16+CD56+-клітин може бути обумовлений низькою експресією молекул CD16+ або CD56+. В такому разі вміст великих гранулярних лімфоцитів у крові залишається нормальним. При ізольованому дефіциті CD16 паралельно відзначається фагоцитарна дисфункция, оскільки цей маркер експресується нейтрофілами. Це може привести до видозміни клінічної картини за рахунок приєднання бактеріальних або грибкових інфекцій. B.N. Jaeger та співавтори (2012) продемонстрували, що видалення нейтрофілів порушує дозрівання, функціонування і гомеостаз природних кілерів. Водночас, можливий дефіцит молекули CD16 лише на фагоцитах при нормальній її експресії на поверхні природних кілерів. У такому разі може розвиватися ізоімунна нейтропенія новонароджених (Huizinga T.W. et al., 1990).

У разі якісного дефіциту природних кілерів має місце порушення функціональна активність цих клітин при нормальній або навіть підвищенні їх кількості в крові. Функцію природних кілерів оцінюють за продукцією цитокінів, адгезією до мішеней та активністю кілінгу, яку вимірюють в літичних одиницях. Додавання ІЛ-2 (Fujimura Y. et al., 1987) або альфа-ІФН (Komiyama A. et al., 1990) до культури NK-клітин дозволяє вивчити секреторну функцію природних кілерів за інтенсивністю вивільнення цитокінів. Форбл міристат стимулює переважно вироблення ІЛ-1 β , а фітогемаглутинін-М — гамма-ІФН та ІЛ-2 (Chang W.C. et al., 1989; 1991). Фітогемаглутинін застосовують у дозі 10 мкг/мл; результат оцінюють через 48 годин інкубації (Chang W.C. et al., 1989; 1991). Спонтанну цитотоксичність визначають за активністю адгезії і лізису клітин-мішеней K652 (Virelizier J.L., Griscelli C., 1981), а антітілозалежну — P815 (de Vries E. et al., 1996). Результат оцінюють у 4-годинному тесті вивільнення 51Cr (Komiyama A. et al., 1990), за цитотоксичністю однієї клітини на покривному скельці, вкритому полі-L-лізином (Fontana L. et al., 1986), або відсотком специфічної цитотоксичності при проточній цитометрії (Devlin L.A. et al., 2010). Експресію перфорину оцінюють за допомогою імуноферментного аналізу в ін tactих клітинах, а також у природних кілерах, які стимульовані альфа-ІФН, приєднаними до поліетиленгліколю (Portales P. et al., 2003).

Класифікація

J. Orange (2006) запропонував виділити три різновиди синдрому дефіциту

природних кілерів, зокрема — абсолютний (Absolute natural killer cell deficiency — ANKD), класичний (Classical natural killer cell deficiency — CNKD) і функціональний дефіцит природних кілерів (Functional natural killer cell deficiency — FNKD) (таблиця).

Дефіцит природних кілерів офіційно включено в авторитетну світову базу даних On-line Mendelian Inheritance in Man (entry 609981). Міжнародні експерти запропонували робочий варіант критеріїв діагностики цього імунодефіциту (<http://bioinf.uta.fi/xml/idr/ff/FF135.xml?style=pdf>).

Диференційна діагностика

Необхідно проводити диференційний діагноз між первинним і вторинним дефіцитом природних кілерів.

Крім того, існує кілька хвороб імунної системи з подібними клінічними проявами, які слід мати на увазі при проведенні диференційної діагностики. Йдеться про вибркові дефіцити альфа- та гамма-ІФН (Virelizier J.L., 1984), ідіопатичну Т-клітинну лімфопенію, дефіцит молекули CD8 (Farhoudi A. et al., 2005), спадкову моноцитопенію, дефіцити TLR-3 (Yang C.A. et al., 2012), ISG15 та NKT-клітин (Zeng W. et al., 2002).

Так, J.L. Virelizier, C. Griscelli (1981) описали хлопчика віком 4 роки, що страждав на тяжкі і часті бактеріальні (стафілококи, пневмококи, клебасієли, мораксели) і вірусні (аденовіrus) інфекції, у якого виявили вибркове порушення продукції лейкоцитарних ІФН. Цей імунодефіцит призводив до вторинного зниження кількості і функціональної активності природних кілерів. Призначення препарату альфа-ІФН із замісною метою привело до відновлення імунного статусу.

C.A. Yang та співавтори (2012) повідомили про дисфункцию Toll-like рецептора 3-го типу, обумовлену L412F-поліморфізмом гена TLR-3, як причину рецидивного лабіального герпесу у людей. Раніше дефіцит TLR-3 був виявлений у пацієнтів зі скрінінгом HSV-1-енцефалітом, менінгітом Моллара HSV-2-етіології та рецидивним герпесвірусним стоматитом, які можуть траплятися у пацієнтів з ізольованим дефіцитом природних кілерів.

W. Zeng та співавтори (2002) повідомили про вибркову редукцію субпопуляції NKT-клітин у кістковому мозку у пацієнтів з апластичною анемією, яка часто розвивається при дефіциті NK-клітин. Крім того, у разі недостатності NKT-лімфоцитів відзначаються мікобактеріальні і вірусні інфекції, схильність до гіперергічних реакцій і целіакія.

J. Andersson та співавтори (1999) описали вибрковий дефіцит гамма-ІФН у 28-річної пацієнтки, у якої розвинулася

Класифікація синдрому дефіциту природних кілерів за J. Orange (2006)				
Форма	Функція	Кількість NK	Кількість NKT	Кількість NK
ANKD	Порушені	Порушені	Порушені	Biron C.A. et al., 1989; Wendland T. et al., 2000; Etzioni A. et al., 2005; Notarangelo L.D., Mazzolini E., 2006
CNKD	Порушені	Не порушені	Порушені	Ballas Z.K. et al., 1990; Akiba H. et al., 2001
FNKD	Порушені	Не порушені	Не порушені	Fleisher G. et al., 1982; Komiyama A. et al., 1990; Aoukaty A. et al., 2003; Gazit R. et al., 2004

тяжка реактивована EBV-інфекція з розвитком інтерстиційного пневмоніту, багатовогнищевого лейкоенцефаліту та виразок слизової оболонки генітального тракту. Ремісія хвороби була досягнута за рахунок довготривалої замісної терапії препаратом рекомбінантного гамма-ІФН. Лікування ацикловіром, преднізолоном і внутрішньовенним (в/в) імуноглобуліном, що проводилося до цього моменту, не приводило до кардинального покращання стану пацієнтки.

D.C. Vinh та співавтори (2010) описали аутосомно-домінантну моноцитопенію, що призводила до розвитку рецидивних мікобактеріальних, вірусних, грибкових інфекцій та мієлодисплазії, що нагадувало дефіцит природних кілерів.

D. Bogunovic та співавтори (2012) ідентифікували спадковий дефіцит молекули ISG15 — ІФН-індуцибельного внутрішньоклітинного протеїну, задіяного в реакціях клітинного імунітету. У цих пацієнтів відзначався вторинний дефіцит природних кілерів, зокрема — слабка здатність до продукції гамма-ІФН. Однак у клініці розвивалися виключно мікобактеріальні інфекції, а стійкість до вірусів була збережена.

Дефіцит молекули CD8, що експресується цитотоксичними Т-лімфоцитами, може бути причиною аналогічних рецидивних вірусних інфекцій, які відзначаються при дефіциті природних кілерів (Farhoudi A. et al., 2005).

Подібний клінічний спектр також відзначається у пацієнтів з ідіопатичною Т-клітинною лімфопенією, діагноз якої встановлюють пацієнтам зі стійким і глибо-ким зменшенням кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів у крові за відсутності ознак інфекції, викликаної вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), та нормальними іншими показниками імунного статусу (Sternfeld T. et al., 2005).

Дефіцит природних кілерів та інші імунодефіцити

Якщо говорити про зв'язок ізольованого дефіциту природних кілерів та інших імунодефіцитних хвороб, то можна виділити, принаймні, три різні клінічні ситуації. Дефіцит природних кілерів може бути складовою інших імунодефіцитів із ширшим фенотипом, наприклад, деяких недиференційованих клітинних або комбінованих імунодефіцитів. Зокрема, S. Pahwa та співавтори (1983) повідомили про тяжку CMV-інфекцію у 20-місячного пацієнта, що проявлялася фебрильною температурою, рецидивною пневмонією, екзантемою, лімфаденопатією, виразками слизової оболонки ротової порожнини. В імунному статусі відзначалася нейтропенія, знижені концентрації IgG та IgA в сироватці крові, порушена функціональність Т-, В-лімфоцитів і природних кілерів. На підставі цих даних встановлено діагноз недиференційованого комбінованого імунодефіциту. Пацієнт отримав 4 курси лікування препаратом альфа-ІФН в дозі від 2 до 1 млн міжнародних одиниць (МО) протягом 10; 28; 80 і 67 діб відповідно. Гіпер-

імунну плазму вводили кожні 3 тиж. Весь курс терапії тривав 9 міс. Вдалося досягти компенсації імунодефіциту й усунення реактивованої CMV-інфекції. S. Ng та співавтори (2011) повідомили про дефіцит природних кілерів у пацієнта з вираженою гіпертрофією тимусу, в якого в подальшому S. Masuda (2011) встановив діагноз синдрому Гуда.

Водночас можливе співіснування у одного пацієнта ізольованого дефіциту природних кілерів та іншої імунодефіцитної хвороби, до складу якої зазвичай не входить дефіцит NK-клітин, що пов'язано з високою частотою цієї малої імунної дисфункції у людській популяції. Наприклад, J. Tóth та співавтори (1983) повідомили про поєднання дефіциту природних кілерів і С1q-компоненту комплементу в сім'ї, в якій відзначалися випадки СЧВ-подібного синдрому. D.B. Bittleman та співавтори (1994) описали співіснування тотально-го дефіциту C2 і NK-клітин у пацієнта, який страждав на рецидивній інфекції, перикарdit і гломерулонефрит, у якого згодом розвинулися гостра ревматична лихоманка і СЧВ. M.D. Witt та співавтори (2002) описали тяжкий некротичний лімфаденіт HSV-1-етології у пацієнта, в якого відзначалося поєднання загального варіабельного імунодефіциту і дефіциту природних кілерів. V.R. Bonagura та співавтори (1989) повідомили про пацієнта із загальним варіабельним імунодефіцитом, у якого на тлі в/в імуноглобулінотерапії розвинулася пневмонія, викликана *Pneumocystis carinii*. Під час добостеження у цього хвого виявили глибокий функціональний дефіцит природних кілерів, яким пояснили розвиток ускладнення, характерного для клітинних імунодефіцитів. M. Clerici та співавтори (1988) виявили дефіцит природних кілерів у 57-річного пацієнта з загальним варіабельним імунодефіцитом, в якого розвинулася тяжка EBV-інфекція. B. Ostenstad та співавтори (1997) описали дефіцит природних кілерів у хлопчика з гіпер-IgM-синдромом, зумовленим мутацією в гені CD40L. Цікаво, що кількість NK-клітин підвищилася після призначення препарату рекомбінантного гранулоцитарного колоніестимулюючого фактора з приводу нейтропенії. E.G. Davies та співавтори (1982) виявили дефіцит природних кілерів у двох немовлят із синдромом затриманого відпідніння пуповини. Аскорбінова кислота частково відновлювала рухливість нейтрофілів, однак не впливала на NK-клітини. T. Inaba та співавтори (1989) описали дефіцит IgM та природних кілерів у пацієнта, в якого розвинулася стафілококова піодермата фатальний інфекційний мононуклеоз.

I, нарешті, можливий розвиток вторинного дефіциту природних кілерів у хвого з первинним імунодефіцитом, до фенотипу якого не входить це порушення. N. Adachi та співавтори (1997) описали у пацієнта із хворобою Швахмана транзиторний кількісний і якісний дефіцит природних кілерів внаслідок дефіциту вітаміну Е. Гіповітаміноз розвинувся у зв'язку з тривалим диспептичним синдромом, зумовленим недостатністю підшлункової залози, що є об-

лігатною ознакою цього фагоцитарного імунодефіциту. Кількість і функція NK-клітин відновилися після призначення альфатокоферолу.

Вторинний дефіцит природних кілерів

При діагностиці вторинного дефіциту природних кілерів обов'язкове з'ясування причини імуносупресії, а усунення імуносупресивного чинника чи спровокованого ним метаболічного порушення має призводити до відновлення кількості або функції NK-клітин. Так, T. Mogi та співавтори (2000) описали дефіцит природних кілерів у пацієнта з нефротичним синдромом з мінімальними змінами під час ремісії хвороби Ходжкіна. Лікування преднізолоном усунуло дисфункцію нирок і сприяло компенсації імунодефіциту. J.M. Quesada та співавтори (1995) виявили дефіцит природних кілерів у осіб, які перебувають на гемодіалізі. Безпосередньою причиною вторинної імуносупресії була недостатність кальцитролу, оскільки застосування відповідного препарату зумовило нормалізацію імунного статусу. R.E. Pollock та співавтори (2000) продемонстрували тимчасове пригнічення функції природних кілерів під впливом хірургічного стресу після операції з приводу сарком та інших солідних пухлин. Імуносупресія тривала близько 18 год і самоусувалася, якщо не призводила до інфекційних ускладнень. S.J. Oosterling та співавтори (2006) показали ефективність періоперативної терапії альфа-ІФН у хірургічних хворих для компенсації імунодефіциту, пов'язаного з операцівним втручанням. До причин дефіциту природних кілерів можна віднести зализо-дефіцитну анемію (Santos P.C., Falcão R.P., 1990), велику таласемію (Akbar A.N. et al., 1986), шистосомоз (Gastl G.A., et al., 1986), серповидноклітинну анемію (Tara-zoglou E. et al., 1985), ниркову недостатність (Chen X.F., Wang P.X., 1989), анемію Фанконі (Hersey P. et al., 1982), тяжку депресію (Zorrilla E.P. et al., 2001), алкоголь (Nair M.P. et al., 1990), прийом глюкокортикоїдів (Nair M.P., Schwartz S.A., 1984). Однак у разі вторинної імуносупресії за звичай формується імунодефіцит із ширшим фенотипом, оскільки уражаються й інші субпопуляції лімфоцитів, що полегшує диференційну діагностику з первинними ізольованими дефіцитами природних кілерів.

Лікувальні втручання

Лікування потребують особи з клінічно-маніфестними формами хвороби (Wood S.M. et al., 2011). Можна виділити принаймні два напрямки терапії — базисне лікування і терапія клінічних проявів (інфекційних, автоімунних і онкологічних) (Orapde J.S., 2013).

Дієта

J. Bagope, J.R. Hebert (1988) показали, що поліненасичені жирні кислоти пригнічують активність природних кілерів шляхом індукції синтезу простагландинів з імуносупресивними властивостями. Цю особу

ливість слід враховувати при виборі дієти пацієнтам із верифікованим діагнозом ізольованого дефіциту NK-клітин, особливо — у хворих із судинними чинниками ризику. G. Ravaglia та співавтори (2000) вивили вплив мікронутрієнтного статусу на функцію природних кілерів у осіб віком старше 90 років. Кількість NK-клітин позитивно корелювала зі вмістом цинку (чоловіки: $r=0,573$; $p=0,007$; жінки: $r=0,373$; $p=0,031$) та селену у сироватці крові (жінки: $r=0,409$; $p=0,018$). Натомість цитотоксична активність природних кілерів у жінок позитивно корелювала із сироватковою концентрацією вітаміну Е та убіхіну ($p<0,05$). Отже, корекція порушеного мікронутрієнтного статусу може розгляматися як раціональний компонент терапії у хворих із дефіцитом природних кілерів, особливо осіб старечого віку. E. Tarazoglou та співавтори (1985) на прикладі двох добровольців показали, як вилучення цинку з раціону призводило до розвитку дефіциту природних кілерів, який усувається після відновлення повноцінного харчування. J.I. Allen та співавтори (1983) вперше описали пригнічення функції природних кілерів при дефіциті цинку в людини.

Базисна терапія

Природні та рекомбінантні альфа-ІФН продемонстрували ефективність при дефіциті природних кілерів у дослідженнях *in vitro* та *in vivo*. Зокрема, V.R. Bonagura та співавтори (1989) показали, що додавання альфа-ІФН в дозі 800 МО/мл до культури природних кілерів у пацієнта з якісним імунодефіцитом приводило до поступового зростання функціональної активності цих клітин з $9,2\pm7,7\%$ до $17,2\pm14,9\%$. A.P. Kelly та співавтори (1984) провели подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, в якому показали відновлення порушеної функціональної активності природних кілерів у реципієнтів алогенної нирки під впливом терапії рекомбінантним альфа-ІФН, що забезпечувало профілактичний ефект щодо CMV-інфекції. W.R. Frederick та співавтори (1985) усунули індуковане ВІЛ пригнічення функції природних кілерів за допомогою альфа-ІФН, забезпечивши профілактичний ефект щодо епізодів реактивізації CMV ($n=19$). D.M. See, J.G. Tilles (1996) провели подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності альфа-_{2a}-ІФН у пацієнтів із синдромом хронічної втоми, в яких відзначався ізольований дефіцит природних кілерів або поєднане імунне порушення, що додатково включало дисфункцию Т-клітин ($n=26$). Терапія тривала 12 тижнів. Продемонстровано виражене підвищення активності природних кілерів — з $35,1\pm11,7$ до $91,5\pm22,7$ літичних одиниць ($p<0,01$) та підвищення якості життя пацієнтів, що оцінювали за критеріями QOL. R. Portales та співавтори (2003) продемонстрували, що альфа-ІФН відновлює викликане ВІЛ пригнічення експресії перфорину в природних кілерерах *in vivo*. K. Shiozawa, S. Shiozawa (2006) продемонстрували ефективність альфа-ІФН у низькій (450 МО/добу) дозі шляхом перорального застосування у пацієнтів з аномально малою кількістю природних кілерів у крові, які страждали нахворобу

Шегрена. N.N. Sac, Z.K. Ballas (2006) успішно застосували препарат альфа-ІФН у пацієнта з дефіцитом природних кілерів, що проявляється рецидивними папіломами.

Якщо говорити про механізм дії препаратів альфа-ІФН у разі цього імунодефіциту, то, окрім прямого противірусного ефекту безпосередньої замісної функції, ці ліки посилюють секреторну активність природних кілерів, збільшують кількість цитоплазматичних гранул, потенціюють адгезію і кілінг мішней, однак на проліферативну активність діють меншою мірою.

Іноді трапляється резистентність до альфа-ІФН, вперше описана G. Fleisher та співавторами у 1982 р., а в подальшому ґрунтовно охарактеризована Y. Fujimiya та співавторами (1986), що потребує проведення альтернативних імунотерапевтичних втручань.

Препарати бета- та гамма-ІФН також ефективні у лікуванні пацієнтів із дефіцитом природних кілерів (Ziegler H.W. et al., 1981; Hershey P. et al., 1982; Bandyopadhyay S. et al., 1987), однак мають меншу доказову базу, ніж альфа-ІФН. Ці лікарські засоби, особливо препарати гамма-ІФН, можуть бути випробувані у пацієнтів із резистентністю до стартової терапії альфа-ІФН. Y. Shi, C.T. Lutz (2002) показали, що гамма-ІФН забезпечує контроль над В-лімфоцитами, трансформованими під впливом EBV, і цей ефект опосередкований цитотоксичними Т-клітинами, що може бути ефективним компенсаторним механізмом у разі дефіциту природних кілерів. T. Fujisaki та співавтори (1993) продемонстрували терапевтичний ефект препарату рекомбінантного гамма-ІФН при тяжкій хронічній активній EBV-інфекції в невеликому контролюваному дослідженні.

Препарати рекомбінантного ІЛ-2 також показали ефективність у лікуванні дефіциту природних кілерів *in vitro* та *in vivo*. Окрім безпосередньої замісної дії та опосередкованого посилення функції природних кілерів, ІЛ-2 забезпечує виражений проліферативний ефект, який може бути корисним при кількісних порушеннях. Однак висока вартість і частий розвиток вираженого гігроподібного синдрому обмежують клінічне застосування цих ліків. A.H. Rook та співавтори (1983) продемонстрували усунення депресії природних кілерів і зростання цитотоксичного потенціалу цих клітин щодо лімфоцитів, інфікованих CMV, у пацієнтів із синдромом набутого імунодефіциту ($n=6$) під впливом рекомбінантного ІЛ-2. M. Caligiuri та співавтори (1987) апробували рекомбінантний ІЛ-2 у пацієнтів із дефіцитом природних кілерів, що проявляється синдромом хронічної втоми EBV-етіології ($n=41$). Продемонстровано відновлення здатності NK-клітин до кілінгу K562, хоча цитотоксичний ефект щодо EBV-інфікованих В-лімфоцитів залишився дещо ослабленим. A. Plebani та співавтори (2000) повідомили про повне відновлення функції природних кілерів у пацієнта із синдромом Грісцелі під впливом препарату ІЛ-2. Відповідно до цього, N.E. Kay, J. Zarling (1987) за допомогою рекомбі-

нантного ІЛ-2 досягли відновлення функціональної активності NK-клітин у хворого з ізольованим дефіцитом природних кілерів, у якого розвинулася В-клітинна лейкемія. S. Specter та співавтори (1989) показали, що за допомогою ІЛ-2 можна як усунути, так і запобігти супресії природних кілерів при вживанні дельта-9-тетрагідроканабілу. E. Lotzová та співавтори (1991) досягли генерації цитотоксичних природних кілерів у крові й кістковому мозку пацієнтів із гострим міелолейкозом при тривалій інфузії рекомбінантного ІЛ-2. H.N. Lode та співавтори (1998) продемонстрували опосередковану природними кілерами ерадикацію метастазів нейробластоми в кістковому мозку при проведенні терапії з використанням ІЛ-2, зв'язаним за допомогою методів генної інженерії з антисіалогангліозидними антитілами GD-2. N.J. Megapol та співавтори (1996) показали, що щоденні підшкірні ін'єкції рекомбінантного ІЛ-2 у низькій дозі стимулюють природні кілери *in vivo* без суттєвої токсичності. A. Toren та співавтори (2000) здійснювали успішну терапію середніми і високими дозами рекомбінантного ІЛ-2 у вигляді підшкірних ін'єкцій протягом двох років після аутологічної пересадки кісткового мозку у 5 дітей з IV стадією нейробластоми. Відзначалося відновлення раніше порушені кількості і функціональної активності природних кілерів, зокрема їх здатності знищувати K562 і клітини нейробластоми. В одного пацієнта, якому передчасно відмінили імунотерапію у зв'язку з розвитком енцефалопатії, трапився рецидив пухлини.

Існують поодинокі повідомлення щодо ефективності ридостину (Cheknev S.B. et al., 1994), лентінану (Aoki T. et al., 1987) і тимопоетину (Fiorilli M. et al., 1981) при дефіциті природних кілерів, однак ці дані мають бути перевірені в додаткових дослідженнях, перш ніж можуть бути рекомендовані до широкого застосування у клінічній практиці.

Y. Fujimiya та співавтори (1987) розробили спеціальний метод замісної терапії — клонування і ампліфікацію природних кілерів, отриманих від самого хворого, у штучних умовах за наявності альфа-ІФН та ІЛ-2. Зважаючи на технічну складність і високу вартість методу, останній може бути апробований лише у деяких імуносуприметованих пацієнтів із тяжкими клінічними симптомами у разі резистентності до доступних фармакотерапевтичних втручань.

Трансплантація кісткового мозку відається найрадикальнішим методом лікування тяжких форм дефіциту природних кілерів, однак наразі бракує повідомлень і клінічних досліджень з цієї проблеми. L.D. Notarangelo, E. Mazzolari (2006) провели успішну пересадку алогенного кісткового мозку дитині віком 4,5 року з дефіцитом природних кілерів, що проявляється тяжкою рецидивною VZV-інфекцією. Натомість C.A. Biron та співавтори (1989) зауважили смерть пацієнта з дефіцитом природних кілерів від ускладнень після трансплантації з приводу рефрактерної

апластичної анемії. Раніше імунонедефіцит маніфестував герпесвірусними інфекціями (HSV-1, VZV, CMV).

Інші терапевтичні втручання

Імуноглобулін в дозі 500 мг/кг маси тіла в/в пригнічує функціональну активність природних кілерів, як це продемонстрували C.B. Coulam, C. Goodman (2000) у групі вагітних із загрозою передчасних пологів, що слід враховувати при плануванні раціональної імунотерапії, особливо у пацієнтів з поєднанням дефіциту природних кілерів і гіпо- або дисімуноглобулініємії, які потребують застосування імуноглобуліну в/в для компенсації недостатності гуморального імунитету. Водночас застосування імуноглобуліну в/в сприяє зменшенню рецидивів генітального герпесу (Masci S. et al., 1995). Більше того, R.W. Finberg та співавтори (1992) продемонстрували, що високодозова терапія в/в імуноглобуліном (2 г/кг) підвищує кількість і посилює активність природних кілерів людини, тому питання доцільноти імуноглобулінотерапії має розглядатися окремо в кожному конкретному випадку.

Оскільки навіть низькодозова терапія пероральними контрацептивами пригнічує активність природних кілерів (Baker D.A. et al., 1989), жінкам із дефіцитом NK-клітин слід рекомендувати інші способи контрацепції.

Гіпертермія посилює функціональну активність природних кілерів *in vivo* (Frey B. et al., 2012), тому необхідний раціональний підхід до антипретичної терапії у пацієнтів із дефіцитом NK-клітин.

Профілактична противірусна терапія за допомогою ациклічічних аналогів гуанозину та іміквімоду показана пацієнтам, у клінічній картині яких переважають рецидивні вірусні інфекції. Зокрема, такий підхід з успіхом застосовується в Baylor College of Medicine (Orange J.S., 2013). C.A. Biron та співавтори (1989) успішно застосовували у пацієнта з дефіцитом природних кілерів довготривалу профілактичну терапію ацикловіром, за рахунок якої вдавалося стимулювати прояви HSV-1 і VZV-інфекцій, однак згодом хворий почергові зірваннями зупиняв терапію, що є наслідком необхідності застосування базисної терапії імунодефіциту.

Вакцинація проти HSV-1, VZV і папіломавірусів за рахунок індукції специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів може сприяти компенсації зниженої резистентності до зазначених вірусних агентів у деяких пацієнтів із дефіцитом природних кілерів (Orange J.S., 2013). Однак при подібному імунонедефіциті описані випадки дисемінованої вакцинаційованої вітряної віспи (Vapovic T. et al., 2011), що ставить під сумнів безпеку застосування живих атенуєзованих противірусних вакцин у пацієнтів з дефіцитом NK-клітин. Вакцинація БЦЖ протипоказана (de Vries E. et al., 1996; Samileh N. et al., 2006).

У разі бактеріальних і грибкових інфекцій у пацієнтів із дефіцитом природних кілерів показане додаткове застосування антимікробних хіміопрепараторів. Лікування має бути агресивним, як і при інших імуно-

дефіцитах (Orange J.S., 2013). M.T. Vosse та співавтори (2005) дійшли до підсумку про успішне лікування бактеріальних суперінфекцій як ускладнень тяжкої вітряної віспи у дітей із дефіцитом природних кілерів шляхом інфузійної антибіотикотерапії. H. Schmitt та співавтори (1999) повідомили про ефективне лікування легеневої інфекції, викликаної *Mycobacterium chelonei*, за допомогою комбінованої терапії із застосуванням кларитроміцину, рифабутину і спарфлоксацину у 36-річного пацієнта з ізольованим дефіцитом природних кілерів. T. Wendland та співавтори (2000) засвідчили неефективність стандартної антимікробної терапії у пацієнта з дефіцитом природних кілерів, в якого розвинулася фатальна дисемінована інфекція, викликана *Mycobacterium avium*. H. Akiba та співавтори (2001) вилікували тяжку грибкову інфекцію, зумовлену *Trichophyton rubrum*, у 28-річного пацієнта з дефіцитом природних кілерів за допомогою ітраконазолу, причому терапевтичний ефект був досягнутий лише при концентрації препарату в сироватці крові на рівні 198 нг/мл, а в осередках ураження — 210 нг/мл.

A. Kreutzman та співавтори (2012) з'ясували, що відсутність таких генів кілінг-інгібуючих рецепторів природних кілерів як KIR2DL5A ($p=0,0489$), 2DL5B ($p=0,030$) і 2DL5all ($p=0,0272$) була пов'язана з краткою реакцією на дазатиніб, протипухлинний засіб групи інгібіторів тирозинкіназ, у хворих із хронічним мієлолейкозом ($n=191$). Подібний зв'язок відзначений також щодо двох кілінгактивуючих молекул — 2DS1 ($p=0,061$) та 2DS2 ($p=0,071$).

Прогноз

Перебіг дефіциту природних кілерів непередбачуваний (Wood S.M. et al., 2011). Деякі раніше здорові пацієнти помирали лише від одного епізоду інфекції, інші ж хворіли тривалий час без розвитку летальних ускладнень (Vosse M.T. et al., 2005). Навіть найближчі родичі з однаковим імунонедефіцитом можуть мати принципово різний перебіг хвороби — від асимптомного до фатального (Bernard F. et al., 2004), що свідчить про роль індивідуального досвіду контактів з інфекційними агентами і впливу додаткових чинників середовища (Eidenschenk C. et al., 2006a). Абсолютний дефіцит природних кілерів має гірший

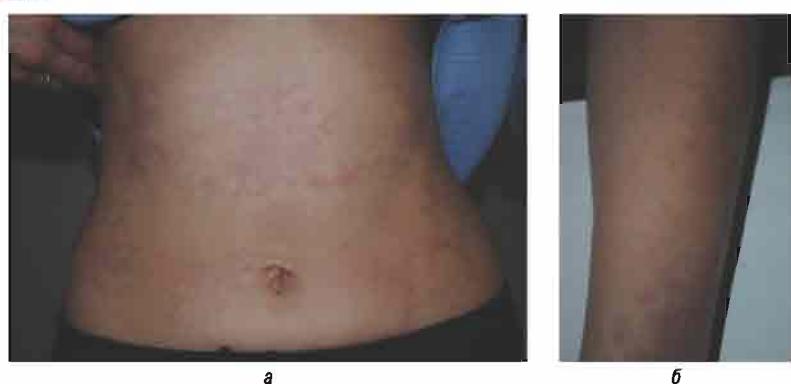
прогноз, ніж класичний і функціональний. У першому випадку в дитинстві або молодому віці померли 5 із 10 пацієнтів, прояких повідомили нещодавно, причому один з них вижив лише завдяки трансплантації кісткового мозку. У другому випадку загинули лише 3 із 10 хворих (Orange J.S., 2013). Призначення імуносупресантів різко погіршує прогноз, як це продемонстрували H. Akiba та співавтори (2001), однак надання медичної допомоги (і особливо — адекватних імунотерапевтичних втручань) покращує наслідки хвороби у клінічно маніфестних випадках (Notarangelo L.D., Mazzolari E., 2006).

Клінічний випадок 1

Хвора Ш., 1965 року народження. Поступила до нейрохірургічного відділення зі скаргами на напади втрати свідомості, слабкість у м'язах, запаморочення, порушення ходи. Вважає себе хворою з 1992 р., коли зненацька розвинувся геміпарез справа. У 1994 р. стався новий напад, який супроводжувався поглибленим руховим розладом у правих кінцівках, моторною афазією, атаксією. У подальшому подібні напади регулярно повторювалися з нарощанням неврологічного дефіциту. Близько 5 років назад приєдналися пароксизми втрати свідомості із судомами у м'язах кінцівок, які згодом набули поліморфного характеру. В молодості перенесла гостру ревматичну лихоманку.

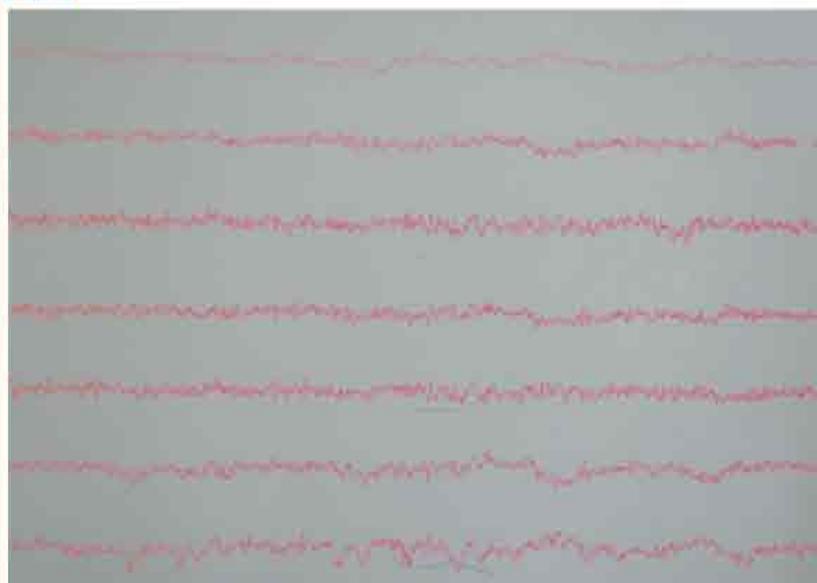
При об'єктивному огляді виявлено ретикулярні ліведи на шкірі (рис. 1). Серце, легені, органи черевної порожнини, нирки без особливостей. У неврологічному статусі відзначається зниження інтелекту до рівня деменції, порушена критика до власного стану, ейфоризація. Насильницький сміх і плач. Дрібнорозмішний горизонтальний ністагм в обидва боки. Дизартрія, дисфагія, дисфонія. Девіація кінчика язика вправо при висовуванні. Тетрапарез із переважним ураженням лівих кінцівок. Сухожильні і періостальні рефлекси підвищені, викликаються з розширеними рефлексогенними зонами. Позитивні симптоми Бабінського, Штрюмпеля, Россолімо. Відзначаються субкортикальні рефлекси та симптомом Марінеску — Радовічі. Виконує координаторні проби з промахуванням та інтенційним тремором. Порушення функції стояння і ходи.

Рис. 1



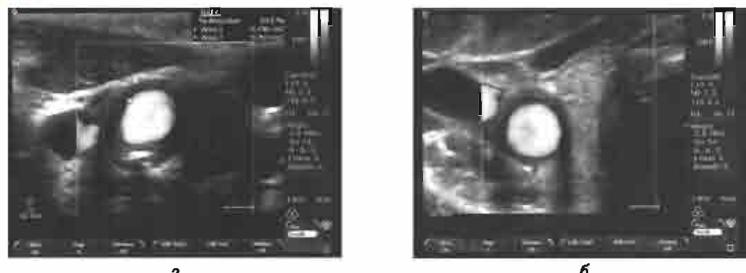
Шкірні прояви васкуліту у хворої Ш.

Рис. 2



Електроенцефалографія хворої Ш.

Рис. 3



Допплерографічне обстеження церебральних судин хворої Ш.

З приводу пароксизмів втрати свідомості виконана електроенцефалографія, за допомогою якої вдалося ідентифікувати розряди загострених повільних і гострих потенціалів у лівій скроневій частці з акцентом вперед (рис. 2).

У зв'язку з ретикулярним ліведо здійснено допплерографічне дослідження судин — продемонстровано дифузне потовщення комплексу інтима-медіа з концентричним звуженням просвіту судин (рис. 3).

ЕхоДенцефалографічне дослідження показало зміщення розширеного М-ехо на 1,5–2 см, а також вираженість латеральних сигналів; пульсація досягала 40–50%.

На магнітно-резонансній томографії (МРТ) візуалізована виражена атрофія головного мозку зі множинними вогнищами демелінізації та енцефаломаліяції в білій речовині великих півкуль (рис. 4).

Виконана люмбальна пункция: ліквор прозорий, блок — 0,099 г/л, реакція Нонне — Апельта — негативна, реакція Панді — позитивна, глюкоза 3,9 ммоль/л, цітоз — 1 лімфоцит/мл.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) сироватки крові та ліквору з видоспецифичними праймерами герпесвірусів виявилися негативними, однак відзначався аномальний індекс специфічних IgG до VZV (1,301) і HHV-6 (0,159), тоді як індекс-

си щодо HSV-1, CMV і EBV демонстрували нормальний розподіл імуногlobулінів.

За даними загального аналізу крові рівень лейкоцитів коливався в межах 11,8–9,7 · 10⁹/л.

Розгорнуті імунологічні дослідження дозволили виявити лише одне порушення — глибокий дефіцит природних кілерів.

Імунограми неодноразово виконували у двох незалежних лабораторіях (лабораторії нейроімунології Інституту нейрохірургії Національної академії медичних наук (НАМН) України та лабораторії імуно-діагностики Інституту імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця). Застосовувався метод проточної цитометрії з визначенням лімфоцитів із фенотипом CD16⁺ та CD3-CD16⁺CD56⁺. Кількість клітин коливалася від 0,051 до 0,125 · 10⁹/л при нормі — 0,20–0,45 · 10⁹/л. Великі гранулярні лімфоцити відзначалися в мазках крові у слідових кількостях. Тести на анти-тіла до двостіральної ДНК, фосфоліпідів, ревматоїдний фактор, антінейтрофільні цитоплазматичні антитіла були негативними. Рівень антистрептолізину О (АСЛО) не перевищував 200 МО/мл. С-реактивний блок — негативний.

Після курсу противірусного лікування хворій призначено довготривалу безперервну імунотерапію препаратом рекомбінантного альфа-ІФН, за рахунок чого

вдалося досягти спочатку стабілізації, а згодом — часткового регресу симптомів, однак зі збереженням ознак інвалідності. Своєчасна імунодіагностика та імунотерапія дозволили б уникнути інвалідності у цьому випадку.

Це перше у світі повідомлення щодо асоціації дефіциту природних кілерів із VZV-васкулітіом і HHV-6-лейкоенцефалітом, хоча про інші тяжкі форми VZV-інфекції у таких хворих повідомляли раніше (Etzion A. et al., 2005; Vossen M.T. et al., 2005), а HHV-6 розглядався у контексті реакцій гіперчутливості до лікарських засобів (Inaoka M., 2005). Випадки VZV-васкулопатії (Мальцев Д.В., Климчук В.В., 2011) та HHV-6-лейкоенцефаліту (Мальцев Д.В., 2012) у пацієнтів з іншими порушеннями в імунітеті нами описано в попередніх публікаціях.

Клінічний випадок 2

Хвора Л., 17 років. Звернулася до Інституту імунології та алергології зі скаргами на крововиливи на шкірі, насильницькі скорочення м'язів обличчя і шиї, періодичні набряки і біль у великих суглобах.

З анамнезу з'ясовано, що в дитинстві часто хворіла на ангіні. Неодноразово у мазках із задньої стінки глотки бактеріологічно визначався бета-гемолітичний стрептокок групи А. У віці 5 років перенесла гостру ревматичну лихоманку. Після цього почав розвиватися ревмокардит. На момент обстеження має місце недостатність мітрального клапана II ступеня з фіброзом стулок за даними ехокардіографії. У віці 7 років дебютувала мала хорея з типовим хореоатетозом, проявія якої купувалися до 12-річного віку. Однак згодом розвинувся інший гіперкінез у вигляді тіків і вокацій, який відзначався на момент обстеження.

У 5 років перенесла тяжкий інфекційний мононуклеоз, після якого, як стало відомо нині, розвинулася хронічна активна EBV-інфекція, яка призвела до нових ускладнень — спочатку автоімунної тромбоцитопенічної пурпурі, потім — рецидивного артриту, а нині — енцефаломіеліту.

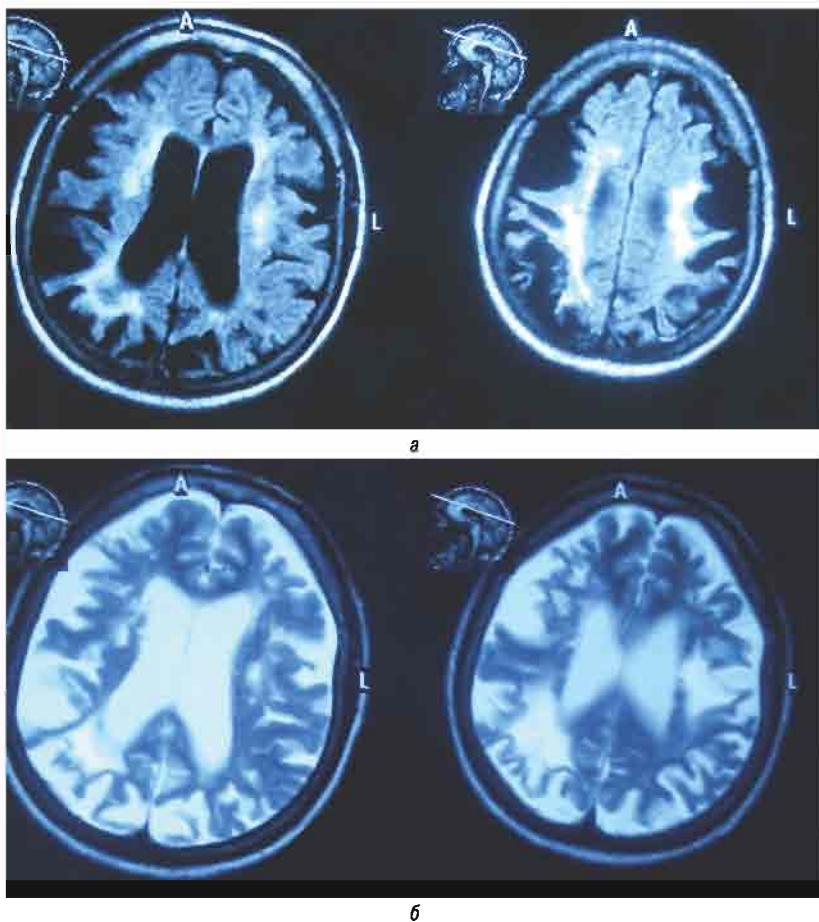
Кілька разів перенесла епізоди позалікарняної бронхопневмонії, в тому числі — останній раз у січні 2013 р. Отримувала інтенсивну терапію у відділенні реанімації за місцем проживання у зв'язку з дихальною недостатністю II ступеня. Там же виконана пункция кісткового мозку, патології не виявлено.

На МРТ відзначаються множинні вогнища некрозу і демелінізації в білій речовині півкуль головного мозку та грудному відділі спинного мозку.

Шляхом ПЛР сироватки крові у двох лабораторіях (лабораторії нейроімунології та лабораторії нейробіохімії Інституту нейрохірургії НАМН України) виявлено ДНК EBV. Різко підвищена концентрація у сироватці крові IgG до VCA EBV.

При імунологічному обстеженні виявлено зниження концентрації C3-компонентента комплементу і мала кількість природних кілерів. Тести повторювали тричі в інтервалі з липня 2012 до лютого 2013 р. Питома вага природних кілерів, яку визначали у різних лабораторі-

Рис. 4



Картина лейкоенцефаліту на МРТ хворої Ш. у режимах FLAIR (а) і T2 (б)

ріях методом проточної цитометрії за вмістом лімфоцитів з фенотипом $CD3^-CD56^+$ і $CD3^-CD16^+CD56^+$, коливалася від 0,5 до 1,3% (при нормі — 8–17%). Хоча природні кілері наділені протибактеріальними ефектами, кокова інфекція не є надто характерною для цього імунодефіциту, однак типово для дефіциту компонентів комплементу, особливо з огляду на розвиток автоімунних ускладнень (хореї, ревмокардиту та Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection (PANDAS)). Натомість хронічна активна EBV-інфекція з відповідними автоімунними ускладненнями, а також з ураженням мозку, є типовою саме для дефіциту NK-клітин.

Це перше у світі повідомлення про поєднання дефіциту C3 і природних кілерів. Раніше були опубліковані дані щодо співіснування дефіциту NK-клітин і компонентів C1 (Tóth J. et al., 1983) і C2 (Bittleman D.B. et al., 1994).

Висновки

Ізольований дефіцит природних кілерів — поширені і потенційно курабельна імунна дисфункція, яка є причиною рецидивних вірусних інфекцій, автоімунних і онкологічних ускладнень та деяких додаткових симптомів у людей. Це фенотип ряду генетично детермінованих хвороб імунної системи і рідше — вторинної імунносупресії.

Перебіг дефіциту NK-клітин варіє від безсимптомного до тяжкого, загрозливого життя. Відзначається гетерогенність проявів навіть у межах однієї родини. Небезпека пов'язана з атипово тяжким перебігом вірусних інфекцій, особливо — спричинених альфа-герпесвірусами, а також EBV, онкологічними ускладненнями, які є основною причиною передчасної смерті таких пацієнтів, а також автоімунними процесами, що чинять виражений інвалідизуючий ефект.

Раціональна імуноdiagностика та імунотерапія, а за необхідності — і профілактичне противірусне лікування, допомагають компенсувати прояви імунодефіциту і мають бути якнайширше впроваджені у клінічну практику. Водночас існує потреба в додаткових дослідженнях з імунотерапії ізольованого дефіциту природних кілерів.

Список використаної літератури

Мальцев Д.В. (2009) Клинический полиморфизм семейного дефицита больших гранулярных лимфоцитов. Клиническая иммунология, аллергология, инфектология, 3(22): 36–40.

Мальцев Д.В., Климчук В.В. (2011) Прогресуюча мультифокальная лейкоенцефалопатія, асоційована з вірусом герпесу людини 6-го типу. Укр. мед. часопис, 1(87): 136–142 (<http://www.umj.com.ua/article/20513>).

Мальцев Д.В., Климчук В.В. (2011) Труднощі у діагностиці неврологічних ускладнень VZV-інфекції: випадки з клінічної практики. Укр. мед.

часопис, 5(85): 122–127 (<http://www.umj.com.ua/article/12523>).

Abrahamov A., Schlesinger M. (1990) Absence of natural killer cells in a child with pure red blood cell aplasia. Am. J. Hematol., 35(4): 258–262.

Adachi N., Migita M., Ohta T. et al. (1997) Depressed natural killer cell activity due to decreased natural killer cell population in a vitamin E-deficient patient with Shwachman syndrome: reversible natural killer cell abnormality by alphatocopherol supplementation. Eur. J. Pediatr., 156(6): 444–448.

Akbar A.N., Fitzgerald-Bocarsly P.A., de Sousa M. et al. (1986) Decreased natural killer activity in thalassemia major: a possible consequence of iron overload. J. Immunol., 136(5): 1635–1640.

Akesson C., Uvebrant K., Oderup C. et al. (2010) Altered natural killer (NK) cell frequency and phenotype in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) prior to insulin deficiency. Clin. Exp. Immunol., 161(1): 48–56.

Akiba H., Motoki Y., Satoh M. et al. (2001) Recalcitrant trichophytic granuloma associated with NK-cell deficiency in a SLE patient treated with corticosteroid. Eur. J. Dermatol., 11(1): 58–62.

Allen J.I., Perri R.T., McClain C.J. et al. (1983) Alterations in human natural killer cell activity and monocyte cytotoxicity induced by zinc deficiency. J. Lab. Clin. Med., 102(4): 577–589.

Almerigogna F., Fassio F., Giudizi M.G. et al. (2011) Natural killer cell deficiencies in a consecutive series of children with herpetic encephalitis. Int. J. Immunopathol. Pharmacol., 24(1): 231–238.

Anderson J.L., Carlquist J.F., Hammond E.H. (1982) Deficient natural killer cell activity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet, 2(8308): 1124–1127.

Andersson J., Isberg B., Christensson B. et al. (1999) Interferon gamma (IFN-gamma) deficiency in generalized Epstein-Barr virus infection with interstitial lymphoid and granulomatous pneumonia, focal cerebral lesions, and genital ulcers: remission following IFN-gamma substitution therapy. Clin. Infect. Dis., 28(5): 1036–1042.

Aoki T., Usuda Y., Miyakoshi H. et al. (1987) Low natural killer syndrome: clinical and immunologic features. Nat. Immun. Cell. Growth. Regul., 6(3): 116–128.

Aoukaty A., Lee I.F., Wu J., Tan R. (2003) Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with low expression of leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor-1 (LAIR-1) on natural killer cells. J. Clin. Immunol., 23(2): 141–145.

Backström E., Chambers B.J., Ho E.L. et al. (2003) Natural killer cell-mediated lysis of dorsal root ganglia neurons via RAE1/NKG2D interactions. Eur. J. Immunol., 33(1): 92–100.

Baker D.A., Salvatore W., Milch P.O. (1989) Effect of low-dose oral contraceptives on natural killer cell activity. Contraception, 39(1): 119–124.

Ballas Z.K., Turner J.M., Turner D.A. et al. (1990) A patient with simultaneous absence of «classical» natural killer cells ($CD3^-, CD16^+$, and $NK1.1^+$) and expansion of $CD3^-, CD4^-, CD8^-, NK1.1^-$ subset. J. Allergy Clin. Immunol., 85(2): 453–459.

Bandyopadhyay S., Miller D.S., Matsumoto-Kobayashi M. et al. (1987) Effects of interferons and interleukin 2 on natural killing of cytomegalovirus-infected fibroblasts. Clin. Exp. Immunol., 67(2): 372–382.

Banovic T., Yanilla M., Simmons R. et al. (2011) Disseminated varicella infection caused by varicella vaccine strain in a child with low invariant natural killer T cells and diminished CD1d expression. J. Infect. Dis., 204(12): 1893–1901.

Barone J., Hebert J.R. (1988) Dietary fat and natural killer cell activity. Med. Hypotheses, 25(4): 223–226.

Bekiaris V., Gaspal F., McConnell F.M. et al. (2009) NK cells protect secondary lymphoid tissue from cytomegalovirus via a CD30-dependent mechanism. Eur. J. Immunol., 39(10): 2800–2808.

Bernard F., Picard C., Cormier-Daire V. et al. (2004) A novel developmental and immunode-

- fiency syndrome associated with intrauterine growth retardation and a lack of natural killer cells. *Pediatrics*, 113(1 Pt 1): 136–141.
- Biron C.A., Byron K.S., Sullivan J.L.** (1989) Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells. *N. Engl. J. Med.*, 320(26): 1731–1735.
- Bittleman D.B., Maves K.K., Bertolatus J.A. et al.** (1994) Recurrent infections, pericarditis and renal disease in a patient with total C2 deficiency and decreased NK cell function consistent with acute rheumatic fever and systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 53(4): 280–281.
- Bogunovic D., Byun M., Durfee L.A. et al.** (2012) Mycobacterial disease and impaired IFN- γ immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. *Science*, 337(6102): 1684–1688.
- Bonagura V.R., Cunningham-Rundles S., Edwards B.L. et al.** (1989) Common variable hypogammaglobulinemia, recurrent *Pneumocystis carinii* pneumonia on intravenous gamma-globulin therapy, and natural killer deficiency. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 51(2): 216–231.
- Bonagura V.R., Hatam L.J., Rosenthal D.W. et al.** (2010) Recurrent respiratory papillomatosis: a complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus-6 and -11. *APMIS*, 118(6–7): 455–470.
- Bourin P., Mansouri I., Doinel C. et al.** (1993) Circadian rhythms of circulating NK cells in healthy and human immunodeficiency virus-infected men. *Chronobiol. Int.*, 10(4): 298–305.
- Brown M.G., Dokun A.O., Heusel J.W. et al.** (2001) Vital involvement of a natural killer cell activation receptor in resistance to viral infection. *Science*, 292(5518): 934–937.
- Bukowski J.F., Woda B.A., Habu S. et al.** (1983) Natural killer cell depletion enhances virus synthesis and virus-induced hepatitis *in vivo*. *J. Immunol.*, 131(3): 1531–1538.
- Cao N.N., Ballas Z.K.** (2006) Recalcitrant warts, associated with natural killer cell dysfunction, treated with systemic IFN-alpha. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 118(2): 526–528.
- Caligiuri M., Murray C., Buchwald D. et al.** (1987) Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome. *J. Immunol.*, 139(10): 3306–3313.
- Casey J.P., Nobbs M., McGettigan P. et al.** (2012) Recessive mutations in MCM4/PRKDC cause a novel syndrome involving a primary immunodeficiency and a disorder of DNA repair. *J. Med. Genet.*, 49(4): 242–245.
- Cauda R., Laghi V., Tumbarello M. et al.** (1989) Immunological alterations associated with recurrent herpes simplex genitalis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 51(2): 294–302.
- Cauda R., Prasthofer E.F., Grossi C.E. et al.** (1987) Congenital cytomegalovirus: immunological alterations. *J. Med. Virol.*, 23(1): 41–49.
- Cederblad B., Blomberg S., Vallin H. et al.** (1998) Patients with systemic lupus erythematosus have reduced numbers of circulating natural interferon-alpha-producing cells. *J. Autoimmun.*, 11(5): 465–470.
- Cerwenka H., Wolf G., Mischinger H.J. et al.** (2001) Natural killer cell deficiency and severe wound infection after thyroid surgery. *Eur. J. Surg.*, 167(10): 792–794.
- Chang W.C., Fujimiya Y., Casteel N., Patterson P.** (1989) Natural killer cell immunodeficiency in patients with chronic myelogenous leukemia. III. Defective interleukin-2 production by T-helper and natural killer cells. *Int. J. Cancer*, 43(4): 591–597.
- Chang W.C., Hsiao M.H., Patterson P.K.** (1991) Natural killer cell immunodeficiency in patients with chronic myelogenous leukemia. IV. Interleukin-1 deficiency, gamma-interferon deficiency and the restorative effects of short-term culture in the presence of interleukin-2 on natural killer cytotoxicity, natural killer-target binding and production of natural killer cytotoxic factor. *Nat. Immun. Cell Growth Regul.*, 10(2): 57–70.
- Cheknev S.B., Mikovskaya O.I., Meshkova E.N. et al.** (1994) The natural killer activity and indices of the interferon status of patients with recurrent genital herpes being treated with ridostin. *Vopr. Virusol.*, 39(3): 125–128.
- Chen X.F., Wang P.X.** (1989) NK cell activity in patients with kidney insufficiency. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 9(7): 409–410.
- Cirocco R.E., Mathew J.M., Burke G.W. 3rd et al.** (2007) Killer cell immunoglobulin-like receptor polymorphisms in HLA-identical kidney transplant recipients: lack of 2DL2 and 2DS2 may be associated with poor graft function. *Tissue Antigens*, 69(1): 123–124.
- Clerici M., Villa M.L., Mantovani M., Guarini C.** (1988) NK cell activity and monocyte dysfunctions in a patient with common variable hypogammaglobulinemia. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 27(3): 143–147.
- Corado J., Toro F., Rivera H. et al.** (1997) Impairment of natural killer (NK) cytotoxic activity in hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 109: 451.
- Coulam C.B., Goodman C.** (2000) Increased pregnancy rates after IVF/ET with intravenous immunoglobulin treatment in women with elevated circulating C56+ cells. *Early Pregnancy*, 4(2): 90–98.
- Davies E.G., Isaacs D., Levinsky R.J.** (1982) Defective immune interferon production and natural killer activity associated with poor neutrophil mobility and delayed umbilical cord separation. *Clin. Exp. Immunol.*, 50(2): 454–460.
- de Vries E., Koene H.R., Vossen J.M. et al.** (1996) Identification of an unusual Fc gamma receptor IIIa (CD16) on natural killer cells in a patient with recurrent infections. *Blood*, 88(8): 3022–3027.
- Demeter J., Pálóczi K., Lehoczky D., Benczúr M.** (1990) Observations on NK cells, K cells and on their function a long time after posttraumatic splenectomy. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 92(3): 287–292.
- Devlin L.A., Haughton D.J., Crockard A.D., Edgar J.D.** (2010) Natural killer cell cytotoxicity in patients with recurrent herpes infections: diagnostic utility of a flow cytometric assay. *J. Clin. Pathol.*, 63(3): 244–248.
- Doering L.V., Vredevoe D.L., Woo M.A. et al.** (1997) Predictors of natural killer cell-mediated cytotoxicity deficiency in advanced heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 80(2): 234–236.
- Eidenschenk C., Dunne J., Jouanguy E. et al.** (2006a) A novel primary immunodeficiency with specific natural-killer cell deficiency maps to the centromeric region of chromosome 8. *Am. J. Hum. Genet.*, 78(4): 721–727.
- Eidenschenk C., Jouanguy E., Alcais A. et al.** (2006b) Familial NK cell deficiency associated with impaired IL-2- and IL-15-dependent survival of lymphocytes. *J. Immunol.*, 177(12): 8835–8843.
- Etzioni A., Eidenschenk C., Katz R. et al.** (2005) Fatal varicella associated with selective natural killer cell deficiency. *J. Pediatr.*, 146(3): 423–425.
- Fang X.C., Liu H.L., Sun Z.M. et al.** (2010) Expression and abscission of activated receptors and their ligands on/from NK cells in peripheral blood of patients with acute leukemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 18(2): 436–440.
- Farhoudi A., Chavoshzadeh Z., Mir Saeid Ghazi B. et al.** (2005) Recurrent infections and bilateral uveitis in a patient with CD8 deficiency. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.*, 4(1): 43–45.
- Ferrante A., Kiroff G.K., Goh D.H., Drew P.A.** (1985) Elevated natural killer (NK) cell activity: a possible role in resistance to infection and malignancy in immunodeficient splenectomized patients. *Med. Hypotheses*, 16(2): 133–146.
- Finberg R.W., Newburger J.W., Mikati M.A. et al.** (1992) Effect of high doses of intravenously administered immune globulin on natural killer cell activity in peripheral blood. *J. Pediatr.*, 120(3): 376–380.
- Fiorilli M., Sirianni M.C., Pandolfi F. et al.** (1981) Improvement of natural killer activity and of T cells after thymopoietin pentapeptide therapy in a patient with severe combined immunodeficiency. *Clin. Exp. Immunol.*, 45(2): 344–351.
- Fleisher G., Starr S., Koven N. et al.** (1982) An non-x-linked syndrome with susceptibility to severe Epstein-Barr virus infections. *J. Pediatr.*, 100(5): 727–730.
- Fontana L., Sirianni M.C., de Sanctis G. et al.** (1986) Deficiency of natural killer activity, but not of natural killer binding, in patients with lymphoadenopathy syndrome positive for antibodies to HTLV-III. *Immunobiology*, 171(4–5): 425–435.
- Forbes L.R., Paessler M., Orange J.S.** (2009) CD16 deficiency discovered in a cohort of patients with severe herpesviral infections using a new diagnostic test. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 123(2 Suppl.): S67.
- Fox A., Le N.M., Horby P. et al.** (2012) Severe pandemic H1N1 2009 infection is associated with transient NK and T deficiency and aberrant CD8 responses. *PLoS One*, 7(2): e31535.
- Fox R.I., Fong S., Tsoukas C., Vaughan J.H.** (1984) Characterization of recirculating lymphocytes in rheumatoid arthritis patients: selective deficiency of natural killer cells in thoracic duct lymph. *J. Immunol.*, 132(6): 2883–2887.
- Frederick W.R., Epstein J.S., Gelmann E.P. et al.** (1985) Viral infections and cell-mediated immunity in immunodeficient homosexual men with Kaposi's sarcoma treated with human lymphoblastoid interferon. *J. Infect. Dis.*, 152(1): 162–170.
- Frey B., Weiss E.M., Rubner Y. et al.** (2012) Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *Int. J. Hyperthermia*, 28(6): 528–542.
- Fujimiya Y., Bakke A., Chang W.C. et al.** (1986) Natural killer-cell immunodeficiency in patients with chronic myelogenous leukemia. I. Analysis of the defect using the monoclonal antibodies HNK-1 (LEU-7) and B73.1. *Int. J. Cancer*, 37(5): 639–649.
- Fujimiya Y., Chang W.C., Bakke A. et al.** (1987) Natural killer (NK) cell immunodeficiency in patients with chronic myelogenous leukemia. II. Successful cloning and amplification of natural killer cells. *Cancer Immunol. Immunother.*, 24(3): 213–220.
- Fujisaki T., Nagafuchi S., Okamura T.** (1993) Gamma-interferon for severe chronic active Epstein-Barr virus. *Ann. Intern. Med.*, 118(6): 474–475.
- Garcia-Pefarrubia P., Koster F.T., Kelley R.O. et al.** (1989) Antibacterial activity of human natural killer cells. *J. Exp. Med.*, 169(1): 99–113.
- Gascón P., Zoubros N., Young N.** (1986) Analysis of natural killer cells in patients with aplastic anemia. *Blood*, 67(5): 1349–1355.
- Gasti G.A., Feldmeier H., Kortmann C. et al.** (1986) Human schistosomiasis: deficiency of large granular lymphocytes and indomethacin-sensitive suppression of natural killing. *Scand. J. Immunol.*, 23(3): 319–325.
- Gattazzo C., Teramo A., Miorin M. et al.** (2010) Lack of expression of inhibitory KIR3DL1 receptor in patients with natural killer cell-type lymphoproliferative disease of granular lymphocytes. *Hematologica*, 95(10): 1722–1729.
- Gazit R., Garty B.Z., Monselise Y. et al.** (2004) Expression of KIR2DL1 on the entire NK cell population: a possible novel immunodeficiency syndrome. *Blood*, 103(5): 1965–1966.
- Gazit R., Gruda R., Elboim M. et al.** (2006) Lethal influenza infection in the absence of the natural killer cell receptor gene Ncr1. *Nat. Immunol.*, 7(5): 517–523.
- Gineau L., Cognet C., Kara N. et al.** (2012) Partial MCM4 deficiency in patients with growth retardation, adrenal insufficiency, and natural killer cell deficiency. *J. Clin. Invest.*, 122(3): 821–832.
- Green M.R., Kennell A.S., Larche M.J. et al.** (2005) Natural killer cell activity in families of patients with systemic lupus erythematosus: demonstration of a killing defect in patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 141(1): 165–173.
- Hadaya K., de Rham C., Bandelier C. et al.** (2008) Natural killer cell receptor repertoire and their ligands, and the risk of CMV infection after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.*, 8(12): 2674–2683.

- Hao J., Liu R., Piao W. et al.** (2010) Central nervous system (CNS)-resident natural killer cells suppress Th17 responses and CNS autoimmune pathology. *J. Exp. Med.*, 207(9): 1907–1921.
- Hersey P., Edwards A., Lewis R. et al.** (1982) Deficient natural killer cell activity in a patient with Fanconi's anaemia and squamous cell carcinoma. Association with defect in interferon release. *Clin. Exp. Immunol.*, 48(1): 205–212.
- Holtan S.G., Creedon D.J., Thompson M.A. et al.** (2011) Expansion of CD16-negative natural killer cells in the peripheral blood of patients with metastatic melanoma. *Clin. Dev. Immunol.*, 2011: 316314.
- Horne A., Zheng C., Lorenz I. et al.** (2005) Subtyping of natural killer cell cytotoxicity deficiencies in haemophagocytic lymphohistiocytosis provides therapeutic guidance. *Br. J. Haematol.*, 129(5): 658–666.
- Hughes C.R., Guasti L., Meimaridou E. et al.** (2012) MCM4 mutation causes adrenal failure, short stature, and natural killer cell deficiency in humans. *J. Clin. Invest.*, 122(3): 814–820.
- Hughes H.P., Kasper L.H., Little J., Dubey J.P.** (1988) Absence of a role for natural killer cells in the control of acute infection by Toxoplasma gondii oocysts. *Clin. Exp. Immunol.*, 72(3): 394–399.
- Huizinga T.W., Kuipers R.W., Kleijer M. et al.** (1990) Maternal genomic neutrophil Fc γ III deficiency leading to neonatal isoimmune neutropenia. *Blood*, 76(10): 1927–1932.
- Hwang I., Zhang T., Scott J.M. et al.** (2012) Identification of human NK cells that are deficient for signaling adaptor Fc γ Y and specialized for antibody-dependent immune functions. *Int. Immunol.*, 24(12): 793–802.
- Imashuku S., Hyakuna N., Funabiki T. et al.** (2002) Low natural killer activity and central nervous system disease as a high-risk prognostic indicator in young patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer*, 94(11): 3023–3031.
- Inaba T., Hanada R., Yaginuma A. et al.** (1989) Fatal infectious mononucleosis with staphylococcal pyoderma in a girl with hereditary immunological dysregulations. *Eur. J. Pediatr.*, 149(3): 177–178.
- Inaoka M.** (2005) Innate immunity and hypersensitivity syndrome. *Toxicology*, 209(2): 161–163.
- Isaacs D., Clarke J.R., Tyrrell D.A. et al.** (1981) Deficient production of leucocyte interferon (interferon-alpha) *in vitro* and *in vivo* in children with recurrent respiratory tract infections. *Lancet*, 2(8253): 950–952.
- Itagaki T., Yamakawa K., Ono S. et al.** (1988) Dilated cardiomyopathy associated with natural killer cell deficiency. *Am. Heart. J.*, 115(6): 1326–1328.
- Jaeger B.N., Donadieu J., Cognet C. et al.** (2012) Neutrophil depletion impairs natural killer cell maturation, function, and homeostasis. *J. Exp. Med.*, 209(3): 565–580.
- James S.P., Jones E.A.** (1985) Abnormal natural killer cytotoxicity in primary biliary cirrhosis: evidence for a functional deficiency of cytolytic effector cells. *Gastroenterology*, 89(1): 165–171.
- Jawahar S., Moody C., Chan M. et al.** (1996) Natural Killer (NK) cell deficiency associated with an epitope-deficient Fc receptor type IIIA (CD16-II). *Clin. Exp. Immunol.*, 103(3): 408–413.
- Jobim M., Chagastelles P., Salim P.H. et al.** (2010) Association of killer cell immunoglobulin-like receptors and human leukocyte antigen-C genotypes in South Brazilian with type 1 diabetes. *Hum. Immunol.*, 71(8): 799–803.
- Joncas J.H., Ghilbu C., Alfieri C. et al.** (1989) Killer cell defect and persistent immunological abnormalities in two patients with chronic active Epstein-Barr virus infection. *J. Med. Virol.*, 28(2): 110–117.
- Kabalak G., Dobberstein S.B., Matthias T. et al.** (2009) Association of immunoglobulin-like transcript 6 deficiency with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, 60(10): 2923–2925.
- Kahana D.D., Cass O., Jessurun J. et al.** (2003) Sclerosing cholangitis associated with trichosporon infection and natural killer cell deficiency in an 8-year-old girl. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 37(5): 620–623.
- Kaiko G.E., Phipps S., Angkasekwinai P. et al.** (2010) NK cell deficiency predisposes to viral-induced Th2-type allergic inflammation via epithelial-derived IL-25. *J. Immunol.*, 185(8): 4681–4690.
- Kaplan J., Shope T.C., Bollinger R.O., Smith J.** (1982) Human newborns are deficient in natural killer activity. *J. Clin. Immunol.*, 2(4): 350–355.
- Karallian M.A.** (2009) The influence of chronic viral infections on tuberculosis. *Georgian Med. News*, 168: 63–67.
- Katz P., Zaytoun A.M., Lee J.H. Jr. et al.** (1982) Abnormal natural killer cell activity in systemic lupus erythematosus: an intrinsic defect in the lytic event. *J. Immunol.*, 129(5): 1966–1971.
- Kay N.E., Zarling J.M.** (1987) Restoration of impaired natural killer cell activity of B-chronic lymphocytic leukemia patients by recombinant interleukin-2. *Am. J. Hematol.*, 24(2): 161–167.
- Kay N.E., Zarling J.M.** (1984) Impaired natural killer activity in patients with chronic lymphocytic leukemia is associated with a deficiency of azurophilic cytoplasmic granules in putative NK cells. *Blood*, 63(2): 305–309.
- Kelly A.P., Schooley R.T., Rubin R.H., Hirsch M.S.** (1984) Effect of interferon alpha on natural killer cell cytotoxicity in kidney transplant recipients. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 32(1): 20–28.
- Koch S., Goedde R., Nigmatova V. et al.** (2005) Association of multiple sclerosis with ILT6 deficiency. *Genes Immun.*, 6(5): 445–447.
- Komiyama A., Kawai H., Yabuhara A. et al.** (1990) Natural killer cell immunodeficiency in siblings: defective killing in the absence of natural killer-toxic factor activity in natural killer and lymphokine-activated killer cytotoxicities. *Pediatrics*, 85(3): 323–330.
- Kreutzman A., Jaatinen T., Greco D. et al.** (2012) Killer-cell immunoglobulin-like receptor gene profile predicts good molecular response to dasatinib therapy in chronic myeloid leukemia. *Exp. Hematol.*, 40(11): 906–913.e1.
- Krishnaraj R., Svartborg A.** (1993) Low natural killer cell function in disseminated aspergillosis. *Scand. J. Infect. Dis.*, 25(4): 537–541.
- Kruglova I.F.** (1995) The count of large granular lymphocytes in the blood and natural killing in tuberculosis. *Lik. Sprava*, (1–2): 81–84.
- Lode H.N., Xiang R., Dreier T. et al.** (1998) Natural killer cell-mediated eradication of neuroblastoma metastases to bone marrow by targeted interleukin-2 therapy. *Blood*, 91(5): 1706–1715.
- López Pico E., Vila Sexto L., Cacharrón Caramés T., Moreno Álvarez A.** (2012) Juvenile recurrent parotitis and natural killer cells deficiency. *An. Pediatr. (Barc.)*, 77(3): 216–217.
- Lotzová E., Savary C.A., Schachner J.R. et al.** (1991) Generation of cytotoxic NK cells in peripheral blood and bone marrow of patients with acute myelogenous leukemia after continuous infusion with recombinant interleukin-2. *Am. J. Hematol.*, 37(2): 88–99.
- Lutz G., Niedecken H., Bauer R., Kreyzel H.W.** (1988) Natural killer cell and cytotoxic/suppressor T cell deficiency in peripheral blood in subjects with alopecia areata. *Australas. J. Dermatol.*, 29(1): 29–32.
- Machaczka M., Klimkowska M., Chiang S. et al.** (2012) Development of classical Hodgkin lymphoma in an adult with biallelic STXBP2 mutations. *Haematologica*, Oct. 25 [Epub ahead of print].
- Maher K.J., Klamas N.G., Fletcher M.A.** (2005) Chronic fatigue syndrome is associated with diminished intracellular perforin. *Clin. Exp. Immunol.*, 142(3): 505–511.
- Maia R., Gouveia C., Moreira A. et al.** (2011) Early "relapse" after herpetic encephalitis: extensive white matter lesions in an infant with interferon production deficit. *J. Child Neurol.*, 26(3): 369–372.
- Masci S., De Simone C., Famularo G. et al.** (1995) Intravenous immunoglobulins suppress the recurrences of genital herpes simplex virus: a clinical and immunological study. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 17(1): 33–47.
- Masuda S.** (2011) More on NK-cell and B-cell deficiency with a thymic mass. *N. Engl. J. Med.*, 364(20): 1979–1980.
- Matsuzaiki H., Kawano F., Nishimura H. et al.** (1983) A case of K cell deficiency with diabetes mellitus and Graves' disease. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 12(4): 221–224.
- McClain K., Gehrz R., Grierson H. et al.** (1988) Virus-associated histiocytic proliferations in children. Frequent association with Epstein-Barr virus and congenital or acquired immunodeficiencies. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 10(3): 196–205.
- Meropol N.J., Porter M., Blumenson L.E. et al.** (1996) Daily subcutaneous injection of low-dose interleukin 2 expands natural killer cells *in vivo* without significant toxicity. *Clin. Cancer Res.*, 2(4): 669–677.
- Messina M.F., Cannavò S.P., Aversa S., De Luca F.** (2011) Transient natural killer deficiency in a boy with herpes simplex virus-associated recurrent erythema multiforme. *Scand. J. Infect. Dis.*, 43(6–7): 550–552.
- Mori T., Yabuhara A., Nakayama J. et al.** (1995) Frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome with natural killer cell deficiency prior to the overt relapse of Hodgkin's disease. *Pediatr. Nephrol.*, 9(5): 619–620.
- Muhanna N., Abu Tair L., Doron S. et al.** (2011) Amelioration of hepatic fibrosis by NK cell activation. *Gut*, 60(1): 90–98.
- Nagao F., Yabe T., Xu M., Okumura K.** (1995) Phenotypical and functional analyses of natural killer cells from low NK activity individuals among healthy and patient populations. *Nat. Immunol.*, 14(5–6): 225–233.
- Nair M.P., Kronfol Z.A., Schwartz S.A.** (1990) Effects of alcohol and nicotine on cytotoxic functions of human lymphocytes. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 54(3): 395–409.
- Nair M.P., Schwartz S.A.** (1984) Immuno-modulatory effects of corticosteroids on natural killer and antibody-dependent cellular cytotoxic activities of human lymphocytes. *J. Immunol.*, 132(6): 2876–2882.
- Nandakumar S., Woolard S.N., Yuan D. et al.** (2008) Natural killer cells as novel helpers in anti-herpes simplex virus immune response. *J. Virol.*, 82(21): 10820–10831.
- Nave H., Beutel G., Kielstein J.T.** (2011) Obesity-related immunodeficiency in patients with pandemic influenza H1N1. *Lancet Infect. Dis.*, 11(1): 14–15.
- Ng S., Fanta C., Okam M., Bhatt A.S. et al.** (2011) NK-cell and B-cell deficiency with a thymic mass. *N. Engl. J. Med.*, 364(6): 586–588.
- Notarangelo L.D., Mazzolari E.** (2006) Natural killer cell deficiencies and severe varicella infection. *J. Pediatr.*, 148(4): 563–564.
- Nowak L., Magott-Procelewska M., Kowal A. et al.** (2012) Killer immunoglobulin-like receptor (KIR) and HLA genotypes affect the outcome of allogeneic kidney transplantation. *PLoS One*, 7(9): e44718.
- Oosterling S.J., van der Bij G.J., Mels A.K. et al.** (2006) Perioperative IFN- α to avoid surgically induced immune suppression in colorectal cancer patients. *Histol. Histopathol.*, 21(7): 753–760.
- Orange J.S.** (2002) Human natural killer cell deficiencies and susceptibility to infection. *Microbes Infect.*, 4(15): 1545–1558.
- Orange J.S.** (2006) Human natural killer cell deficiencies. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 6(6): 399–409.
- Orange J.S.** (2012) Unraveling human natural killer cell deficiency. *J. Clin. Invest.*, 122(3): 798–801.
- Orange J.S.** (2013) NK cell deficiency syndromes: Treatment. UpToDate: <http://www.uptodate.com/contents/nk-cell-deficiency-syndromes-treatment>.
- Ostenstad B., Giliani S., Mellbye O.J. et al.** (1997) A boy with X-linked hyper-IgM syndrome and natural killer cell deficiency. *Clin. Exp. Immunol.*, 107(2): 230–234.
- Ovesen T., Kragelund J.R., Jensen J.M. et al.** (2011) Immunodeficiencies in children with chronic post tympanic otorrhoea. *Dan. Med. Bull.*, 58(7): A4282.
- Pahwa S., Kirkpatrick D., Ching C. et al.** (1983) Persistent cytomegalovirus infection: asso-

- ciation with profound immunodeficiency and treatment with interferon. Clin. Immunol. Immunopathol., 28(1): 77–89.
- Park Y.W., Kee S.J., Cho Y.N. et al.** (2009) Impaired differentiation and cytotoxicity of natural killer cells in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 60(6): 1753–1763.
- Platsoucas C.D., Fernandes G., Gupta S.L. et al.** (1980) Defective spontaneous and antibody-dependent cytotoxicity mediated by E-rosette-positive and E-rosette-negative cells in untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: augmentation by *in vitro* treatment with interferon. J. Immunol., 125(3): 1216–1223.
- Plebani A., Ciravegna B., Ponte M. et al.** (2000) Interleukin-2 mediated restoration of natural killer cell function in a patient with Griscelli syndrome. Eur. J. Pediatr., 159(9): 713–714.
- Pogorelskaya E.P., Skriabina E.G., Atmatova G.S. et al.** (1985) Quantitative and functional evaluation of immunoregulating cells and natural killers in patients with aplastic anemia. Ter. Arkh., 57(7): 71–74.
- Pollock R.E., Lotzová E., Stanford S.D. (1992)** Surgical stress impairs natural killer cell programming of tumor for lysis in patients with sarcomas and other solid tumors. Cancer, 70(8): 2192–2202.
- Portales P., Reynes J., Pinet V. et al.** (2003) Interferon-alpha restores HIV-induced alteration of natural killer cell perforin expression *in vivo*. AIDS, 17(4): 495–504.
- Portaro J.K., Zigelboim J., Fahey J.L. (1978)** Hereditary deficiency of K cells in a normal subject. Clin. Immunol. Immunopathol., 11(4): 458–469.
- Qiang Q., Zhengde X., Chunyan L. et al.** (2012) Killer cell immunoglobulin-like receptor gene polymorphisms predispose susceptibility to Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Chinese children. Microbiol. Immunol., 56(6): 378–384.
- Quesada J.M., Serrano I., Borrego F. et al.** (1995) Calcitriol effect on natural killer cells from hemodialyzed and normal subjects. Calcif. Tissue Int., 56(2): 113–117.
- Rai N., Thakur N. (2013)** Congenital CMV with LAD Type 1 and NK Cell deficiency. J. Pediatr. Hematol. Oncol., Jan. 17 [Epub ahead of print].
- Ravaglia G., Forti P., Maioli F. et al.** (2000) Effect of micronutrient status on natural killer cell immune function in healthy free-living subjects aged >=90 y. Am. J. Clin. Nutr., 71(2): 590–598.
- Rook A.H., Masu H., Lane H.C. et al.** (1983) Interleukin-2 enhances the depressed natural killer and cytomegalovirus-specific cytotoxic activities of lymphocytes from patients with the acquired immune deficiency syndrome. J. Clin. Invest., 72(1): 398–403.
- Ruco L.P., Procopio A., Maccallini V. et al.** (1983) Severe deficiency of natural killer activity in the peripheral blood of patients with hairy cell leukemia. Blood, 61(6): 1132–1137.
- Rukavina D., Laskarin G., Rubesa G. et al.** (1998) Age-related decline of perforin expression in human cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells. Blood., 92(7): 2410–2420.
- Samileh N., Ahmad S., Farzaneh A. et al.** (2006) Immunity status in children with Bacille Calmette-Guerin adenitis. A prospective study in Tehran, Iran. Saudi Med. J., 27(11): 1719–1724.
- Santos P.C., Falcão R.P. (1990)** Decreased lymphocyte subsets and K-cell activity in iron deficiency anemia. Acta Haematol., 84(3): 118–121.
- Schleinitz N., Vély F., Harlé J.N., Vivier E. (2010)** Natural killer cells in human autoimmune diseases. Immunology., 131(4): 451–458.
- Schmitt H., Schnitzler N., Riehl J. et al.** (1999) Successful treatment of pulmonary Mycobacterium xenopi infection in a natural killer cell-deficient patient with clarithromycin, rifabutin, and sparfloxacin. Clin. Infect. Dis., 29(1): 120–124.
- Schneider E.M., Lorenz I., Walther P., Janka-Schaub G.E. (2003)** Natural killer deficiency: a minor or major factor in the manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis? J. Pediatr. Hematol. Oncol., 25(9): 680–683.
- Schofer O., Buettner H.J., Kraemer M. et al.** (1989) Engraftment of T-depleted major histocompatibility complex-mismatched bone marrow in T-deficient versus natural killer-deficient recipients. Scand. J. Immunol., 29(5): 627–629.
- See D.M., Tilless J.G. (1996)** Alpha-interferon treatment of patients with chronic fatigue syndrome. Immunol. Invest., 25(1–2): 153–164.
- Shaw R.K., Issekutz A.C., Fraser R. et al.** (2012) Bilateral adrenal EBV-associated smooth muscle tumors in a child with a natural killer cell deficiency. Blood, 119(17): 4009–4012.
- Shi Y., Lutz C.T. (2002)** Interferon-gamma control of EBV-transformed B cells: a role for CD8⁺ T cells that poorly kill EBV-infected cells. Viral. Immunol., 15(1): 213–225.
- Shiozawa K., Shiozawa S. (2006)** Interferon alpha (IFNalpha) treatment for Sjögren's syndrome. Nihon. Rinsho, 64(7): 1345–1353.
- Sirianni M.C., Bonomo R., Scarpati B. et al.** (1986) Immunological responses of patients with recurrent herpes genitalis. Diagn. Immunol., 4(6): 294–298.
- Smith B.R., Rosenthal D.S., Ault K.A. (1985)** Natural killer lymphocytes in hairy cell leukemia: presence of phenotypically identifiable cells with defective functional activity. Exp. Hematol., 13(3): 189–193.
- Specter S., Rivenbark M., Newton C. et al.** (1989) Prevention and reversal of delta-9-tetrahydrocannabinol induced depression of natural killer cell activity by interleukin-2. Int. J. Immunopharmacol., 11(1): 63–69.
- Sternfeld T., Nigg A., Belohradsky B.H., Bogner J.R. (2010)** 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., 14(3): e198–201.
- Strowig T., Brilot F., Arrey F. et al.** (2008) Tonsilar NK Cells Restrict B Cell Transformation by the Epstein-Barr Virus via IFN-γ. PLoS Pathog., 4(2): e27.
- Sun J.C., Beilke J.N., Lanier L.L. (2009)** Adaptive immune features of natural killer cells. Nature, 457(7229): 557–561.
- Tapazoglou E., Prasad A.S., Hill G. et al.** (1985) Decreased natural killer cell activity in patients with zinc deficiency with sickle cell disease. J. Lab. Clin. Med., 105(1): 19–22.
- Thyss A., Caldani C., Bourcier C. et al.** (1985) Deficiency of NK activity evolving in a parallel manner with immune granulopenia. Nouv. Rev. Fr. Hematol., 27(6): 383–384.
- Toren A., Nagler A., Rozenfeld-Granot G. et al.** (2000) Amplification of immunological functions by subcutaneous injection of intermediate-high dose interleukin-2 for 2 years after autologous stem cell transplantation in children with stage IV neuroblastoma. Transplantation, 70(7): 1100–1104.
- Tóth J., Starsza Z., Buc M., Stefanovic J. (1989)** Family study of natural killer cell activity in C1q-deficient patients with systemic lupus erythematosus-like syndrome: association between impaired natural killer cell function and C1qdeficiency. Immunobiology, 180(1): 47–54.
- Vaquez S., de la Hera A., Jordá J. et al.** (1987) Diminished natural killer activity in pregnancy: modulation by interleukin 2 and interferon gamma. Scand. J. Immunol., 26(6): 691–698.
- Villanueva J., Lee S., Giannini E.H. et al.** (2005) Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. Arthritis Res. Ther., 7(1): R30–37.
- Vinh D.C., Patel S.Y., Uzel G. et al.** (2010) Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomavirus, and myelodysplasia. Blood, 115(8): 1519.
- Virelizier J.L. (1984)** Deficiencies of interferon production in children. Presse Med., 13(8): 495–498.
- Virelizier J.L., Griscelli C. (1981)** Selective defect on interferon secretion associated with impaired natural killing activity. Arch. Fr. Pédiatr., 38(2): 77–81.
- Vossen M.T., Biezeveld M.H., de Jong M.D. et al.** (2005) Absence of circulating natural killer and primed CD8⁺ cells in life-threatening varicella. J. Infect. Dis., 191: 198–206.
- Wendland T., Herren S., Yawalkar N. et al.** (2000) Strong alpha beta and gamma delta TCR response in a patient with disseminated Mycobacterium avium infection and lack of NK cells and monocyte-penia. Immunol. Lett., 72(2): 75–82.
- Whiteside T.L., Bryant J., Day R., Herberman R.B. (1990)** Natural killer cytotoxicity in the diagnosis of immune dysfunction: criteria for a reproducible assay. J. Clin. Lab. Anal., 4(2): 102–114.
- Witt M.D., Tormo M.S., Sun N., Stein T. (2002)** Herpes simplex virus lymphadenitis: case report and review of the literature. Clin. Infect. Dis., 34(1): 1–6.
- Witte T., Bode F.M., Hammer M. et al.** (1996) Autoantibody against a 58 kD molecule in a patient with neutropenia and NK cell deficiency. Br. J. Haematol., 92(3): 565–570.
- Wood S.M., Ljunggren H.G., Bryceson Y.T. (2011)** Insights into NK cell biology from human genetics and disease associations. Cell. Mol. Life Sci., 68(21): 3479–3493.
- Yang C.A., Raftery M.J., Hamann L. et al.** (2012) Association of TLR3-hyporesponsiveness and functional TLR3 L412F polymorphism with recurrent herpes labialis. Hum. Immunol., 73(8): 844–851.
- Yang C.M., Yang Y.H., Lin Y.T. et al.** (2002) Natural killer cell deficiency associated with Hodgkin's lymphoma: a case report. J. Formos. Med. Assoc., 101(1): 73–75.
- Yeh S., Li Z., Sen H.N. et al.** (2010) Scleritis and multiple systemic autoimmune manifestations in chronic natural killer cell lymphocytosis associated with elevated TCRalpha/beta+CD3⁺CD4⁻CD8⁻ double-negative T cells. Br. J. Ophthalmol., 94(6): 748–752.
- Yoffe B., Pollack S., Ben-Porath E. et al.** (1986) Natural killer cell activity in post-necrotic cirrhotic patients as related to hepatitis-B virus infection and plasma zinc levels. Immunol. Lett., 14(1): 15–19.
- Zeng W., Maciejewski J.P., Chen G. et al.** (2002) Selective reduction of natural killer T cells in the bone marrow of aplastic anaemia. Br. J. Haematol., 119(3): 803–809.
- Ziegler H.W., Kay N.E., Zarling J.M. (1981)** Deficiency of natural killer cell activity in patients with chronic lymphocytic leukemia. Int. J. Cancer, 27(3): 321–327.
- Ziegler-Heitbrock H.W., Rumpold H., Kraft D. et al.** (1985) Patients with a deficiency of natural killer cell activity lack the VEP13-positive lymphocyte subpopulation. Blood, 65(1): 65–70.
- Zorrilla E.P., Luborsky L., McKay J.R. et al.** (2001) The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. Brain. Behav. Immun., 15(3): 199–226.

Дефіцит естественных киллеров: гетерогенность, клиника, диагностика, лечение, клинические примеры

Д.В. Мальцев, Я.Я. Недопако

Резюме. Дефицит естественных киллеров – это обобщающий термин, который используется для обозначения группы гетерогенных по происхождению болезней иммунной системы, при которых отмечается уменьшенное количество и/или нарушенная функциональная активность субпопуляций лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD16⁺CD56⁺, однако имеют место нормальные другие показатели иммунного статуса. Можно выделить первичный и вторичный дефицит естественных киллеров. На данный момент описано более 10 пер-

вичных форм этого иммунодефицита. В клинике преобладают вирусные инфекции, аутоиммунные и неопластические осложнения, а также некоторые дополнительные симптомы. Для диагностики используют проточную цитометрию, цитологический анализ и ряд функциональных тестов. В качестве базисной терапии применяют препараты интерферонов и рекомбинантного интерлейкина-2. Приведено два клинических случая из собственной практики. У одной пациентки с изолированным дефицитом естественных киллеров развилась васкулопатия, обусловленная вирусом ветряной оспы/опоясывающего герпеса, и лейкоэнцефалит, ассоциированный с вирусом герпеса человека 6-го типа. У другой больной сочетался дефицит C3-компонента комплемента и естественных киллеров, что привело к хронической мистик-инфекции, вызванной бета-гемолитическим стрептококком и вирусом Эпштейн – Барр, с соответствующими аутоиммунными осложнениями.

Ключевые слова: естественные киллеры, иммунодефицит, иммунотерапия.

Natural killer deficiency: heterogeneity, clinical picture, diagnostics, treatment and clinical examples

D.V. Maltsev,
Ya.Ya. Nedopako

Summary. Natural killer cells deficiency is a generalizing term used to designate a group of immune system diseases, heterogeneous by origin, wherein a decreased number of and/or a disturbed functional activity of lymphocytes' subset with the phenotype CD3-CD16⁺CD56⁺ are marked, however other indicators of the immune status occur to be normal. One can single out the primary and secondary deficiency of natural killer cells. Presently, more than 10 primary forms of this immunodeficiency have been described. Prevailing in the clinical picture are viral infections, autoimmune and neoplastic complications as well as some additional symptoms. To make a diagnosis the flow cytometry, cytologic

analysis and a number of function tests are applied. As a basic therapy, interferons and recombinant interleukin-2 preparations are used. Two clinical cases are shown from the personal practice. The first female patient with isolated natural killer cells deficiency has developed varicella-zoster virus vasculopathy and human herpesvirus type 6 leukoencephalitis. In the second female patient, a combined C3 and natural killer cells deficiency was present that led to the chronic mixed infection induced by beta-hemolytic streptococci and Epstein – Barr virus with corresponding autoimmune complications.

Key words: natural killer cells, immunodeficiency, immunotherapy.

Адреса для листування:

Мальцев Дмитро Валерійович
04080, Київ, вул. Туровська, 26

Інститут імунології та алергології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

Одержано 21.02.2013

Реферативна інформація

Тонзилектомія ефективна при рецидивуючому фарингіті у взрослих



Тонзилектомія в некоторых случаях является оптимальным методом лечения рецидивирующего фарингита у взрослых — к такому выводу в ходе нового исследования пришли ученые из Университета Оулу (Oulu University), Финляндия, под руководством доктора Тимо Коскенкорва (Timo Koskenkorva). Они выяснили, что удаление небных миндалин снижает риск возникновения повторных случаев заболевания.

Рецидивирующий фарингит — одна из наиболее частых причин назначения антибиотиков врачами общей практики. Удаление небных миндалин является, по данным некоторых ученых, результативным методом лечения данной патологии. Так, Кокрановский обзор показал, что проведение тонзилектомии или адентонзилектомии уменьшает количество эпизодов заболевания у детей. Однако оценку эффективности этого оперативного вмешательства для лечения рецидивирующего фарингита у взрослых ранее не проводили.

В данном исследовании приняли участие 260 пациентов в возрасте >18 лет с рецидивирующим фарингитом (>3 эпизодов фарингита за последние 12 мес, при которых требовалась медицинская помощь). Все они были случайным образом распределены на две группы: участникам 1-й группы выполнена тонзилектомия, а участники 2-й составили группу контроля. Наблюдение за их состоянием здоровья продолжалось в течение 5 мес.

В ходе исследования отмечено, что у пациентов 1-й группы после оперативного вмешательства число эпизодов острого фарингита уменьшилось на 41% по сравнению с контрольной группой (95% доверительный интервал (ДИ) 22–60%). Кроме того, у участников, перенесших тонзилектомию, значительно снизилась частота тяжелых случаев заболевания, составившая 4% по сравнению с 43% у пациентов 2-й группы. Большинство случаев фарингита были вирусной природы, тяжелая форма заболевания зафиксирована лишь у одного участника.

Кроме того, отмечены такие преимущества тонзилектомии (не учитывая 17 дней послеоперационной реабилитации), как:

- уменьшение количества эпизодов фарингита (1,5 против 7,4; $p<0,001$);
- уменьшение количества дней, в течение которых пациенты испытывали боль в горле (5,1 против 40,2; $p<0,001$);
- уменьшение количества дней, в течение которых у пациентов отмечена повышенная температура тела (2,2 против 7,8; $p<0,001$), кашель (7,0 против 16,0; $p<0,001$) и ринит (10,2 против 26,3; $p<0,001$);
- уменьшение количества необходимых медицинских консультаций по поводу фарингита (0,1 против 1,0; $p<0,001$);
- уменьшение количества пропущенных рабочих дней (3,3 против 6,6; $p=0,02$).

Поскольку данное исследование имело открытый дизайн, ученые не отрицают наличия эффекта плацебо при субъективной оценке состояния здоровья после оперативного вмешательства, особенно при характеристике выраженности кашля и ринита. Любое же улучшение состояния пациентов группы контроля можно объяснить только естественным течением заболевания.

Несмотря на полученные результаты, авторы рекомендуют тщательно оценивать клинические риски и преимущества проведения тонзилектомии у взрослых лиц с рецидивирующим фарингитом.

Koskenkorva T., Koivunen P., Koskela M. et al. (2013) Short-term outcomes of tonsillectomy in adult patients with recurrent pharyngitis: a randomized controlled trial. CMAJ, Apr. 02 [Epub ahead of print].

Phend C. (2013) Tonsil Surgery Not Just for Kids? MedPage Today, Apr. 02 (www.medpagetoday.com/Surgery/Otolaryngology/38199).

Юlia Kotikovich