

Д.В. Мальцев, канд. мед. наук,
зав. лабораторії імунології та молекулярної біології
Інститут експериментальної і клінічної медицини
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця



Канд. мед. наук
Д.В. Мальцев

Клініка, діагностика, лікування первинного ізольованого дефіциту IgM у людей

Дефіцит IgM – поширена імунодефіцитна хвороба, при якій знижена сироваткова концентрація імуноглобулінів класу М (IgM) за нормального вмісту інших антитіл і компонентів імунної системи. Ця імунна дисфункція вперше описана більш ніж 45 років тому в дітей з фульмінантною менінгококовою септицемією, що супроводжувалася синдромом Уотерхауса–Фрідерексена, однак досі діагностика цього імунодефіциту залишається неналагодженою в багатьох країнах світу [64]. Недарма A.G. Louis та S. Gupta називають ізольований дефіцит IgM ігнорованим імунодефіцитом [69], а D. Kowalczyk, A. Szafarska – забутою імунною дисфункцією [61]. Раніше вибірковий дефіцит IgM розглядали як V тип дисгаммаглобулінемії у людей [94, 107].

Основу клінічної картини складають рецидивні інфекції, спричинені екстра- та інтрацелюлярними бактеріями, а також вірусами та грибами. Дефіцит IgM зустрічається як серед дітей, так і дорослих без гендерних відмінностей. Алергічні реакції, у тому числі риніт і астма, – другий за частотою клінічний прояв імунодефіциту. Рідше розвиваються аутоімунні ускладнення, частіше за все – системний червоний вовчак і цитопенії. Як зазначають A.G. Louis і S. Gupta, аутоімунні розлади в людей, так само, як і в мишей, частіше є вторинними щодо дефіциту IgM, ніж дефіцит IgM – вторинним щодо аутоімунних ускладнень [69]. Ще рідше відзначають неопластичні прояви, зокрема карциноми та лімфопроліферативні пухлини. Для лікування застосовують профілактичну антибіотикотерапію та внутрішньовенний імуноглобулін, хоча досі не проведено контрольованих випробувань з імунотерапії цього імунодефіциту.

Даний огляд присвячений всебічному аналізу результатів досліджень і повідомлень щодо етіології, епідеміології, клінічної картини, діагностики та лікування дефіциту IgM у людей.

Структура молекули IgM і функціональне призначення

IgM – пентамер, що складається з 5 мономерів, які нагадують за структурою молекулу IgG і об'єднані сполучним J-ланцюгом (рис. 1). Полімерна молекула IgM має одразу 10 центрів зв'язування антигену, здатна сильно активувати комплемент за класичним шляхом і здійснювати виразний опсонізуючий ефект завдяки високій спорідненості до Fc-рецепторів макрофагів. Є антитілом ранньої імунної відповіді на антиген і важливий у кліренсі сироватки крові від мікроорганізмів і меншою мірою – у захисті слизових

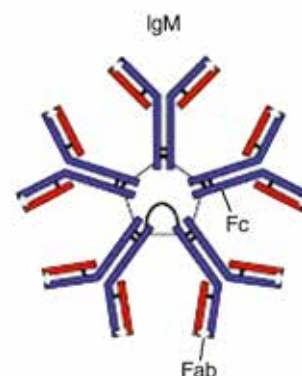


Рис. 1. Структура молекули IgM людини

оболонки (так звані секреторні sIgM), де функціонує разом з sIgA. Найінтенсивніша продукція IgM відбувається у проміжок між 7-ю і 14-ю добою після надходження антигену до організму. Загальний пул цього імуноглобуліну можна поділити на дві фракції: так звані **конститутивні природні антитіла**, синтезовані CD5⁺-B1-лімфоцитами, до яких належать, зокрема, ізогемаглютиніни груп крові, та **індуцибельні антиген-специфічні IgM**, що продукуються CD19⁺-B2-лімфоцитами після надходження антигенного подразника.

Етіологія

Розрізняють первинний і вторинний, тотальний і парціальний, сироватковий і секреторний, кількісний і якісний дефіцит IgM.

У більшості повідомлених випадків генетична основа **первинного дефіциту** IgM залишилась нез'ясованою. Відомі сімейні випадки дефіциту IgM з автосомно-домінантним патерном спадкування [119]. Відповідно до цього, Н. Storch зі співавт. описали сімейний дефіцит IgM, що був асоційований з гіперліпопротеїнемією II типу [108]. V. Giambra зі співавт. у контрольованому дослідженні за участю 88 імунокомпрометованих пацієнтів та 101 здорової особи встановили, що алель *1 HSL.2 асоційована з поєднаним дефіцитом IgA та IgM [31].

Іноді в основі первинного дефіциту IgM лежить хромосомна аберация, яку можна ідентифікувати за допомогою каріотипування. F. Celmeli зі співавт. нещодавно продемонстрували, що вибіркового дефіциту IgM може бути проявом синдрому кільцевої 18-ї хромосоми [20]. Натомість J. Litzman зі співавт. повідомили про розвиток агаммаглобулінемії у випадку цієї хромосомної аберации [68]. Делеція довгого плеча 18-ї хромосоми також може призвести до ізольованого дефіциту IgM. У таких пацієнтів додатково відзначають прояви гіпотиреозидизму та анемії Бірмера [38]. Парціальна трисомія 19p13 може бути ще однією причиною первинного ізольованого дефіциту IgM (рис. 2). Паралельно відзначають затримку розвитку, лицьову дисморфію та уrogenітальні мальформації [101]. P.A. Ostergaard повідомив про ізольований дефіцит IgM у разі аберации 1-ї хромосоми [86].

S.J. Kung зі співавт. описали 2 пацієнтів з ізольованим дефіцитом IgM, обумовленим синдромом делеції 22q11.2. У першого пацієнта відзначали рецидивні середні отити, синупульмональні інфекції, свистяче дихання і затримку розвитку мови. У другому випадку мали місце неонатальні судоми, дефекти міжпередсердної і міжшлуночнової перегородок серця, рецидивний середній отит, затримка розумового розвитку та бронхіальна астма [62]. Раніше про подібний випадок доповіли W. Al-Herz зі співавт. [1]. Однак A.R. Genney зі співавт. діагностували дефіцит IgM лише у 3 з 32 пацієнтів з синдромом делеції 22q11.2, причому в 2 із зазначених випадків спостерігали поступове формування фенотипу загального варіабельного імунодефіциту [30].

IgM може компенсувати вибіркового дефіцит IgA, як це показали G. Norhagen зі співавт. [83], однак нерідко в таких випадках розвивається **вторинний дефіцит** IgM у периферійних секретах, найбільш імовірно – у зв'язку з виснаженням компенсаторного механізму. Як показали E. Savilahti зі співавт., компенсаторне підвищення концентрації IgM у слині в пацієнтів з дефіцитом IgA забезпечує неповний протективний ефект у разі поліомавірусної інфекції [100].

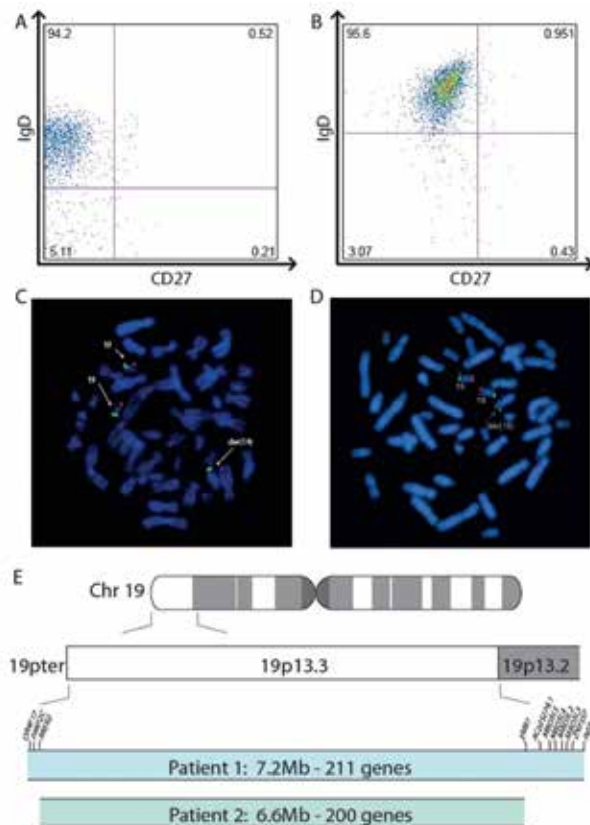


Рис. 2. Парціальна трисомія 19p13 як причина ізольованого дефіциту IgM у людей (за M.G. Seidel зі співавт.)

У випадку вибіркового дефіциту секреторного IgA відзначається прихований дефіцит IgM у периферійних секретах у зв'язку зі спільним транспортним дефектом [57]. Іноді в пацієнтів з вибіркового дефіцитом IgA відзначається якісний дефіцит IgM, що полягає в продукції низькомолекулярних молекул IgM [63]. R.J. Heddle зі співавт. діагностували дефіцит специфічних IgM до *Escherichia coli* за нормального пулу загального IgM у сироватці крові в пацієнтів з дефіцитом IgA [37]. F. Cardinale зі співавт. описали зниження титру й авідності специфічних IgM до мікробних і харчових антигенів у разі вибіркового дефіциту IgA [17].

Вторинний дефіцит IgM може бути проявом моноклональної гаммапатії [91]. Поєднаний дефіцит IgM та IgG описаний як наслідок так званого первинного дефіциту каппа-ланцюгів [121]. Отруєння бензолом у професійних умовах також може бути причиною вторинного дефіциту IgM [55]. Призначення ритуксимабу може призводити до зниження сироваткової концентрації цього імуноглобуліну [66]. Сульфасалазин, що застосовується для лікування неспецифічного виразкового коліту, також є причиною медикаментозно-індукованого дефіциту IgM [56]. Показано, що вірус Епштейна–Барр сприяє розвитку вторинного якісного імунодефіциту внаслідок синтезу моноклональних IgM, позбавлених J-ланцюгів [76]. Ізольований дефіцит IgM розвивається в багатьох пацієнтів після спленектомії [13].

Епідеміологія

M.F. Goldstein зі співавт. виявили вибіркового дефіцит IgM у 0,03% випадків серед 6 300 дітей з астмою, вазомоторним ринітом і респіраторними інфекціями, що були пацієнтами імунологічної клініки. Також була проаналізована структура клінічних проявів імунодефіциту в 49 пацієнтів, про яких повідомляли в науковій літературі. Відзначали

рецидивні респіраторні інфекції (77,6%), гастроінтестинальні ураження (16,3%), шкірні симптоми (12,1%) та менінгіт (8,2%). Було повідомлено про 4 фатальні випадки [32]. Про аналогічну частоту цього імунodefіциту раніше доповідали J.T. Cassidy зі співавт. [18].

За даними іншого епідеміологічного дослідження, дефіцит IgM відзначався в 0,26% випадків серед 13 700 дорослих пацієнтів (частота – 1:385). Серед клінічних проявів переважали рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів (77%), бронхіальна астма (47%), алергічний риніт (36%), вазомоторний риніт (19%), ангіоедема (14%) та анафілаксія (11%). У 13% випадків спостерігали продукцію антинуклеарних автоантитіл, що було передумовою для розвитку фенотипу системного червоного вовчака. У 5% випадків відзначали целіакію. Майже в усіх пацієнтів з дефіцитом IgM було неможливо визначити групу крові за системою АВ0 у зв'язку з низьким рівнем ізогемаглютинінів, що належать до класу IgM [33].

J.R. Hobbs діагностував первинний дефіцит IgM в 0,1% випадків, а вторинний – в 2,0% випадків серед госпіталізованих пацієнтів [40]. М. Martinot зі співавт. виявили ізольований дефіцит IgM в 13 випадках зі 119 пацієнтів з інвазивними інфекціями, спричиненими *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*, у тому числі пневмонії та менінгіт [73]. Результати останнього епідеміологічного дослідження, проведеного А.Г. Louis, S. Gurta, вказують на виявлення дефіциту IgM на рівні 6% випадків серед пацієнтів імунологічної клініки [69].

Клінічна картина

Безсимптомний перебіг імунodefіциту відзначається щонайменше в 19% випадків [40]. Одним з механізмів компенсації імунodefіциту, що опосередковує його безсимптомний перебіг, є гіперпродукція IgD [70]. Транзиторну нормалізацію рівня IgM можуть спричинити сильні подразники, що активують адаптаційні резерви організму. Зокрема, S. Jolles зі співавт. повідомили про тимчасове відновлення сироваткової концентрації IgM та IgG в імунокомпromетованого пацієнта після розвитку ВІЛ-інфекції [48].

L. Yel зі співавт. вивчили структуру клінічних проявів первинного ізольованого дефіциту IgM у людей. Імунodefіцит проявлявся рецидивними інфекційними епізодами в 80%, алергічними синдромами, такими як бронхіальна астма і atopічний риніт, – 33%, поєднанням симптомів інфекції та алергії – 20%, фіброміалгією – 28%, автоімунними ускладненнями – в 20% випадків. У 1 пацієнта розвинулась лімфома [118]. За даними J.R. Hobbs, ізольований дефіцит IgM призводить до рецидивних інфекцій в 60%, септицемії – 39%, atopії – 22%, спленомегалії – 11%, неоплазій – 7% та автоімунних ускладнень – в 3% випадків (n=89). Смертність за звітний період становила 10% [40]. У багатьох пацієнтів різко погіршується якість життя, а часом унеможливується виконання професійних обов'язків. Так, К.Е. Fallon доповів про неможливість тренуватися у зв'язку з рецидивними інфекціями у спортсмена з дефіцитом IgM [28]. Іноді хвороба проявляється виключно у вигляді хронічного або рецидивного фебрилітету, що серйозно обмежує функціональну активність пацієнта [103].

Особливістю клінічної картини імунodefіциту є опосередкування фульмінантних форм генералізованих бактеріальних інфекцій з розвитком інфекційно-токсичного шоку, особливо у дітей [64]. Дефіцит IgM є чинником

ризиком гострого панкреатиту [60]. У дітей з дефіцитом IgM можуть відзначатися ознаки затримки розвитку [24], однак клінічний дебют хвороби можливий у будь-якому віці. Так, М. Endoh зі співавт. повідомили про перші симптоми дефіциту IgM у 85-річного пацієнта, якого раніше вважали імунокомпетентним [27].

Піогенні бактеріальні інфекції з тенденцією до раптової генералізації складають основу клінічної картини імунodefіциту [64], хоча описані пацієнти, які страждали тільки на неінфекційні прояви хвороби. Серед бактеріальних агентів, що спричинюють ураження у випадку дефіциту IgM, переважають *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Pseudomonas* spp., *Neisseria*, однак септицемію зумовлюють переважно грамнегативні палички, зокрема *E. coli*.

Н.К. Kiratli, Y. Akar повідомили про розвиток рецидивної *hordeola* в разі вибіркового дефіциту IgM [54]. М.В. Yucum зі співавт. описали рецидивну стафілококову піодерму у 2 дорослих пацієнтів з вибірковою дефіцитом IgM [119]. Т. Belgemen зі співавт. повідомили про розвиток рецидивного множинного імпетиго у 6-річної дитини з дефіцитом IgM [9]. А. Phuphuakrat зі співавт. описали септичний поліартрит, спричинений *S. pneumoniae*, у дорослого пацієнта з ізольованим дефіцитом IgM [88]. С.Л. Jung зі співавт. доповіли про гострий остеомієліт у молодого пацієнта з дефіцитом IgM (рис. 3) [50]. В. Макау. зі співавт. описали рецидивний мультифокальний остеомієліт у пацієнта з вибірковою дефіцитом IgM [72].

V. Dhir зі співавт. повідомили про дебют ізольованого дефіциту IgM у дорослому віці у вигляді рецидивних пневмоній [25] (рис. 4). Збудником пневмонії може бути атипичний мікроорганізм, наприклад *Achromobacter xylosoxidans* [26]. G. Ideura зі співавт. описали поєднаний дефіцит IgM та IgG₄ у 37-річної жінки з рецидивними бронхопневмоніями, епізодами медикаментозно-індукованої системної еритеми та фіброепітеліальним бронхіальним поліпом, у зв'язку з яким вона пройшла трансbronхіальну ендоскопічну поліпектомію [44].

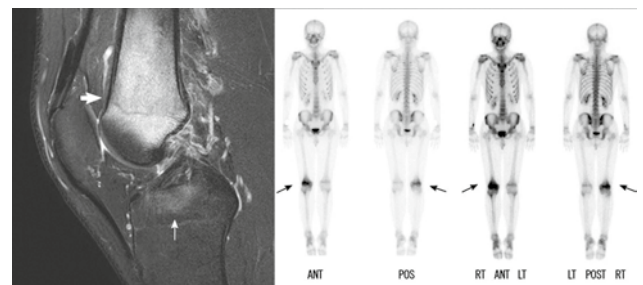


Рис. 3. МРТ колінного суглоба в Т2-режимі в сагітальній проекції, що демонструє посилення сигналу від метафізи великогомілкової кістки (коротка стрілка) та передньої хрестоподібної зв'язки (довга стрілка) (зліва) та радіосцинтиграма, що візуалізує накопичення ізотопу в метафізі правої стегнової кістки (справа) у пацієнта з дефіцитом IgM, що проявляється у вигляді мультифокального остеомієліту (за С.Л. Jung зі співавт.)

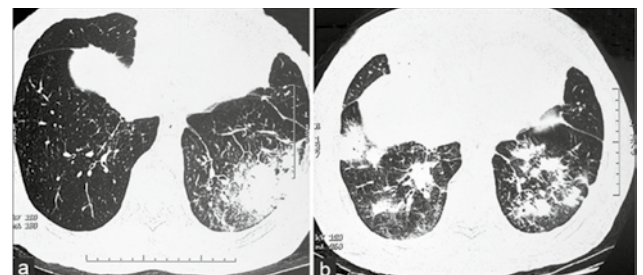


Рис. 4. КТ-картина рецидивних пневмоній у динаміці в пацієнта з ізольованим дефіцитом IgM (за V. Dhir зі співавт.)

D.M. Jones зі співавт. описали 3 випадки тяжких менінгококових інфекцій у разі дефіциту IgM [44]. R.J. Fass, S. Saslaw доповіли про хронічну менінгококцемію у випадку ізольованого дефіциту IgM [29]. J.R. Hobbs зі співавт. діагностували загрози для життя менінгококову септицемію в разі цієї імунodefіцитної хвороби [42].

R. Hong, S. Gupta повідомили про розвиток септичного шоку, зумовленого *S. pneumoniae*, та інвазивного мікозу, спричиненого *Aspergillus fumigatus*, у дорослого з вибірко-вим дефіцитом IgM [43]. Z. Zaka-ur-Rab, P. Gupta описали септицемію, спричинену *Pseudomonas* spp., у разі вибіркового дефіциту IgM [120]. A. Alsaedi зі співавт. доповіли про рецидивну септицемію, спричинену *Klebsiella pneumoniae*, у пацієнта з дефіцитом IgM та IgG₂ [3].

Pengsaa K. зі співавт. описали рецидивну діарею, зумовлену лямбліозом, у 15-річного пацієнта з поєднаним дефіцитом IgM та IgG₄ [87]. Bolia R. зі співавт. повідомили про поєднаний дефіцит IgM та IgG₄, що проявляється у вигляді хронічної діареї і рецидивних інфекцій нижніх дихальних шляхів [12]. Іноді причиною персистуючої діареї в разі дефіциту IgM може бути *Aeromonas sobria* [23].

Часом створюються передумови для розвитку інфекцій, зумовлених інтрацелюлярними бактеріями, хоча такі ураження характерніші для клітинних імунodefіцитів. Відомо, що ізольований дефіцит IgM призводить до зниження опірності до бруцельозу і сприяє виникненню вторинного Т-клітинного імунodefіциту в разі цієї інфекції [93], а також полегшує розвиток лепри [90]. S. Gupta зі співавт. повідомили про розвиток хронічної інфекції, спричиненої *Mycobacterium avium*, у пацієнта з комбінованим імунodefіцитом, що полягав у дефіциті IgM, CD8+-Т-лімфоцитів і природних кілерів [36]. Натомість K. Sugimoto зі співавт. описали інфекцію, спричинену *Mycobacterium marinum*, у разі ізольованого дефіциту IgM [109].

Грибкові ураження розвиваються рідше за бактеріальні. R.S. Jiang, C.Y. Hsu описали 2 випадки міцетом додаткових пазух носа в разі дефіциту IgM [47]. Можливий розвиток інвазивного аспергілозу [43] і кандидозу [59] у випадку цієї імунної дисфункції.

Знижується резистентність до деяких вірусів. Існують повідомлення про появу в таких пацієнтів злоякісної форми папіломавірусної інфекції шкіри – *epidermodysplasia verruciformis* [35, 46]. Пацієнти з дефіцитом IgM можуть декілька разів хворіти на вітряну віспу, незважаючи на перенесений епізод або вакцинацію [16]. Дефіцит IgM є однією з причин ускладнень після введення вакцини проти вірусу вітряної віспи/оперізувального герпесу [115]. C. Rudin, H.H. Hirsch повідомили про 6 випадків раптової екзантеми немовлят без продукції специфічних IgM до вірусу герпесу 6-го типу [95]. R.K. Chandra зі співавт. засвідчили генералізовану коров'ячу віспу в людини з дефіцитом IgM [21]. Відомі випадки дисемінованого *molluscum contagiosum* у пацієнтів з вибірко-вим дефіцитом IgM [75].

Алергічні ускладнення у випадку дефіциту IgM зумовлені компенсаторною гіперпродукцією IgE, як це показали E.G. De la Concha зі співавт. [24], однак в основі алергії можуть лежати й глибші імунорегуляторні порушення, зокрема на рівні функціональної активності Т-лімфоцитів або відбору субпопуляцій В-клітин [7]. В. Bozkurt зі співавт. виявили вибірко-вим дефіцит IgM в 6,5% випадків серед 62 пацієнтів з проявами системної atopії [15]. M. Alqudah зі співавт. діагностували ізольований дефіцит IgM у 12% випадків серед 67 пацієнтів з хронічним рефрактерним риносинуситом [2]. Описані непоодинокі випадки

алергічного риніту, дерматиту та бронхіальної астми в разі цієї імунodefіцитної хвороби [118].

Автоімунні синдроми

У деяких пацієнтів з дефіцитом IgM розвиваються автоімунні ускладнення, здебільшого на тлі інфекційного синдрому. Як показали T.T. Nguyen зі співавт. у спеціально спланованому дослідженні, природні IgM запобігають автоімунітету шляхом індукції центральної В-клітинної толерантності [82]. Відповідно до цього, M. Voes зі співавт. продемонстрували, що дефіцит IgM прискорює формування автоантитіл та індукцію автоімунних ускладнень за цитотоксичним та імунотоксичним типом [11]. У пацієнтів з дефіцитом IgM описані системний червоний вовчак [102, 104, 112, 113], тиреоїдит Хашимото [53], тромбоцитопенічна пурпура [110] та автоімунна гемолітична анемія [102, 107]. Як показали O. Saiki зі співавт., в осіб з вибірко-вим дефіцитом IgM системний червоний вовчак може мати легший перебіг, ніж у разі інших імунних дисфункцій [96]. Відомі також випадки мембранопротрофіративного гломерулонефриту [4], люпус-подібного нефриту [65], хвороби Крона [81] та автоімунного гепатиту [5]. R.P. Lisak, B. Zweiman виявили парціальний дефіцит IgM у пацієнтів з тяжкою міастенією, поліміозитом і дерматоміозитом [67]. K. Sugimoto зі співавт. також повідомили про зв'язок дефіциту IgM з поліміозитом [109].

Неопластичні ускладнення

S. Saini зі співавт. описали CD30+-шкірний лімфопроліферативний розлад, представлений анапластичною великоклітинною лімфомою із залученням регіонарних лімфовузлів і розвитком виразкових уражень шкіри обличчя та лімфоматоїдних папул у 13-річного хлопчика з вибірко-вим дефіцитом IgM. Імунodefіцит був як до моменту розвитку онкологічного ускладнення, так і персистував через 4 роки після проведення хіміотерапії. Не відзначалося IgM+-В-лімфоцитів як у периферійному пулі, так і серед клітин пам'яті [97].

T. Takenaka зі співавт. описали випадок розвитку пролімфоцитарної лейкемії у пацієнта з дефіцитом IgM [111]. Натомість N.J. Vogelzang зі співавт. повідомили про розвиток ясно клітинної саркоми в разі цієї імунної дисфункції [116]. M. Arahata зі співавт. описали розвиток спочатку автоімунного гепатиту, а потім – гепатоцелюлярної карциноми в пацієнта з вибірко-вим дефіцитом IgM [5]. S. Matsushita зі співавт. виявили гігантську лейоміому шлунка в 66-річного пацієнта з ізольованим дефіцитом IgM [74]. У деяких пацієнтів розвиваються сквамозоклітинні карциноми шкіри, переважно у осіб з *epidermodysplasia verruciformis* [35].

Інші прояви

Майже в кожного третього пацієнта з дефіцитом IgM відзначають прояви фіброміалгії [33]. J.R. Hobbs, G.W. Herper описали розвиток целиакії в разі дефіциту IgM, хоча асоціація імунodefіциту з цією патологією слабша, ніж у випадку дефіциту IgA [41]. У деяких пацієнтів може розвиватись хронічна інтерстиційна хвороба легень [109], особливо в разі поєднання з дефіцитом субкласів IgG [89]. N.G. Vosenman зі співавт. повідомили про дефіцит IgM у деяких пацієнтів з синдромом Туретта [14]. Іноді розвиваються запальні нейтрофільні дерматози, зокрема субкорнеальний пустульоз [91]. J. Hewitt зі співавт. описали лімфоматоїдний гранулематоз у 66-річного пацієнта з дефіцитом IgM [39]. Відомі випадки нодулярної лімфоїдної гіперплазії кишечника з розвитком синдрому мальабсорбції [98]. У деяких пацієнтів зафіксована гістологічна картина хвороби

Уіппла [85]. У пацієнтів з поєднаним дефіцитом IgM та IgA може розвиватись амліоїдоз [90]. Іноді відзначається червоний плоский лишай [106]. Дефіцит IgM може погіршувати переносимість медикаментозної терапії, зокрема сприяти розвитку гепатиту під час прийому дигідралазину [57] або появи медикаментозної алергії [44].

Діагностика

Неможливість встановлення групи крові за системою АВ0 має бути скринінговим тестом для діагностики дефіциту IgM. Так, С. L. Jung зі співавт. описали 16-річного хлопчика з дефіцитом IgM і групою крові 0+, у якого серологічні дослідження виявили тільки анти-А (3+). Анти-В були відсутні за кімнатної температури. АВ0-генотипування підтвердило 0/0 генотип [30]. Ще одна особливість імунодефіциту – унеможливлення серологічної діагностики гострої фази інфекцій за специфічними IgM [69].

У деяких пацієнтів має місце прихований дефіцит специфічних антитіл до полісахаридних антигенів, що поглиблює імунну недостатність [43]. За даними L. Yel зі співавт., дефіцит антипневмококових антитіл трапляється в 45% випадків дефіциту IgM [118]. Іноді відзначається комбінація з дефіцитом субкласів IgG, найчастіше – IgG₂ та IgG₄. Поєднання з дефіцитом IgA є рідшим феноменом [51]. Така комбінація характерна, насамперед, для трисомії 21-ї хромосоми [19] та природженого гіпотиреоїдизму [105]. Однак М. А. Meyer зі співавт. не виявили поєданого дефіциту імуноглобулінів інших класів і субкласів у 93 пацієнтів з дефіцитом IgM [77].

Дослідження субпопуляційного складу лімфоцитів зазвичай не виявляє патологічних змін [117]. Однак іноді відзначається зниження кількості IgM+-В-лімфоцитів у периферичній крові [97]. У деяких пацієнтів відмічають ознаки дисфункції В-лімфоцитів за нормальної їх кількості, наприклад, зниження експресії молекули CD19+ [50] або слабку реакцію на мітоген лактоноса [75]. F. E. Сіре зі співавт. виявили виразне зниження кількості В-лімфоцитів пам'яті з фенотипом IgM+CD27+IgD+ у пацієнтів з вибірковою дефіцитом IgM у порівнянні зі здоровими особами [22].

Іноді дефіцит М-антитіл є наслідком не первинної дисфункції В-лімфоцитів, а аномальної супресивної активності регуляторних Т-клітин [116]. Т. Ohno зі співавт. також виявили аномально виражений супресивний ефект з боку Т-лімфоцитів щодо В-клітин у деяких пацієнтів з дефіцитом IgM [85]. Відповідно до цього, Т. Inoue зі співавт. встановили, що підвищення функції IgM-ізоспецифічних регуляторних Т-лімфоцитів було причиною вибіркового дефіциту IgM у 7 обстежених пацієнтів [45]. Matsushita S. зі співавт. пропонують називати такі Т-клітини ізотип-специфічними супресорними Т-лімфоцитами [74].

Т. Yamasaki показав, що вибірковою дефіцитом IgM у пацієнтів з нормальною кількістю IgM+-В-лімфоцитів може бути зумовлений імунорегуляторним розладом, асоційованим з аномально підвищеною кількістю CD4+-Т-лімфоцитів і низьким вмістом CD8+-Т-клітин [117]. Відповідно до цього, J. E. Moffitt зі співавт. виявили аномально слабку відповідь з боку Т-лімфоцитів на інтерлейкін-2 (IL-2) у пацієнтів з вибірковою дефіцитом IgM [79].

Зазвичай дефіцитом IgM вважають стійкий сироватковий рівень імуноглобуліну нижче 0,8 г/л, хоча деякі автори застосовували жорсткіші критерії. Y. H. Thong, G. M. Maxwell пропонують діагностувати парціальний дефіцит IgM у разі

зниження сироваткової концентрації імуноглобуліну щонайменше на 2 стандартних відхилення від географічної вікової норми, а тотальний – якщо така концентрація менша ніж 0,2 г/л [114]. М. Martinot зі співавт. діагностували ізольований дефіцит IgM за рівня сироваткової концентрації нижче ніж 0,5 г/л, не розрізняючи тотальної та парціальної форм хвороби [73].

Відомі випадки дефіциту специфічних IgM до певних антигенів, зокрема ізогемаглютиніни, за нормального пулу загального IgM у сироватці крові [84]. Можливий вибірко-вий дефіцит секреторних IgM при збереженні вмісту сироваткових імуноглобулінів цього класу, який зазвичай комбінується з дефіцитом секреторного IgA [52]. М. F. Guill. зі співавт. пропонують вивчати продукцію IgM у відповідь на імунізацію бактеріофагом OX174 для підтвердження діагнозу ізольованого дефіциту IgM [34]. Слід враховувати, що в деяких пацієнтів з дефіцитом IgM має місце прихований дефіцит IgG до антигенів дифтерії/правця та пневмококових полісахаридних антигенів, у зв'язку з чим може знадобитися пробна вакцинація.

Диференційна діагностика

Слід розрізняти первинні і вторинні форми імунодефіциту. Так, дефіцит IgM може бути наслідком гематологічної пухлини, однак може і зумовлювати розвиток відповідних непластичних ускладнень. У деяких випадках дефіцит IgM є проявом субкомпенсованої хвороби Брутона. Так, L. M. Lim зі співавт. виявили мутацію брутонівської тирозинкінази у чоловіка з вибірковою дефіцитом IgM, який страждав на рецидивні інфекції та автоімунний вовчакоподібний нефрит з персистуючою протеїнурією [65] (рис. 5). Відповідно до цього, N. Mitsui зі співавт. виявили міс-сенс-мутацію гена брутонівської тирозинкінази у пацієнта з вибірковою дефіцитом IgA [78]. Слід враховувати, що ізольований дефіцит IgM може бути проявом субкомпенсованої форми синдрому Блума [58]. Вторинний дефіцит IgM описаний у разі синдрому Russell-Silver [92].

Лікування

Деякі повідомлень вказують на позитивний вплив безглутенової дієти в пацієнтів з вибірковою дефіцитом IgM, що експресують алель HLA DQ2 [71, 80]. Пацієнтам з бактеріальними інфекціями призначають епізодичну або профілактичну антибіотикотерапію [120]. Вакцинація

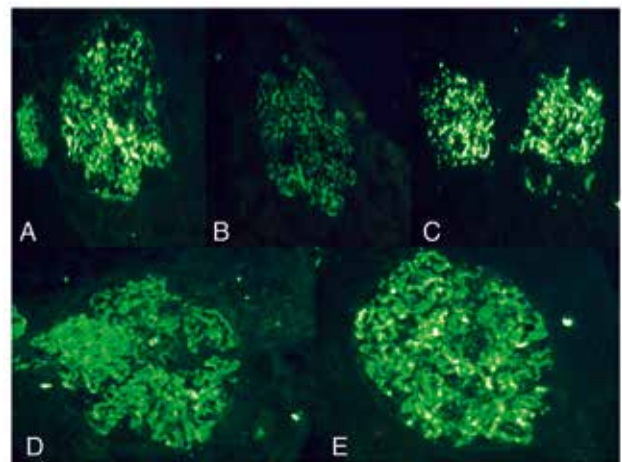


Рис. 5. Імунофлуоресцентна мікроскопія, що демонструє відкладення IgG (A), IgA (B), C3 (C), IgG kappa (D) і IgG lambda (E) в мезангії та гломерулярній базальній мембрані нирок у пацієнта з ізольованим дефіцитом IgM, що є наслідком субкомпенсованої хвороби Брутона (за L. M. Lim зі співавт.)

проти пневмококу може бути корисною у випадку поєднаних форм імунодефіциту, коли відзначається паралельний дефіцит специфічних антитіл і/або субкласів IgG [12]. У разі *epidermodysplasia verruciformis* ефективний ацитретин у дозі 0,5–1 мг/кг/добу тривалим курсом [46].

Застосування імунотерапії підтримується не всіма авторами через брак контрольованих досліджень. Z. Zakari-Rab, P. Gupta рекомендують вводити препарати свіжезамороженої плазми крові, що містять молекули IgM з крові здорових донорів, у разі загрозливих для життя генералізованих бактеріальних інфекцій у пацієнтів з дефіцитом IgM [120]. S. Saroukhani зі співавт. повідомили про успішне застосування внутрішньовенного IgG-вмісного полівалентного імуноглобуліну в кількох пацієнтів з вибірково дефіцитом IgM [99]. L. Yel зі співавт. також засвідчили ефективність внутрішньовенного введення полівалентного IgG-вмісного імуноглобуліну в серії випадків ізольованого дефіциту IgM [118].

Терапевтичний ефект імуноглобуліну пояснюють не лише сурогатним заміщенням дефіциту, а й стимуляцією IgM⁺-В-лімфоцитів шляхом впливу на їхні Fc-рецептори [8]. Про підвищення концентрації IgM після введення нормального полівалентного IgG-вмісного

імуноглобуліну вперше повідомили S.R. Zuhrie зі співавт. в 1995 р. [122]. Поєднання з дефіцитом антиполісахаридних антитіл і/або субкласів IgG є додатковим аргументом на користь призначення імунотерапії [91].

Існує також препарат внутрішньовенного нормального імуноглобуліну IgG, збагаченого IgM та IgA (пентаглобін), що може мати переваги в разі цього імунодефіциту. Так, С. Blatrix зі співавт. повідомили про 3 випадки успішного застосування збагаченого імуноглобуліну для внутрішньовенного введення в разі ізольованого дефіциту IgM [10]. Подібне повідомлення здійснили R. Audran зі співавт. [6]. У нас є позитивний досвід терапії пентаглобіном 23 пацієнтів з верифікованим тотальним або парціальним ізольованим дефіцитом IgM. Препарат вводили внутрішньовенно краплинно тричі на місяць через кожні 10 днів у разовій дозі від 10 до 100 мл протягом 2–6 міс поспіль залежно від глибини імунної недостатності й тяжкості клінічного статусу. Нормалізація сироваткової концентрації IgM досягнута в 19 з 23 пацієнтів, які отримували замісну імунотерапію, а повну клінічну компенсацію відзначали в 17 з 19 зазначених осіб. Необхідне проведення контрольованих досліджень з імунотерапії дефіциту IgM, зважаючи на перспективність даного напрямку.

Список літератури – у редакції

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ИЗОЛИРОВАННОГО ДЕФИЦИТА IGM У ЛЮДЕЙ

Д.В. Мальцев

НИИ ЭКМ Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

Резюме

Изолированный дефицит IgM – распространенная в популяции иммунодефицита болезнь, о которой должны быть хорошо информированы врачи всех специальностей. Иммунодефицит встречается в 0,26% случаев среди представителей общей популяции. Первичный дефицит IgM диагностируют в 0,1%, вторичную форму – 2,0% случаев среди госпитализированных пациентов, хотя данные последнего исследования указывают на удельный вес дефицита IgM на уровне 6% среди пациентов, находящихся в стационаре. В клинической картине преобладают рецидивирующие бактериальные, реже – грибковые и вирусные инфекции. Особенностью иммунодефицита является склонность к развитию тяжелых генерализованных бактериальных инфекций с индукцией инфекционно-токсического шока. Почти в половине случаев могут развиваться аллергические осложнения: ринит, дерматит, астма, лекарственная аллергия, анафилаксия. Среди аутоиммунных осложнений чаще всего встречается системная красная волчанка и аутоиммунные цитопении, хотя описано также развитие тиреоидита Хашимото, болезни Крона и аутоиммунного гепатита. Особенностью иммунодефицита является ассоциация с полимиозитом, дерматомиозитом и миастенией гравис. В 10% случаев отмечаются онкологические осложнения, в основном карциномы и лимфопролиферативные опухоли.

В лечении применяют эпизодическую или профилактическую антибактериальную терапию, препараты свежемороженой плазмы крови, поливалентный IgG-содержащий внутривенный иммуноглобулин и внутривенный нормальный иммуноглобулин, обогащенный IgM и IgA, хотя до сих пор не проведено рандомизированных исследований по иммунотерапии этой иммунодефицитной болезни.

У нас есть положительный опыт терапии пентаглобином 23 пациентов с верифицированным тотальным или парциальным изолированным дефицитом IgM. Препарат вводили внутривенно капельно три раза в месяц через каждые 10 суток в разовой дозе от 10 до 100 мл в течение 2–6 мес подряд в зависимости от глубины иммунной недостаточности и тяжести клинического статуса. Нормализация концентрации IgM в сыворотке крови достигнута у 19 из 23 пациентов, получавших заместительную иммунотерапию, а полная клиническая компенсация отмечалась у 17 из 19 указанных лиц. Необходимо проведение контролируемых исследований по иммунотерапии дефицита IgM, учитывая перспективность данного направления.

Ключевые слова: IgM, иммунодефицит, иммунотерапия.

CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS, TREATMENT OF PRIMARY ISOLATED IGM DEFICIENCY IN HUMANS

D.V. Maltsev

Research Institute of experimental and clinical medicine of O' Bogomolets National Medical University

Abstract

Isolated IgM deficiency – common in the population humoral immunodeficiency disease, which should be well-known among doctors of all specialties. Immunodeficiency occurs in 0.26% of cases among the general population. The primary IgM deficiency diagnosed in 0.1%, and secondary immunodeficiency form – in 2.0% of cases among hospitalized patients, although the latest survey data point to share IgM deficiency at 6% of patients were in hospital. The clinical picture is dominated by recurrent bacterial and least – fungal and virus infections. Immunodeficiency has a tendency to development of severe generalized bacterial infections with induction of infectious-toxic shock. In almost half of cases may develop allergic symptoms: rhinitis, dermatitis, asthma, drug allergy, and anaphylaxis. Among autoimmune complications occur more often systemic lupus erythematosus and autoimmune cytopenias, although also described development Hashimoto's thyroiditis, Crohn's disease and autoimmune hepatitis. Feature immunodeficiency is association with polymyositis, dermatomyositis and myasthenia gravis. In 10% of cases occur cancer complications, mostly – carcinomas and lymphoproliferative tumors.

In the treatment used episodic or prophylactic antibiotic therapy, fresh frozen plasma, polyvalent IgG-containing i/v immunoglobulin and i/v normal immunoglobulin enriched IgM and IgA, although still not conducted randomized trials of immunotherapy this immunodeficiency disease.

We have positive experience of treatment with pentaglobin 23 patients with total or partial verified isolated deficiency of IgM. The drug was administered i/v three times a month every 10 days in a single dose of 10 to 100 ml for 2–6 months, depending on the severity of immune deficiency and clinical status. Normalization of serum IgM concentrations achieved in 19 of 23 patients receiving replacement immunotherapy, and complete clinical compensation observed in 17 of these 19 people. Is needed controlled studies of immunotherapy IgM deficiency, given the prospects of this direction.

Key words: IgM, immunodeficiency, immunotherapy.