

алергічним ринітом (ЦАР), 25 обстежених з бронхіальною астмою середньотяжким персистуючим перебігом (БАСТПП), 12 хворих – ЦАР. Проводились загально клінічні методи дослідження (анамнез захворювання, алергологічний анамнез, клінічний огляд), лабораторне обстеження крові і назального секрету у дітей в динаміці, визначення sIgA в назальному секреті, слині, визначались показники клітинної ланки імунітету CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD16+, CD22+, методом непрямої імунофлюоресцентної реакції з моноклональними антитілами виробництва ЗАТ “Сорбент-сервіс” (м. Москва) та гуморальної - вміст сироваткових імуноглобулінів (G, A, M) визначали по методу (Mancini et al., 1965) [9]. Статистичний аналіз проводився з використанням пакету програм статистичної обробки «Статист». У статті проаналізовано ефективність СЛАСІТ сублінгвальними алергенами кліщів домашнього пилу і пилоквіти (суміш рання і пізня весняна трав і осіння) у пацієнтів з БАЛІНП, БАЛПП і КАР, з БАСТПП і КАР. Проведено оцінку динаміки показників клітинного, гуморального та місцевого ланки імунітету до і після лікування сублінгвальними алергенами. Показано вплив СЛАСІТ на алергічне еозинофільне запалення.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, сублінгвальна алерген специфічна імунотерапія, діти.

## SUMMARY

### THE EFFECTIVENESS OF SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY ALLERGOSPETSIFICHESKOY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

*Prokhorova M.P.*

O.O.Bogomolets National Medical University

*Introduction.* Absolute advantage in pathogenetic therapy of allergic rhinitis and asthma are alerhenspetsifichna immunotherapy (ASSI). ASSI - effective method is able to change the pathophysiological mechanisms of atopic diseases, pause a more severe forms on their background of the use of allergy medications, continue

stable remission and prevent the development polisensibilizatsiyi, change the course of the disease and improve quality of life.

*Objective:* To assess the effectiveness of sublingual allergen specific immunotherapy sublingual allergen house dust mites and pollen (a mixture of early and late spring grass and autumn) of «Sevapharma» (Czech Republic) in patients with asthma light intermittent flow (BALI) with asthma light persistent course and perennial allergic rhinitis (PAR with BALPC) with moderate persistent asthma course and perennial allergic rhinitis (PAR with BAMSPC).

*Materials and methods.* Under the supervision were 70 children with asthma aged 4 to 16 years, including 20 patients with bronchial asthma light intermittent course (BALIC), 25 patients with bronchial asthma light persistent course (BALPC) in 10 children - perennial allergic rhinitis (RAR) 25 surveyed with moderate persistent asthma course (BAMSPC), 12 patients - RAR. Conducted general clinical research methods (history of disease, allergic history, clinical examination), laboratory examination of blood and nasal secretions of children in dynamics, determination of sIgA in nasal secretions, saliva, determined indicators of cellular immunity CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD4 + / CD8 + SD16 +, CD22 +, by indirect imunoflyuyestentnoyi reaction with monoclonal antibodies produced by «Sorbent-service» (m. Moscow) and humoral - the content of serum immunoglobulins (G, A, M) determined by the method (Mancini et al., 1965). Statistical analysis was performed using statistical analysis software package «Statist.» The article analyzes the effectiveness of sublingual SLASIT allergens from house dust mites and pollen (a mixture of early and late spring grass and autumn) in patients with BALIC, BALPC and perennial allergic rhinitis (RAR) BAMSPC and RAR. Assessment of the dynamics of cellular, humoral and local immunity before and after treatment with sublingual allergen. The influence SLASIT allergic eosinophilic inflammation.

**Key words:** bronchial asthma, sublingual allergen specific immunotherapy, children.

© Мальцев Д.В., 2015

УДК 612.017.1:616-008]:616.155.3 92.2

МАЛЬЦЕВ Д.В.

### ІДІОПАТИЧНА CD4+ Т-КЛІТИННА ЛІМФОПЕНІЯ

MALTSEV D. V.

### IDIOPATHIC CD4 + T-CELL LYMPHOPENIA

Центр клінічної імунології та алергології інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О. О. Богомольця

Centre of Clinical Immunology and Allergology Institute of Experimental and Clinical medicine at the O’ Bogomolets National Medical University

Ідіопатична CD4+ Т-клітинна лімфопенія – гетерогенний імунологічний синдром, при якому знижена кількість лімфоцитів з фенотипом

CD3+CD4+ в крові (<300 клітин/мкл та <20% від загального пулу Т-клітин) за нормальних інших параметрів імунного статусу та відсутності ВІЛ-

інфекції. Цей імунodefіцит зумовлює розвиток важких рецидивних опортуністичних інфекцій та призводить до формування непротективного імунітету після вакцинації. У багатьох пацієнтів виникають алергічні, автоімунні, імунозапальні та неопластичні ускладнення. Для лікування наразі запропоновано кілька імунотерапевтичних агентів, які продемонстрували клінічну ефективність у повідомленнях про клінічні випадки та невеликих контрольованих випробуваннях. У край важких випадках проводять трансплантацію стовбурових гемопоетичних клітин від сумісного донора.

Етіологія і патогенез. Відомі сімейні випадки імунodefіциту дозволяють говорити про його генетичну природу [85]. Наразі встановлено, що ідіопатична CD4+ Т-клітинна лімфоцитопенія є гетерогенним імунологічним синдромом, який може зумовлюватися мутаціями в різних генах, пов'язаних з діяльністю імунної системи. Так, Serwas N.K. зі спів. нещодавно показали, що мутації ІТК можуть бути причиною фенотипу CD4+ Т-лімфоцитопенії у людей [75]. Раніше Gorska M.M., Alam R. продемонстрували, що причиною фенотипу ідіопатичної CD4+ Т-лімфоцитопенії може бути мутація гену UNC119, що зумовлює аномально послаблену відповідь Т-лімфоцитів при специфічній стимуляції їх антигенрозпізнавальних рецепторів [25]. Hubert P. зі спів. ідентифікували дефектну активність р56Lck як причину розвитку цього імунodefіциту у людей [32].

Зниження кількості Т-хелперів при ідіопатичній CD4+ Т-лімфоцитопенії пояснюють трьома процесами: зниженням продукції, посиленням деструкції та аномальною секвестрацією Т-клітин в тканинах [95].

При ідіопатичній CD4+ Т-клітинній лімфоцитопенії відзначаються ознаки хронічної імунної активації, експансії Т-клітин пам'яті та порушеної передачі сигналів через Т-клітинний антигенрозпізнавальний рецептор. Vignon A. зі спів., вивчаючи дані 20 пацієнтів з цим імунodefіцитом, показали, що функціональний дефіцит Т-клітин був пов'язаний з аномально підвищеною експресією дуал-специфічної фосфатази 4. Нормалізація експресії цього ферменту за допомогою специфічних siRNA покращила активність Т-лімфоцитів, відновила передачу сигналів через Т-клітинний рецептор і підвищила кількість костимуляційних молекул CD27 і CD40L [10].

Vigault F. зі спів. продемонстрували порушену відповідь з боку гомеостатичних цитокінів у пацієнтів з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією. Індукція phospho-STAT5 після стимуляції ІЛ-7 призвела до зниження кількості CD4+ Т-клітин пам'яті, що корелювало зі зниженою експресією ІЛ-7R і нижчою кількістю CD4+ Т-лімфоцитів. Відповідь на ІЛ-2 також була порушена як на рівні Тreg, так і з боку конвенційних субпопуляцій Т-клітин пам'яті [12].

Puronen С.Е. зі спів. у контрольованому дослідженні продемонстрували аномально не зниження чутливості на ІЛ-7 з боку CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитів при ідіопатичній CD4+ Т-лімфоцитопенії, що вказує на дисрегуляцію Т-клітинного гомеостазу в таких випадках [65].

Епідеміологія. Busch M.P. зі спів. виявили ознаки ідіопатичної CD4+ Т-лімфоцитопенії в 0,25% випадків серед 2030 клінічно здорових донорів крові, у яких не відзначалося антитіл до вірусу імунodefіциту людини [13]. Djomand G. зі спів. діагностували ідіопатичну CD4+ Т-лімфоцитопенію в 9,6% випадків серед 115 ВІЛ-негативних госпіталізованих пацієнтів, в 4,2% – серед 312 хворих на туберкульоз та в 0,4% – серед 263 здорових жінок після пологів. Продемонстровано зв'язок ризику смерті з глибиною імунodefіциту [21].

Вважають, що таким імунodefіцитом хворіють чоловіки й жінки з однаковою частотою, хоча Ahmad D.S. зі спів. повідомили про співвідношення чоловіків і жінок на рівні 1,8:1 [2]. Нерідко імунна дисфункція дебютує клінічно в дорослому віці, що є особливістю хвороби, оскільки більшість імунodefіцитів призводять до появи клінічних симптомів вже протягом періоду дитинства.

**Клінічна картина.** Виділяють симптомні та асимптомні форми цього імунodefіциту. Так, Cascio G. зі спів. описали 4 випадки довготривалого асимптомного перебігу ідіопатичної CD4+ Т-лімфоцитопенії у людей [17]. Однак безсимптомний перебіг імунodefіциту не має бути приводом для невиправданої самозаспокоєності пацієнта та лікаря, оскільки відомі непоодинокі випадки раптової маніфестації раніше інапартантної лімфоцитопенії, часом – з формуванням загрозливих життю симптомів. Так, Wilhelm M. зі спів. протягом 5 років спостерігали безсимптомний перебіг цього імунodefіциту у молодій жінки з рівнем Т-хелперів 60-140 клітин/мкл. Однак протягом вагітності у неї раптово розвинулася потенційно летальна дискразія плазматичних клітин з формуванням моноклональної ІgА-гаммапатії, інтерстиційного нефриту і множинних вогнищ остеолізу. Тільки настороженість лікарів і щільний моніторинг протягом безсимптомної фази перебігу імунodefіциту дозволили вчасно діагностувати важке ускладнення і призначити адекватні імунотерапевтичні втручання, які зрештою врятували життя пацієнтці [87].

У клінічній картині імунodefіциту переважають опортуністичні інфекції, викликані внутрішньоклітинними збудниками – вірусами, грибами, та деякими бактеріями, включаючи мікобактерії, однак можуть зустрічатися піогенні кокові ураження, наприклад, хронічна стафілококова інфекція [85], які зазвичай комбінуються з патологічними процесами, викликаними

інтрацелюлярними збудниками. Так, Moradi S. зі спів. повідомили про розвиток рецидивного гнійного середнього отиту, хронічної діареї, артриту та герпетичних уражень очей і слизової оболонки ротової порожнини, починаючи з 5-річного віку, у хлопчика з ідіопатичною CD4+ T-лімфоцитопенією [51].

Régent A. зі спів. проаналізували клінічні прояви ідіопатичної CD4+ T-лімфопенії у 40 пацієнтів. У 25 із них відзначалися опортуністичні інфекції, включаючи папіломавірусну інфекцію в 12 випадках. У 14 пацієнтів мали місце аутоімунні синдроми. 5 хворих страждали на злоякісні новоутворення, однак у 8 осіб відзначався

малосимптомний перебіг імунодефіциту. Середній рівень CD4+ T-лімфоцитів склав 127 клітин/мкл крові (коливання від 4 до 294 клітин). 6 пацієнтів померли протягом періоду спостереження (15 % випадків) [67]. Ahmad D.S. зі спів. вивчили структуру клінічних проявів імунодефіциту у 248 пацієнтів. Середній рівень CD4+ T-лімфоцитів склав 295±273,6 клітин/мкл. Криптококова інфекція зустрічалася в 26,6%, мікобактеріози – в 17%, кандидоз – в 16,2%, а інфекція, викликана вірусом varicella zoster, – в 13,1% випадків (рис. 1). Злоякісні новоутворення відзначені в 18,1%, а аутоімунні ускладнення – в 14,2% випадків [2].

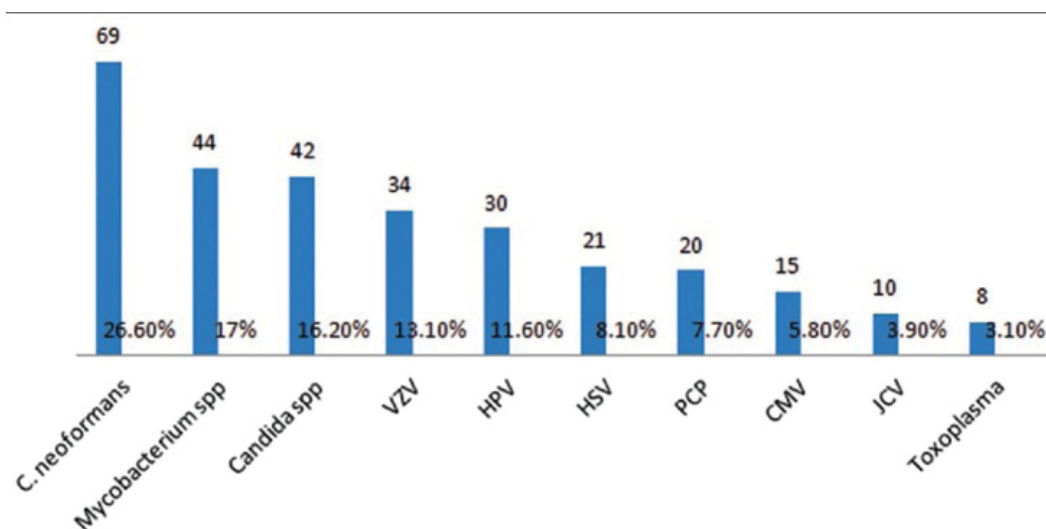


Рис. 1. Спектр опортуністичних мікроорганізмів, які зазнають реактивації при ідіопатичній CD4+ T-лімфоцитопенії (за Ahmad D.S. зі спів.)

**Вірусні інфекції.** Схильність до опортуністичних вірусних інфекцій є специфічною ознакою даного імунодефіциту. Так, при ідіопатичній CD4+ T-клітинній лімфопенії може розвиватися прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, викликана JC-вірусом, про що є непоодинокі повідомлення в періодичній науковій літературі [5, 27, 50, 64]. Така нейроінфекція може бути причиною смерті або зумовлює глибоку інвалідність пацієнта у зв'язку з розвитком важких когнітивних і рухових розладів.

McBath A. зі співавт. описали нейроінвазивну форму інфекції, викликану вірусом лихоманки Західного Нілу, у 26-річного пацієнта з ідіопатичною CD4+ T-лімфоцитопенією, у якого розвинулася лихоманка та висхідний парез з прогресуючою слабкістю у верхніх кінцівках [48].

Для ідіопатичної CD4+ T-клітинної лімфоцитопенії характерний розвиток всіх видів реактивованих герпесвірусних інфекцій людини. Рецидивний лабіальний і генітальний герпес, викликані вірусами простого герпесу 1 і 2 типів, відзначається у багатьох пацієнтів [84], хоча і не так тісно асоційований з цією імунною дисфунк-

цією, як з дефіцитом природних кілерів. Відомі також випадки енцефаліту, зумовленого вірусом простого герпесу, при цій імунній дисфункції. Відповідно до цього, Hochauf K. зі спів. доповіли про фатальну інфекцію, викликану вірусом varicella zoster, як перший клінічний прояв ідіопатичної CD4+ T-клітинної лімфоцитопенії [31]. Іноді розвивається рецидивний оперізуючий герпес [45], який може стати дисемінованим [86]. Характерний розвиток хронічної активної інфекції, викликаної вірусом Епштейна-Барр, що часто завершується формуванням вірус-індукованих неоплазій [36]. Відомі випадки фатальної дисемінованої цитомегаловірусної інфекції з розвитком злоякісного гемофагоцитозу і геморагічного циститу у пацієнтів з ідіопатичною CD4+ T-лімфоцитопенією [56]. Longo F. зі спів. описали важкий цитомегаловірусний гастрит у 63-річного пацієнта з ідіопатичною CD4+ T-лімфоцитопенією, у якого паралельно розвинулася мультифокальна MALT-лімфома [44]. Yoshikawa T. зі спів. описали фатальну мікстинфекцію, викликану цитомегаловірусом та вірусом герпесу 6 типу, при глибокій лімфоцитопенії

у дорослого пацієнта [93]. Вірус герпесу 8 типу при даному імунodefіциті викликає розвиток саркоми Капоші різної локалізації, включаючи первинне ураження дигестивного тракту [9].

Невпинно рецидивні папіломи шкіри вірусної етіології є характерною ознакою імунodefіциту [26, 40, 83]. Alisjahbana B. зі спів. описали генералізований веррукоз, викликаний вірусом папіломи 2 типу, при ідіопатичній CD4+ Т-лімфоцитопенії [4]. Tobin E. зі спів. описали злякисну форму папіломавірусної інфекції – *epidermodysplasia verruciformis*, індуковану вірусами типів 20, 24 і 80 [81]. Stetson C.L. зі спів. повідомили про дисеміновану папіломавірусну інфекцію, викликану вірусом папіломи 2 типу, при цьому імунodefіциті. У пацієнтки відзначалися веррукозні ураження шкіри, вірус-індуковані дисплазія шийки матки і вульварна інтраепітеліальна карцинома. Незважаючи на проведення гістеректомії і вульвектомії, згодом вона померла від дрібноклітинного раку легень [80]. Manchado Lopez P. зі спів. повідомили про персистуючі папіломи шкіри рук та конділоми аногенітальної ділянки, викликані папіломавірусами, поряд з рецидивним оперізуючим герпесом і хронічним шкірним кандидозом у 40-річної жінки з псоріазом, що страждала на ідіопатичну CD4+ Т-лімфоцитопенію [45]. Ohashi D. K. зі спів. доповіли про веррукозні ураження шкіри папіломавірусної природи, множинні вогнища базальноклітинної карциноми і хронічну інфекцію *tinea corporis* при цій імунній дисфункції [57].

Böhm M. зі спів. доповіли про дисемінований гігантський *molluscum contagiosum* при цьому імунodefіциті [11]. Часто такі ураження формуються після нераціональної імуносупресивної терапії [89].

**Грибкові інфекції.** Грибкові агенти, які є інтрацелюлярними агентами, також нерідко викликають важкі ураження при цій імунній дисфункції.

Криптококова інфекція є типовим проявом імунodefіциту (рис. 2). Часто розвивається криптококовий менінгіт, який може набути рецидивного перебігу [33]. Ravić I. зі спів. повідомили про хронічний менінгоенцефаліт, викликаний *Cryptococcus neoformans*, у пацієнта з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією [60]. Rai S. зі спів. описали церебелярну криптококому, що імітувала пухлину задньої черепної ямки, у 50-річного пацієнта з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією [66]. Натомість Núñez M.J. зі спів. доповіли про множинні криптококоми головного мозку в ділянці кори великих півкуль, внутрішньої капсули, таламусу і мозочку [55]. Відомі випадки рецидивних криптококових пневмоній [3, 94] та потенційно летального дисемінованого криптококозу [90]. Cohen K. зі спів.

виявили у 48-річного пацієнта з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією пневмонію і важкий гепатит, викликані опортуністичними агентами *Cryptococcus* і *Pneumocystis jirovecii* відповідно [19]. Криптококовий остеомієліт є рідкісним проявом даного імунodefіциту.



Рис. 2. МР-картина криптококового енцефаліту з ураженням лівого таламусу у пацієнта з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією (за Sharma A. зі спів.)

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

**Бактеріальні інфекції.** Бактеріальні ураження не є основним проявом даного імунodefіциту. Серед бактеріальних агентів найчастіше викликають інфекції атипичні мікобактерії, які є інтрацелюлярними патогенами, хоча відомі непоодинокі випадки розвитку туберкульозу легень (рис. 3). Так, Ishida T. зі спів. описали важку пульмональну інфекцію, зумовлену *Mycobacterium avium*, у молодого пацієнта з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією [34]. Відповідно до цього, Anzalone G. зі спів. доповіли про пневмонію, викликану *Mycobacterium kansasii*, при ідіопатичній CD4+ Т-лімфоцитопенії [6]. Однак Calbo Mayo J.M. зі спів. повідомили про інтестинальний туберкульоз, зумовлений *Mycobacterium tuberculosis*, у пацієнта з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією [15]. Pilheu J.A. зі спів. діагностували важкий туберкульоз легень у 17 пацієнтів з дефіцитом CD4+ Т-лімфоцитів, при-



чому глибина імунодефіциту корелювала з несприятливим прогнозом і резистентністю до антитуберкульозних ліків [62].

Протозойні інвазії. Можуть розвиватися інвазії, викликані деякими внутрішньоклітинними найпростішими. Так, Lentino J.R., Brooks D. доповіли про розвиток важкої пневмонії, викликані *Pneumocystis carinii*, при ідіопатичній CD4+ Т-лімфоцитопенії. Згодом у цього пацієнта розвинувся туберкульоз легень [41]. При цій імунній дисфункції також знижена резистентність до *Pneumocystis jirovecii* [19]. Відомі випадки важкого лямбліозу кишківнику [9] та вісцерального лейшманіозу [59]. Токсоплазмоз зустрічається щонайменше в 3% випадків [2].

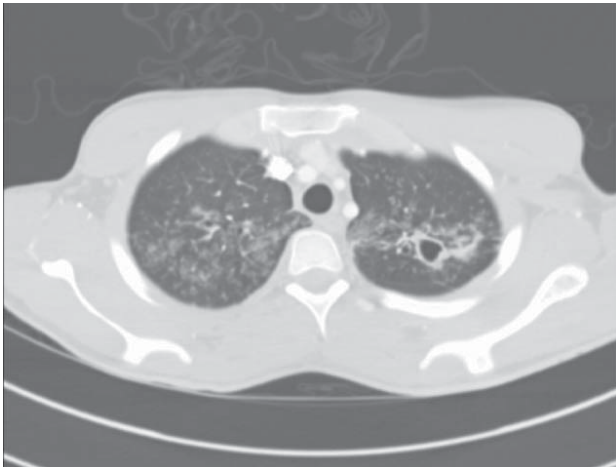


Рис. 3. КТ-картина туберкульозу легень у пацієнта з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією (за Sarmad S. зі спів.)

**Поєднання інфекцій та інвазій.** Характерна поява рецидивних опортуністичних інфекцій різної етіології у одного пацієнта протягом хвороби. Наприклад, Ven Rejeb A. зі спів. доповіли про розвиток інфекцій, викликаних *Campylobacter jejuni*, *Mycobacterium hominis*, *Herpes virus*, *Giardia intestinalis* та *Vibrio metschnikovii*, у пацієнта з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією з абсолютним і відносним рівнем Т-хелперів 348 клітин/мкл і 2,2% відповідно. Згодом розвинулася саркома Капоші травного тракту HHV-8-етіології, що стала безпосередньою причиною смерті [9]. Відповідно до цього, Venzor J. зі спів. описали рецидивні епізоди нокардіозу, кандидозу, пневмоцистної пневмонії, реактивованих цитомегаловірусної і герпесвірусної інфекції 1/2 типів у пацієнта з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією, який згодом помер від злоякісної форми синдрому Бехчета [84].

**Алергічні прояви.** Ое К. зі спів. повідомили про розвиток важкої бронхіальної астми у пацієнтки з верифікованою ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією [56]. Відомі випадки алергії на парацетамол при даному імунодефіциті [45]. Pohl W. описав ідіопатичний облітеруючий бронхіоліт з організуючою пневмонією при CD4+

Т-лімфоцитопенії [63]. Можуть розвиватися атопічний дерматит [85] та алергічний контактний дерматит [24]. Відома асоціація імунодефіциту і хронічної обструктивної хвороби легень [47].

**Автоімунні ускладнення.** Серед автоімунних ускладнень при цьому імунодефіциті найчастіше розвивається синдром Шегрена [88]. Kirtava Z. зі спів. у спеціально спланованому дослідженні показали, що ідіопатична CD4+ Т-лімфоцитопенія зустрічається в 5,2 % випадків серед пацієнтів з первинним синдромом Шегрена, що в 10 разів більше, ніж у загальній популяції [37]. Ismail F. зі спів. у контрольованому дослідженні продемонстрували зв'язок ідіопатичної CD4+ Т-лімфоцитопенії з первинним синдромом Шегрена у людей. Також було показано, що наявність Т-лімфоцитопенії у пацієнта з синдромом Шегрена є предиктором розвитку В-клітинної неходжкінської лімфоми в подальшому [35].

Існують також повідомлення про розвиток автоімунних алопеції [26] та вітиліго [91]. Venzor J. зі спів. доповіли про важкий синдром Бехчета у пацієнта з CD4+ Т-лімфоцитопенією, який став причиною летального наслідку. Раніше у хворого відзначалися епізоди нокардіозу, кандидозу, пневмоцистної пневмонії, реактивованих цитомегаловірусної і герпесвірусної інфекції 1/2 типу [84]. Ferrer X. зі спів. засвідчили розвиток підгострої запальної демієлінізуючої полірадикулонейропатії при ідіопатичній CD4+ Т-лімфоцитопенії [23]. Іноді розвивається важка апластична анемія, яка може становити загрозу життю [42].

**Імунозапальні прояви.** Varoudjian B. зі спів. повідомили про розвиток важкого шкірного псоріазу у 4 пацієнтів з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією, що було пов'язано з дефектом рекрутування регуляторних CD4+FoxP3+ Т-клітин із периферичних імунних органів у шкіру [8]. Відповідно до цього, Hardman C.M. зі спів. доповіли про множинні псоріатичні бляшки у пацієнта з цим імунодефіцитом, на тлі яких протягом 10 років сформувалося близько 60 вогнищ шкірних пухлин, включаючи сквамозоклітинні карциноми, а після цього розвинулося генералізоване папіломавірусне ураження [30]. Wakeel R.A. зі спів. описали хронічний пруритичний дерматит у 65-річного пацієнта, який страждав на ідіопатичну CD4+ Т-лімфоцитопенію [85]. Натомість Wolf P. зі спів. повідомили про фотоакцентуювану еритродерму у 53-річного пацієнта з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією [89]. Зрідка у таких пацієнтів розвивається саркоїдоз легень [2].

**Неопластичні прояви.** Пухлини часто зустрічаються у пацієнтів з цим імунодефіцитом і здебільшого пов'язані з реалізацією онкогенного потенціалу реактивованих опортуністичних мікробів [95]. Висока питома вага неплас-

тичних ускладнень у структурі клінічних проявів (близько 20%) – специфічна ознака даного імунodefіциту. Так, Riyaz N. зі спів. описали шкірну Т-клітинну неходжкінську лімфому у пацієнта з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією [70].

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



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

**Інші прояви.** Manfredi R. зі спів. повідомили про кон'юнктивальну ішемічну мікроангіопатію та ізольований парапарез при дефіциті CD4+ Т-лімфоцитів. Походження цих розладів залишилося не уточненим [46]. Schuil J. зі

спів. доповіли про важку білатеральну ретинопатію у 4-річної дитини з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією після введення живої атенуваної вакцини проти кору, червінки та епідемічного паротиту [73]. Натомість Samileh N. зі спів. описали серію випадків розвитку БЦЖ-лімфаденіту та дисемінованої БЦЖ-інфекції після вакцинації живою атенуваною вакциною проти туберкульозу у пацієнтів з дефіцитом CD4+ Т-лімфоцитів [72].

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

Для діагностики ідіопатичної CD4+ Т-лімфоцитопенії у людей використовують критерії, запропоновані Center for Disease Control in Atlanta [17]. Проточна цитофлуориметрія, яка дозволяє виміряти кількість CD3+/CD4+ Т-лімфоцитів у крові, наразі є золотим стандартом діагностики даного імунodefіциту. Зазвичай відзначається зниження кількості Т-хелперів до 300 клітин/мл за нормальних інших параметрів імунітету. Régent A. зі спів. повідомили про коливання цього показника у межах від 4 до 294 клітин у 40 пацієнтів з верифікованою ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією [67]. Зазвичай субпопуляція Т-хелперів складає менше 20% від загального пулу лімфоцитів у пацієнтів з цим імунodefіцитом, що є важливим критерієм імунodefіциту. Такі зміни мають бути ідентифіковані у кількох імунологічних дослідженнях, виконаних з певним часовим інтервалом, з обов'язковим виключенням ВІЛ-інфекції та інших відомих чинників вторинної імуносупресії. Слід застерегти від механістичної інтерпретації результатів імунологічних досліджень. Необхідно одночасно враховувати і абсолютний, і відносний рівень Т-хелперів у пацієнтів з цієї імунною дисфункцією. Так, Ven Rejeb A. зі спів. описали фатальний випадок ідіопатичної CD4+ Т-лімфоцитопенії з множинними рецидивними опортуністичними інфекціями і непластичним ускладненням у пацієнта з кількістю CD4+ Т-лімфоцитів в крові на рівні 348 клітин/мкл, однак відносним вмістом – 2,2% [9].

У зв'язку із зазначеними вище порушеннями характерне різке зниження рівня імунорегуляторного індексу, як це підкреслюють Nakahira M. зі спів. [52]. Так, Ben Rejeb A. зі спів. зафіксували імунорегуляторний індекс на рівні 0,1 у пацієнта з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією, що проявлялася у вигляді саркоми Капоші HHV-8-етиології та рецидивних опортуністичних інфекцій [9].

У деяких осіб паралельно відзначається певне зниження кількості природних кілерів за нормальної їх функціональної активності, а також – молекул CD8 та CD19. Однак у пацієнтів з автоімунними проявами кількість CD8+ Т-клітин може бути підвищеною. Рівні CD4+ Т-лімфоцитів <150 клітин/мл і природних кілерів – <100 клітин/мл крові є предикторами летального результату [67].

Існує зв'язок між клінічною симптоматикою і глибиною дефіциту CD4+ Т-лімфоцитів. Так, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, цитомегаловірусна інфекція, токсоплазмоз, гістоплазмоз, molluscum contagiosum, tinea corporis і пневмоцистна пневмонія формуються переважно у разі важких форм імунodefіциту при рівні Т-хелперів <200 клітин/мкл. В той самий час, криптококові ураження, папіломавірусні інфекції, туберкульоз, хронічний кандидоз, реактивація альфа-герпесвірусів і вірусу Епштейна-Барр, псоріаз, автоімунні та алергічні ускладнення можуть розвиватися і при легших формах імунної дисфункції (рівень Т-хелперів 200-300 клітин/мкл) (рис. 5).



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

Ismail F. зі спів. у контрольованому дослідженні показали, що при ідіопатичній CD4+ Т-лімфоцитопенії можуть відзначатися лабораторні ознаки васкуліту, ревматоїдні фактори, низька сироваткова концентрація білків комплексу та криоглобулінемія [35]. У деяких пацієнтів з даним імунodefіцитом зареєстрована послаблена продукція гамма-інтерферону, що може частково пояснити клінічну ефективність препаратів цього цитокіну [53].

Типовою є анергічна відповідь шкіри при спробі індукувати гіперчутливість сповільненого типу [11], однак у деяких пацієнтів парадоксально розвивається контактний алергічний дерматит [24].

Імуногістохімічне дослідження зразку тканини пухлини, отриманої при біопсії або автопсії, важливе при визначенні вірусної етіології непластичних ускладнень імунodefіциту [9].

**Диференційний діагноз.** Слід враховувати, що фенотип CD4+ Т-лімфоцитопенії може відзначатися при парціальних формах клітинних і комбінованих імунodefіцитів. Так, Van S.A. зі спів. повідомили про CD4+ Т-клітинну лімфоцитопенію у 2 пацієнтів з соматичним хімеризмом нової гомозиготної міссенс-мутації JAK3 (с.Т3196С, р.Сys1066Arg), однак при глибокому обстеженні виявили прихований дефіцит специфічних антитіл проти полісахаридних антигенів [7].

Abraham R.S. зі спів. повідомили про ідіопатичну CD4+ Т-лімфоцитопенію з дебютом у дорослому віці, зумовлену гетерозиготною мутацією RAG1 [1]. Відповідно до цього, Kuijpers T.W. зі спів. доповіли про фенотип ідіопатичної CD4+ Т-лімфоцитопенії без проявів автоімунітету і гранулематозу у 2 пацієнтів з новими міссенс-мутаціями RAG1 (р.Arg474Cys і р.Leu506Phe) [39].

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

Слід враховувати результати контрольованого дослідження Salit R.B. зі спів., згідно з якими при ідіопатичній CD4+ Т-лімфоцитопенії вірогідно частіше відзначаються автоантитіла до Т-хелперів (33,61 %) у порівнянні зі здоровими людьми (3,94 %). Ці антитіла можуть бути причиною даного імунodefіциту, принаймні, в деяких випадках [71].

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



Диференційна діагностика зі СНІДом ВІЛ-етиології є наріжним каменем верифікації діагнозу ідіопатичної CD4+ Т-лімфоцитопенії у людей. У зв'язку з цим даний імунodefіцит часом називають СНІДом без ВІЛ [22], хоча існують певні відмінності як у клінічних проявах (збільшена питома вага неоплазій), так і лабораторному фенотипі (відсутність ознак фагоцитарної дисфункції, яка типова для ВІЛ-інфекції).

Лікування. Клінічне ведення ідіопатичної CD4+ Т-лімфоцитопенії включає лікування опортуністичних інфекцій, профілактичну антибіотикотерапію та щільний моніторинг. Так, Ое К. зі спів. призначили ганцикловір та в/в імуноглобулін для лікування реактивованої цитомегаловірусної інфекції у пацієнтки з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією [56]. При пневмоцистній пневмонії та лейшманіазі може бути корисним пентамідин [59], а у разі криптококової інфекції – флуконазол [92].

Деяким пацієнтам із загрозливими життю інфекціями, важкими ускладненнями і/або глибоким імунodefіцитом призначають імунотерапевтичні втручання, зокрема – препарати рекомбінантних інтерферонів-альфа2b та -гамма, ІЛ-2, ІЛ-7, тимозину-альфа 1, а також – трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин та кісткового мозку [95]. Імунотерапевтичні препарати в якості засобів базисного лікування показали ефективність лише в обґрунтованих повідомленнях про клінічні випадки та невеликих контрольованих дослідженнях. Однак досі бракує крупних плацебо-контрольованих випробувань, присвячених імунотерапії цього поширеного імунodefіциту.

Böhm M. зі спів. повідомили про усунення дисемінованого molluscum contagiosum у 31-річної жінки з дуже низькою кількістю CD4+ Т-лімфоцитів (<11 клітин/мкл) внаслідок застосування пегільованого інтерферону-альфа2b в дозі 50 мкг/тиждень протягом 16 місяців поспіль [11]. Stetson C.L. зі спів. доповіли про часткову ефективність інтерферону-альфа в дозі 8 млн МО тричі на тиждень у 50-річної пацієнтки з дисемінованою папіломавірусною інфекцією та вірус-індукованими неоплазіями [80]. Wolf P. зі спів. засвідчили користь від застосування у комплексній терапії інтерферону-альфа2b при еритродермі, асоційованій з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією [89]. Seymour J.F. зі спів. досягли повну або часткову ремісію після довготривалої імунотерапії за допомогою рекомбінантного інтерферону-альфа2b в дозі 3 млн МО підшкірно тричі на тиждень при волосатоклітинному лейкозі, резистентному до 2-хлордеоксиаденозину, у 8 пацієнтів з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією. Однак кількість CD4+ Т-клітин внаслідок інтерферонотерапії не відновилася [77].

Régent A. зі спів. доповіли про досвід застосування рекомбінантного ІЛ-2 у 40 пацієнтів з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією. Препарат забезпечував профілактику розвитку опортуністичних інфекцій, однак не завжди був ефективним у попередженні алергічних і аутоімунних ускладнень [68]. Trojan T. зі спів. повідомили про успішне і безпечне застосування пегільованого рекомбінантного ІЛ-2 підшкірно спочатку в щоденній дозі 600 тис МО з поступовим її зростанням, а потім – підтримувальній дозі 11 млн МО щотижнево, розділених на 3 частини, у 39-річного пацієнта з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією, що страждав на важку легенеvu інфекцію, викликану *Mycobacterium avium*. Кількість Т-хелперів зросла протягом імунотерапії з 172 до 596 клітин/мкл [82]. Wilhelm M. зі спів. доповіли про усунення CD4+ Т-лімфоцитопенії та вилікування від моноклональної ІgА-гаммапатії з інтерстиційним нефритом та ознаками остеолізу у 33-річної пацієнтки з рівнем Т-хелперів крові 60-140 клітин/мкл під впливом імунотерапії за допомогою рекомбінантного ІЛ-2 у дозі 600 тис – 1 млн МО підшкірно щоденно протягом 2 років [87]. Warnatz K. зі спів. засвідчили усунення хронічного генералізованого оперізуючого герпесу у 65-річного пацієнта з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією під впливом терапії рекомбінантним ІЛ-2 [86]. Cunningham-Rundles C. зі спів. вилікували важку мікобактеріальну хворобу у пацієнтки з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією за допомогою пегільованого рекомбінантного ІЛ-2 для субкутанного введення в тижневій дозі 50 000 О/м<sup>2</sup> поверхні шкіри [20]. Yilmaz-Demirdag Y. зі спів. відновили кількість CD4+ Т-лімфоцитів в крові за рахунок кількамісячної імунотерапії рекомбінантним ІЛ-2 у 16-річного імуноскомпрометованого пацієнта з рецидивним криптококовим менінгітом [92].

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

Holland S.M. зі спів. доповіли про усунення симптомів важкої рефрактерної пульмональної інфекції, викликані атипovими мікобактеріями, у 4 пацієнтів з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією після додавання до стандартної антимікробної терапії препарату рекомбінантного інтерферону-гамма в дозі від 25



до 50 мкг на 1 м<sup>2</sup> площі поверхні шкіри [32]. Натомість Sternfeld T. зі спів. усунули прояви дисемінованої інфекції, зумовленої *Mycobacterium avium*, у пацієнта з даним імунodefіцитом за допомогою комбінованої імунотерапії, що включала рекомбінантний інтерферон-гамма1b та ІЛ-2, яка застосовувалася як додаток до антимікробних хіміопрепаратів [79]. Samileh N. зі спів. показали користь від додавання рекомбінантного інтерферону-гамма до стандартної терапії антитуберкульозними ліками при дисемінованій БЦЖ-інфекції у пацієнтів з дефіцитом CD4+ Т-лімфоцитів у невеликому клінічному дослідженні [72]. Netea M.G. зі спів. усунули прояви прогресуючого, рефрактерного до антифунгальних ліків криптококового менінгіту у пацієнта з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією після додавання препарату рекомбінантного інтерферону-гамма [53].

Litzman J. зі спів. у невеликому контрольованому дослідженні показали відновлення раніше зниженої кількості CD4+ Т-лімфоцитів в крові під впливом левамізолу в дозі 2 мг/кг/тиждень в імуноскомпрометованих пацієнтів з частими респіраторними інфекціями, бронхіальною астмою і афтозним стоматитом (n=52) [43].

Schulof R.S. зі спів. в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 42 пацієнтів з раком легень і вторинною CD4+ Т-лімфоцитопенією, зумовленою променевою терапією, показали вірогідне підвищення витривалості пацієнтів та відновлення кількості Т-клітин при терапії препаратом тимозин-альфа 1 протягом 15 тижнів [74].

Трансплантація кісткового мозку може бути корисною у пацієнтів з важкими формами імунodefіциту із загрозливими життю симптомами, при яких не вдається досягнути компенсації клінічного статусу за допомогою рекомендованої протиінфекційної та імуномодуючої терапії. Так, Namidieh A.A. зі спів. повідомили про успішну флударабін-засновану пересадку гемопоетичних стовбурових клітин у дитини з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією, у якої відзначалися рецидивні загрозливі життю інфекційні епізоди, викликані опортуністичними агентами [28]. Servera C. зі спів. доповіли про успішну немілоаблятивну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин у 40-річного чоловіка з важкою формою ідіопатичної CD4+ Т-лімфоцитопенії від HLA-ідентичної сестри. На 35-й місяць після пересадки кількість CD4+ Т-лімфоцитів у крові пацієнта досягла рівня 1019 клітин/мкл без ознак опортуністичних інфекцій [18]. Petersen E.J. зі спів. повідомили про відновлення кількості CD4+ Т-лімфоцитів у крові та імунної функції після трансплантації алогенного кісткового мозку з приводу важкої апластичної анемії, зумовленої ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією. Іншим

клінічним проявом імунної дисфункції була рецидивна опортуністична інфекція, викликана *Rhodococcus equi* [61].

Призначення імуносупресивних ліків з приводу алергічних, автоімунних або неопластичних проявів імунodefіциту має бути особливо важким, оскільки додаткова імуносупресія може призвести до поглиблення інфекційних симптомів. Так, Oe K. зі спів. повідомили про розвиток фатальної цитомегаловірусної інфекції після призначення преднізолону з приводу бронхіальної астми 80-річній жінці з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією [56]. Відповідно до цього, Wolf P. зі спів. доповіли про розвиток множинних опортуністичних інфекцій, включаючи *tinea corporis*, дисемінований *molluscum contagiosum* та поширені папіломи шкіри, після призначення 5-метоксипсоларену та екстракорпорального фотоферезу з приводу еритродермії з гістологічною картиною, що нагадувала лімфому, пацієнту з ідіопатичною CD4+ Т-лімфоцитопенією [89]. Michel J.L. зі спів. доповіли про раптову смерть 58-річного пацієнта з цим імунodefіцитом від опортуністичних бронхопальмональних інфекцій після призначення цитостатичних хіміопрепаратів з приводу епідермоїдної карциноми [49].

#### *Клінічний приклад.*

Пацієнт Р., 25 років. Звернувся до Інституту імунології та алергології зі скаргами на слабкість у ногах, утруднення при пересуванні. Вважає себе хворим протягом останніх 3 місяців. Першими проявами хвороби був розпираючий стійкий головний біль, нудота, блювання, субфебрилітет, у зв'язку з чим був госпіталізований до неврологічного відділення стаціонару за місцем проживання. Було виставлено діагноз вірусного менінгіту. Проходив патогенетичну терапію, стан поволи покращився, однак через 2 тижні після цього виникла слабкість у нижніх кінцівках, відчуття "ватності" у стопах, затримка сечовипускання. Повторно підвищилася температура тіла – 37,2-37,4°C. Знову був госпіталізований до неврологічного стаціонару. Виставили діагноз шийного мієліту з урахуванням даних МРТ спинного мозку. Етіологічний чинник виявлений не був, імунологічне обстеження не проводилося. Патогенетичне лікування не призводило до суттєвого покращання. Хоча функції тазових органів відновилися, однак слабкість у ногах і заніміння шкіри поступово посилювалися. Персистував субфебрилітет. Анамнез життя не обтяжений, за виключенням кількох епізодів множинних папілом шкіри, з приводу яких отримував місцеве лікування у дерматолога.

При об'єктивному огляді патологічних змін з боку шкіри і внутрішніх органів не відзначається. Свідомість ясна. Брадифренія. З боку ЧМН: слабкість конвергенції очних яблук, легка асиметрія носогубних складок. Зниження поверх-

невої чутливості у нижніх кінцівках. Легка баті-гіпестезія у стопах. Сухожильні і періостальні рефлекси дещо посилені з ніг, жваві і симетричні з рук. Тонус м'язів в руках нормальний, в ногах посилений за пірамідним типом. Сила м'язів нижніх кінцівок знижена до 3,5-4 балів. Позитивні симптоми Штрюмпеля, Бабінського з обох боків. Координаторні проби виконує руками без промаху, ногами – з ознаками сенситивної атаксії. В позі Ромберга відзначається хиткість.

Ознак ураження тазових органів немає. Пересування самостійне, утруднене.

На МРТ головного мозку у режимі FLAIR відзначаються множинні субпендимальні гіперінтенсивні осередки в ділянці бокових шлуночків півкуль великого мозку. На МРТ шийного відділу спинного мозку в T2-зваженому режимі і режимі FLAIR візуалізується поодинокі гіперінтенсивне вогнище (рис. 6).

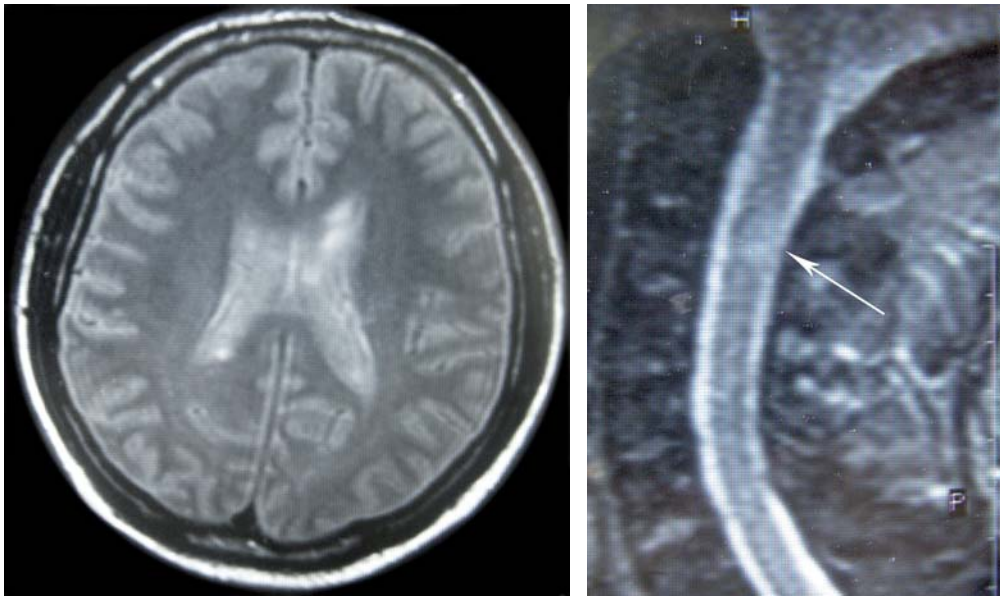


Рис. 6. МР-картина енцефаломієліту, викликаного вірусом герпесу 8 типу, у пацієнта Р. з ідіопатичною CD4+ Т-клітинною лімфоцитопенією

*Коментар до рисунку.* На МР-томограмі головного мозку в аксіальній проекції в режимі FLAIR відзначаються множинні невеликі субпендимальні гіперінтенсивні вогнища в зоні бічних шлуночків півкуль великого мозку (зліва). МР-томограмі шийного відділу хребта в сагітальній проекції в T2-зваженому режимі відзначається одне гіперінтенсивне вогнище у верхньошийному відділі спинного мозку, зміщене дорсально (позначено стрілкою; справа).

При дослідженні ліквору – легкий лімфоцитарний плеоцитоз і незначне підвищення рівня білку. Проведено ПЛР цереброспинальної рідини з видоспецифічними праймерами вірусів простого герпесу 1 і 2 типів, вірусу варіцелла-зостер, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барр, вірусів герпесу 6, 7 і 8 типів, JC-вірусу, вірусу кору, епідемічного паротиту, ентеровірусів та *V. burgdorferi*. Отримано позитивний результат щодо вірусу герпесу 8 типу – кількість ДНК від 1000 до 10 000 копій у пробі. На підставі цих даних виставлено діагноз підгострого енцефаломієліту (субпендиміту і шийного мієліту), викликаного вірусом герпесу 8 типу. Оскільки даний збудник є добре відомим опортуністичним патогеном, хворий

був ретельно імунологічно обстежений. Дослідження на предмет ВІЛ-інфекції дали негативні результати.

Імунологічне дослідження включало вивчення показників загального аналізу крові, субпопуляційного складу лімфоцитів із застосуванням лазерної проточної цитофлуориметрії (цитофлуориметр Epics XI, США) і методу непрямої імуофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD-маркерів з двома або трьома мітками (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD19+, CD3-CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+) (реактиви Beckman Coulter, США). Фагоцитоз оцінювали за даними латекстесту з визначенням показника фагоцитозу, фагоцитарного індексу, кількості активних фагоцитів і фагоцитарної ємності крові. Вивчали кількість і активність мієлопероксидази фагоцитів. Сироваткові концентрації імуноглобулінів основних класів (M, G, A) визначали за результатами простої радіальної імунодифузії за Манчіні. Концентрацію IgE, IgD та субкласів IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) в сироватці крові вимірювали за допомогою імуоферментного аналізу (ВекторБЕСТ, РФ). НСТ-тест неодноразово виконувався як в Інституті мікробіології та

вірусології імені Д. К. Заболотного, так і в лабораторії нейроімунології Інституту нейрохірургії АМН України. В імунограмах відзначалося лише одне порушення – глибоке зниження кількості CD3+CD4+ Т-лімфоцитів (на рівні 190-250 клітин/мкл; 9-14% від загального пулу лімфоцитів). Імунорегуляторний індекс складав 0,4-0,5. На підставі цих даних виставлено діагноз ідіопатичної CD4+ Т-лімфоцитопенії, що пояснило розвиток важкої опортуністичної нейроінфекції у молодого пацієнта.

У якості протівірусної терапії призначили вальтрекс per os в дозі 4 г/добу (по 1000 мг 4 рази на добу) та рекомбінантний інтерферон-альфа2b в дозі 3 млн МО підшкірно через день №15, за рахунок якої вдалося усунути вірорахію і досягти покращання з боку неврологічного статусу, однак кількість CD4+ Т-лімфоцитів у крові залишалася низькою, що вказувало на загрозу рецидиву нейроінфекції. У зв'язку з цим проведено 3-місячний курс імунотерапії рекомбінантним інтерфероном-гамма людини в дозі 500 тис. МО підшкірно через день. За рахунок цього досягли рівня CD4+ Т-лімфоцитів 490-520 клітин/мкл крові.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Abraham R.S., Recher M., Giliani S. et al.* Adult-onset manifestation of idiopathic T-cell lymphopenia due to a heterozygous RAG1 mutation // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131(5). – P. 1421–1423.
2. *Ahmad D.S., Esmadi M., Steinmann W.C. et al.* Idiopathic CD4 Lymphocytopenia: Spectrum of opportunistic infections, malignancies, and autoimmune diseases // *Avicenna J. Med.* – 2013. – Vol. 3(2). – P. 37–47.
3. *Ahn I.S., Kim H.G., Ryu J.S. et al.* A case of pulmonary cryptococcosis with non-small cell lung cancer in idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia // *Yonsei Med. J.* – 2005. – Vol. 46(1). P. 173–176.
4. *Alisjahbana B., Dinata R., Sutedia E. et al.* Disfiguring generalized verrucosis in an Indonesian man with idiopathic CD4 lymphopenia // *Arch. Dermatol.* – 2010. – Vol. 146(1). – P. 69–73.
5. *Alstadhaug K.B., Croughs T., Henriksen S. et al.* Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7 // *JAMA. Neurol.* – 2014. – Vol. 71(8). – P. 1030–1035.
6. *Anzalone G., Cei M., Vizzaccaro A. et al.* M. Kansasii pulmonary disease in idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia // *Eur. Respir J.* – 1996. – Vol. 9(8). – P. 1754–1756.
7. *Ban S.A., Salzer E., Eibl M.M. et al.* Combined immunodeficiency evolving into predominant CD4+ lymphopenia caused by somatic chimerism in JAK3 // *J. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 34(8). – P. 941–953.
8. *Baroudjian B., Viguier M., Battistella M. et al.* Psoriasis associated with idiopathic CD4+ T-cell lymphopenia: a regulatory T-cell defect? // *Br. J. Dermatol.* – 2014. – Vol. 171(1). – P. 186–189.
9. *Ben Rejeb A., Ebdelli N., Bouali M.R. et al.* Primary digestive tract Kaposi sarcoma with idiopathic CD4+ lymphocytopenia, HIV negative, HHV8 positive // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2001. – Vol. 25(6-7). – P. 707–710.
10. *Bignon A., Régent A., Klipfel L. et al.* DUSP4-mediated accelerated T-cell senescence in idiopathic CD4 lymphopenia // *Blood.* – 2015. – Vol. 125(16). – P. 2507–2518.
11. *Böhm M., Luger T.A., Bonsmann G. et al.* Disseminated giant molluscum contagiosum in a patient with idiopathic CD4+ lymphocytopenia. Successful eradication with systemic interferon // *Dermatology.* – 2008. – Vol. 217(3). – P. 196–198.
12. *Bugault F., Benati D., Mouthon L. et al.* Altered responses to homeostatic cytokines in patients with idiopathic CD4 lymphocytopenia // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(1). – e55570.
13. *Busch M.P., Valinsky J.E., Paglieroni T. et al.* Screening of blood donors for idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia // *Transfusion.* – 1994. – Vol. 34(3). – P. 192–197.
14. *Busse P.J., Cunningham-Rundles C.* Primary leptomeningeal lymphoma in a patient with concomitant CD4+ lymphocytopenia // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2002. – Vol. 88(3). – P. 339–342.
15. *Calbo Mayo J.M., Mateos Rodríguez F., Martínez Alfaro E., Rivera Vaquerizo P.* Intestinal tuberculosis in a patient with idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia // *Med Clin (Barc).* – 2005. – Vol. 124(14). – P. 559.
16. *Campbell J.K., Prince H.M., Juneja S.K. et al.* Diffuse large cell lymphoma and t(8;22) (q24;q11) in a patient with idiopathic CD4+ T-lymphopenia // *Leuk. Lymphoma.* – 2001. – Vol. 41(3-4). – P. 421–423.
17. *Cascio G., Massobrio A.M., Cascio B. et al.* CD4 lymphocytopenia in patients without significant clinical pathology // *Minerva Med.* – 1996. – Vol. 87(11). – P. 539–544.
18. *Cervera C., Fernández-Avilés F., de la Calle-Martin O. et al.* Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe idiopathic CD4+ lymphocytopenia // *Eur. J. Haematol.* – 2011. – Vol. 87(1). – P.87–91.
19. *Cohen K., Hadary R., Shilo L. et al.* Liver injury in idiopathic CD4+T-cell lymphocytopenia // *Harefuah.* – 2012. – Vol. 151(12). – P. 688–691.
20. *Cunningham-Rundles C., Murray H.W., Smith J.P.* Treatment of idiopathic CD4 T lymphocytopenia with IL-2 // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – Vol. 116(2). – P. 322–325.
21. *Djomand G., Diaby L., N'Gbichi J.M. et al.* Idiopathic CD4+ T-lymphocyte depletion in a west African population // *AIDS.* – 1994. – Vol. 8(6). – P. 843–847.
22. *Eftekhari K., Say E.A., Shields C.L. et al.* Orbital lymphoma in the setting of idiopathic CD4+ lymphocytopenia (HIV-negative AIDS) // *Ophthalm. Plast. Reconstr Surg.* – 2011. – Vol. 27(5). – e134–136.
23. *Ferrer X., Vital C., Larrivière M. et al.* Idiopathic CD4+ T-cell lymphocytopenia and subacute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Neurology.* – 1995. – Vol. 45(1). – P. 196–197.



24. Goodrich A.L., Tigelaar R.E., Watsky K.L., Heald P.W. Idiopathic CD4+ lymphocyte deficiency. Report of an unusual case associated with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis and review of the literature // *Arch. Dermatol.* – 1993. – Vol. 129(7) – P. 876–878.
25. Gorska M.M., Alam R. Consequences of a mutation in the UNC119 gene for T cell function in idiopathic CD4 lymphopenia // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2012. – Vol. 12(5). – P. 396–401.
26. Gubinelli E., Posteraro P., Girolomoni G. Idiopathic CD4+ T lymphocytopenia associated with disseminated flat warts and alopecia areata // *J. Dermatol.* – 2002. – Vol. 29(10). – P. 653–656.
27. Haider S., Nafziger D., Gutierrez J.A. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and idiopathic CD4+lymphocytopenia: a case report and review of reported cases // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31(4). – E20–22.
28. Hamidieh A.A., Pourpak Z., Hamdi A. et al. Successful fludarabine-based hematopoietic stem cell transplantation in a pediatric patient with idiopathic CD4+ lymphocytopenia // *Pediatr. Transplant.* – 2013. – Vol. 17(4). – E109–111.
29. Hanamura I., Wakita A., Harada S. et al. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia in a non-Hodgkin's lymphoma patient // *Intern. Med.* – 1997. – Vol. 36(9). – P. 643–646.
30. Hardman C.M., Baker B.S., Lortan J. et al. Active psoriasis and profound CD4+ lymphocytopenia // *Br. J. Dermatol.* – 1997. – Vol. 136(6). – P. 930–932.
31. Hochauf K., Bandt D., Pöhlmann C. et al. Fatal varicella zoster virus infection as first manifestation of idiopathic CD4+ T-cell lymphocytopenia // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 24(10) – P. 706–708.
32. Holland S.M., Eisenstein E.M., Kuhns D.B. et al. Treatment of refractory disseminated nontuberculous mycobacterial infection with interferon gamma. A preliminary report // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330(19). P. 1348–1355.
33. Hubert P., Bergeron F., Ferreira V. et al. Defective p56Lck activity in T cells from an adult patient with idiopathic CD4+ lymphocytopenia // *Int. Immunol.* – 2000. – Vol. 12(4). – P. 449–457.
34. Ishida T., Hashimoto T., Arita M. et al. Pulmonary Mycobacterium avium disease in a young patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia // *Intern. Med.* – 1998. – Vol. 37(7). – P. 622–624.
35. Ismail F., Mahmoud A., Abdelhaleem H. et al. Primary Sjögren's syndrome and B-non-Hodgkin lymphoma: role of CD4+ T lymphocytopenia // *Rheumatol. Int.* – 2013. – Vol. 33(4). – P. 1021–1025.
36. Kanno H., Sasaki M., Kumagai H. et al. Epstein - Barr virus-positive malignant lymphoma of salivary gland developing in an infant with selective depletion of CD4-positive lymphocytes // *Leuk. Lymphoma.* – 2007. – Vol. 48(1). – P. 183–186.
37. Kirtava Z., Blomberg J., Bredberg A. et al. CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection: increased prevalence among patients with primary Sjögren's syndrome // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 13(5). – P. 609–616.
38. Kortsik C., Elmer A., Tamm I. et al. Pleural effusion due to *Histoplasma capsulatum* and idiopathic CD4 lymphocytopenia // *Respiration.* – 2003. – Vol. 70(1). – P. 118–122.
39. Kuijpers T.W., Ijspeert H., van Leeuwen E.M. et al. Idiopathic CD4+ T lymphopenia without autoimmunity or granulomatous disease in the slipstream of RAG mutations // *Blood.* – 2011. – Vol. 117(22). – P. 5892–5896.
40. Ladoyanni E., North J., Tan C.Y. et al. Idiopathic CD4+ T-cell lymphocytopenia associated with recalcitrant viral warts and squamous malignancy // *Acta Derm. Venereol.* – 2007. – Vol. 87(1). – P. 76–77.
41. Lentino J.R., Brooks D. Pneumocystis carinii pneumonia and tuberculosis in an human immunodeficiency virus-seronegative patient without evidence of the idiopathic CD4+ T lymphopenia syndrome // *Clin. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 18(3). – P. 470–471.
42. Lin J.C., Tripathi H.M. Pure red cell aplasia and idiopathic CD4 T-lymphocytopenia // *Clin. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 18(4). – P. 651–652.
43. Litzman J., Bartonkova D., Lokaj J. The efficacy of levamisole treatment in patients with clinical signs of minor immunodeficiency // *Scripta Medica (brno).* – 1995. – Vol. 68(3-4). – P. 103–112.
44. Longo F., Hébuterne X., Michiels J.F. et al. Multifocal MALT lymphoma and acute cytomegalovirus gastritis revealing CD4 lymphopenia without HIV infection // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1999. – Vol. 23(1). – P. 132–136.
45. Manchado Lopez P., Ruiz de Morales J.M., Ruiz González I, Rodríguez Prieto M.A. Cutaneous infections by papillomavirus, herpes zoster and *Candida albicans* as the only manifestation of idiopathic CD4+ T lymphocytopenia // *Int. J. Dermatol.* – 1999. – Vol. 38(2). – P. 119–121.
46. Manfredi R., Calza L., Chiodo F. A new syndrome of long-term idiopathic, severe CD4+ lymphocytopenia: isolated paraparesis and conjunctival ischemic microangiopathy // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2004. – Vol. 18(1) – P. 33–37.
47. Matsuyama W., Mizoguchi A., Hamasaki T. et al. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia in chronic obstructive pulmonary disease // *Intern. Med.* – 1999. – Vol. 38(1). – P. 71–72.
48. McBath A., Stafford R., Antony S.J. Idiopathic CD4 lymphopenia associated with neuroinvasive West Nile disease: case report and review of the literature // *J. Infect. Public. Health.* – 2014. – Vol. 7(2). – P. 170–173.
49. Michel J.L., Perrot J.L., Mitanne D. et al. Metastatic epidermoid carcinoma in idiopathic CD4+ T lymphocytopenia syndrome // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 1996. – Vol. 123(8). – P. 478–482.
50. Moloney F., Fernandez D., Harrington H. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with idiopathic CD4+ lymphocytopenia // *Ir. Med J.* – 2012. – Vol. 105(3). – P. 84–85.

51. *Moradi S., Chavoshzadeh Z., Izadyar M. et al.* Angiocentric nasal T-cell lymphoma in a patient with idiopathic CD4+ lymphocytopenia // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* – 2009. – Vol. 8(4). – P. 215–218.
52. *Nakahira M., Matsumoto S., Mukushita N., Nakatani H.* Primary aspergillosis of the larynx associated with CD4+ T lymphocytopenia // *J. Laryngol. Otol.* – 2002. – Vol. 116(4). – P. 304–306.
53. *Netea M.G., Brouwer A.E., Hoogendoorn E.H., Van der Meer J.W.* Two patients with cryptococcal meningitis and idiopathic CD4 lymphopenia: defective cytokine production and reversal by recombinant interferon- gamma therapy // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 39(9). – e83–87.
54. *Niino D., Tsukasaki K., Torii K. et al.* Human herpes virus 8-negative primary effusion lymphoma with BCL6 rearrangement in a patient with idiopathic CD4 positive T-lymphocytopenia // *Haematologica.* – 2008. – Vol. 93(1) – e21–23.
55. *Núñez M.J., de Lis J.M., Rodríguez J.R. et al.* Disseminated encephalic cryptococcosis as a form of presentation of idiopathic T-CD4 lymphocytopenia // *Rev. Neurol.* – 1999. – Vol. 28(4). – P. 390–393.
56. *Oe K., Araki T., Ogawa H. et al.* Fatal cytomegalovirus infection with CD4+ T-lymphocytopenia during corticosteroid therapy for bronchial asthma // *J. Infect. Chemother.* – 2010. – Vol. 16(2). – P. 131–134.
57. *Ohashi D.K., Crane J.S., Spira T.J., Courrage M.L.* Idiopathic CD4+ T-cell lymphocytopenia with verrucae, basal cell carcinomas, and chronic tinea corporis infection // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1994. – Vol. 31(5 Pt 2). – P. 889–891.
58. *Paolini R., D'Andrea E., Poletti A. et al.* B non-Hodgkin's lymphoma in a haemophilia patient with idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia // *Leuk. Lymphoma.* – 1996. – Vol. 21(1-2). – P. 177–180.
59. *Patel T.A., Lockwood D.N.* Pentamidine as secondary prophylaxis for visceral leishmaniasis in the immunocompromised host: report of four cases // *Trop. Med. Int. Health.* – 2009. – Vol. 14(9). – P. 1064–1070.
60. *Pavić I., Cekinović D., Begovac J. et al.* Cryptococcus neoformans meningoencephalitis in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia // *Coll. Antropol.* – 2013. – Vol. 37(2). – P. 619–623.
61. *Petersen E.J., Rozenberg-Arska M., Dekker A.W. et al.* Allogeneic bone marrow transplantation can restore CD4+ T-lymphocyte count and immune function in idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia // *Bone Marrow Transplant.* – 1996. – Vol. 18(4). – P. 813–815.
62. *Pilheu J.A., De Salvo M.C., Gonzalez J. et al.* CD4+ T-lymphocytopenia in severe pulmonary tuberculosis without evidence of human immunodeficiency virus infection // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1997. – Vol. 1(5). – P. 422–426.
63. *Pohl W.* A patient with idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 1996. – Vol. 108(15). – P. 473–477.
64. *Puri V., Chaudhry N., Gulati P. et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia // *Neurol. India.* – 2010. – Vol. 58(1). – P. 118–121.
65. *Puronen C.E., Thompson W.L., Imamichi H. et al.* Decreased interleukin 7 responsiveness of T lymphocytes in patients with idiopathic CD4 lymphopenia // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205(9). – P. 1382–1390.
66. *Rai S., Marak R.S., Jain S., Dhole T.N.* Posterior fossa midline cryptococcoma in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia // *Indian. J. Med. Microbiol.* – 2012. – Vol. 30(3). – P. 367–370.
67. *Régent A., Autran B., Carcelain G. et al.* Idiopathic CD4 lymphocytopenia: clinical and immunologic characteristics and follow-up of 40 patients // *Medicine (Baltimore).* – 2014. – Vol. 93(2). – P. 61–72.
68. *Régent A., Kluger N., Bérezné A. et al.* Lymphocytopenia: aetiology and diagnosis, when to think about idiopathic CD4(+) lymphocytopenia? // *Rev. Med. Interne.* – 2012. – Vol. 33(11). – P. 628–634.
69. *Rijnders R.J., van den Ende I.E., Huikeshoven F.J.* Suspected idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia in a young patient with vulvar carcinoma stage IV // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – Vol. 61(3). – P. 423–426.
70. *Riyaz N., Sasidharanpillai S., Khader A., Puravoor J.* Cutaneous T-cell non Hodgkin lymphoma in a patient with idiopathic CD4+ lymphocytopenia // *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2013. – Vol. 79(6). – P. 831–833.
71. *Salit R.B., Hankey K.G., Yi R., Rapoport A.P., Mann D.L.* Detection of CD4(+) T-cell antibodies in a patient with idiopathic CD4 T lymphocytopenia and cryptococcal meningitis // *Br. J. Haematol.* – 2007. – Vol. 139(1). – P. 133–137.
72. *Samileh N., Ahmad S., Farzaneh A. et al.* Immunity status in children with Bacille Calmette-Guerin adenitis. A prospective study in Tehran, Iran // *Saudi Med. J.* – 2006. – Vol. 27(11). – P. 1719–1724.
73. *Schuil J., van de Putte E.M., Zwaan C.M. et al.* Retinopathy following measles, mumps, and rubella vaccination in an immuno-incompetent girl // *Int. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 22(6). – P. 345–347.
74. *Schulof R.S., Lloyd M.J., Cleary P.A. et al.* A randomized trial to evaluate the immunorestorative properties of synthetic thymosin-alpha 1 in patients with lung cancer // *J. Biol. Response Mod.* – 1985. – Vol. 4(2). – P. 147–158.
75. *Seligmann M., Autran B., Rabian C. et al.* Profound and possibly primary “idiopathic CD4+ T lymphocytopenia” in a patient with fungal infections // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1994. – Vol. 71(2). – P. 203–207.
76. *Serwas N.K., Cagdas D., Ban S.A. et al.* Identification of ITK deficiency as a novel genetic cause of idiopathic CD4+ T-cell lymphopenia // *Blood.* – 2014. – Vol. 124(4). – P. 655–657.
77. *Seymour J.F., Estey E.H., Keating M.J., Kurzrock R.* Response to interferon-alpha in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine // *Leukemia.* – 1995. – Vol. 9(5). – P. 929–932.

78. Shimano S., Murata N., Tsuchiya J. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia terminating in Burkitt's lymphoma // *Rinsho Ketsueki*. – 1997. – Vol. 38(7). – P. 599–603.
79. Sternfeld T., Nigg A., Belohradsky B.H., Bogner J.R. Treatment of relapsing Mycobacterium avium infection with interferon-gamma and interleukin-2 in an HIV-negative patient with low CD4 syndrome // *Int. J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 14(3). – e198–201.
80. Stetson C.L., Rapini R.P., Tying S.K., Kimbrough R.C. CD4+ T lymphocytopenia with disseminated HPV // *J. Cutan. Pathol.* – 2002. – Vol. 29(8). – P. 502–505.
81. Tobin E., Rohwedder A., Holland S.M. et al. Recurrent 'sterile' verrucous cyst abscesses and epidermodysplasia verruciformis-like eruption associated with idiopathic CD4 lymphopenia // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 149(3). – P. 627–633.
82. Trojan T., Collins R., Khan D.A. Safety and efficacy of treatment using interleukin-2 in a patient with idiopathic CD4(+) lymphopenia and Mycobacterium avium-intracellulare // *Clin. Exp. Immunol.* – 2009. – Vol. 156(3). – P. 440–445.
83. Van Wagoner J.A., Khan D.A. Selective CD4+ T cell lymphocytopenia and recalcitrant warts in an 8-year-old child // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2001. – Vol. 87(5). – P. 373–378.
84. Venzor J., Hua Q., Bressler R.B. et al. Behçet's-like syndrome associated with idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia, opportunistic infections, and a large population of TCR alpha beta+ CD4- CD8- T cells // *Am. J. Med. Sci.* – 1997. – Vol. 313(4). – P. 236–238.
85. Wakeel R.A., Urbaniak S.J., Armstrong S.S. et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia associated with chronic pruritic papules // *Br. J. Dermatol.* – 1994. – Vol. 131(3). – P. 371–375.
86. Warnatz K., Draeger R., Schlesier M., Peter H.H. Successful IL-2 therapy for relapsing herpes zoster infection in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia // *Immunobiology.* – 2000. – Vol. 202(2). – P. 204–211.
87. Wilhelm M., Weissinger F., Kunzmann V. et al. Idiopathic CD4+ T cell lymphocytopenia evolving to monoclonal immunoglobulins and progressive renal damage responsive to IL-2 therapy // *Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 99(2). – P. 298–304.
88. Wladis E.J., Kapila R., Chu D.S. et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia and Sjogren syndrome // *Arch. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123(7). – P. 1012.
89. Wolf P., Müllegger R., Cerroni L. et al. Photoaccentuated erythroderma associated with CD4+ T lymphocytopenia: successful treatment with 5-methoxypsoralen and UVA, interferon alfa-2b, and extracorporeal photopheresis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1996. – Vol. 35 (2 Pt 2). – P. 291–294.
90. Xu M., Shi H., Li X.H. et al. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia in a child with disseminated cryptococcosis // *Zhonghua. Er. Ke. Za. Zhi.* – 2005. – Vol. 43(1). – P. 60–61.
91. Yamauchi P.S., Nguyen N.Q., Grimes P.E. Idiopathic CD4+T-cell lymphocytopenia associated with vitiligo // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – Vol. 46(5). – P. 779–782.
92. Yilmaz-Demirdag Y., Wilson B., Lowery-Nordberg M. et al. Interleukin-2 treatment for persistent cryptococcal meningitis in a child with idiopathic CD4(+) Tlymphocytopenia // *Allergy Asthma Proc.* – 2008. – Vol. 29(4). – P. 421–424.
93. Yoshikawa T., Ihira M., Asano Y. Fatal adult case of severe lymphocytopenia associated with reactivation of human herpesvirus 6 // *J. Med. Virol.* – 2002. – Vol. 66(1) – P. 82–85.
94. Yuanjie Z., Julin G., Fubing C., Jianghan C. Recurrent pulmonary cryptococcosis in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia // *Med. Mycol.* – 2008. – Vol. 46(7). – P. 729–734.
95. Zonios D., Sheikh V., Sereti I. et al. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: a case of missing, wandering or ineffective T cells // *Arthritis. Res. Ther.* – 2012. – Vol. 14(4). – P. 222.

**РЕЗЮМЕ**

**ИДИОПАТИЧЕСКАЯ CD4+ Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОПЕНИЯ**

*Мальцев Д.В.*

Центр клинической иммунологии и аллергологии Института экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца

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

Идиопатическая CD4+ Т-клеточная лимфопения обуславливает развитие тяжелых рецидивирующих оппортунистических инфекций, включая герпесвирусные, папилломавирусные, микобактериальные и пневмоцистные, и приводит к формированию не протективного иммунитета после вакцинации. У многих пациентов возникают аллергические, аутоиммунные, иммуновоспалительные та неопластические осложнения. Среди аутоиммунных проявлений иммунодефицита преобладает первичный синдром Шегрена. В 20% случаев развиваются лимфолифферативные и солидные опухоли, нередко вызванные оппортунистическими микроорганизмами. Для лечения этого иммунодефицита в данный момент предложено несколько иммунотерапевтических агентов, включая рекомбинантные интерфероны-альфа и -гамма, интерлейкины-2 и -7, которые продемонстрировали эффективность в сообщениях о клинических случаях и небольших контролируемых испытаниях. В очень тяжелых случаях проводят



трансплантацію стволових гемопоетических кліток от совместимого донора.

**Ключевые слова:** идиопатическая CD4+ T-клеточная лимфопения, иммунодефицит, иммунотерапия.

## SUMMARY

### IDIOPATHIC CD4 + T-CELL LYMPHOPENIA

*Maltsev D.V.*

Centre of Clinical Immunology and Allergology Institute of Experimental and Clinical medicine at the O' Bogomolets National Medical University

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

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

**Keywords:** idiopathic CD4+ T-cell lymphopenia, immunodeficiency, immunotherapy.

© КУРЧЕНКО А. І., БІСЮК Ю.А., ДУБОВИЙ А. І., КОНДРАТЮК В. Є., АХТЕМІЙЧУК О.С., 2015

УДК 616.248-07-478.75

*КУРЧЕНКО А. І., БІСЮК Ю.А., ДУБОВИЙ А. І., КОНДРАТЮК В. Є., АХТЕМІЙЧУК О.С.*

### ЗАПАЛЬНІ СУБТИПИ В ІНДУКОВАНОМУ МОКРОТИННІ ТА АНТИЕНДОТОКСИНОВИЙ ІМУНІТЕТ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

*KURCHENKO A. I., BISYUK YU .A., DUBOVYI A. I., KONDRATIUK V. E., ACHTEMIYCHUK O.S.*

### INDUCED SPUTUM INFLAMMATORY SUBTYPES AND ANTI-ENDOTOXIN IMMUNITY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Ендотоксин або ліпополісахарид є головним компонентом зовнішньої мембрани грам-негативних бактерій. Наприклад, бактеріальна стінка *E. coli* має приблизно  $10^6$  молекул ЛПС [1]. Розпізнавання ЛПС є багатоступінчастим процесом, що вимагає співпраці ряду білків, таких як ЛПС-зв'язуючий білок (ЛЗБ), CD14 рецептор і TLR4/MD-2 комплекс [2]. Стимуляція даних рецепторів ендотоксином призводить до активації внутрішньоклітинної сигналізації та синтезу прозапальних цитокінів, які в основному підсилюють нейтрофільне, а в деяких випадках і еозинофільне запалення в бронхах [3].

Низькі дози ЛПС призводять до інфільтрації еозинофілами слизової оболонки носа, шляхом активації ГМ-КСФ [4]. Було показано, що експресія CD14 рецептору в бронхах посилюється у хворих на астму після контакту з алергеном [5] і еозинофільне запалення посилює реакцію на ендотоксин [6].

У пацієнтів з важкими формами бронхіальної астми в асоціації з пізнім початком і фіксова-

ною обструкцією характерне нейтрофільне запалення, яке залежить від активності цитокінів Т-хелперів 1 та 17 типу [7-8].

Класифікація астми на еозинофільну як Тх-2 залежну і нейтрофільну як Тх-17 є досить спрощеною та не враховує багатогранність хронічного запалення [9]. У багатьох випадках, існує значний перехрест цитокінів при різних ендотипах астми, пов'язаних з тяжкістю захворювання. Це було добре продемонстровано на моделі грибового мікозу у мишей – при дисемінації інфекції відбувається перехід від Тх-2 відповіді на Тх-1 та / або Тх-17 [10].

Імовірно нейтрофільне запалення при астмі може запускатись надмірним поступленням ендотоксину, який стимулює імунокомпетентні клітини до синтезу хемоатрактантів (ІЛ-8, ФНП-) нейтрофілів. В деяких випадках спостерігається присутність клітин, які одночасно реалізують як еозинофільне так і нейтрофільне запалення. В таких випадках дуже важко ідентифікувати тип запалення.