

**Міністерство охорони здоров'я України**  
**Вищий державний навчальний заклад**  
**«Українська медична стоматологічна академія»**

«Затверджено»

на засіданні кафедри експериментальної  
та клінічної фармакології з клінічною  
імунологією та алергологією

**Завідувач кафедри**

Професор \_\_\_\_\_ Бобирьов В.М.

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 р. Пр. №\_\_\_\_\_

**Методичні вказівки**  
**для самостійної роботи студентів**  
**під час підготовки практичного заняття**

Навчальна дисципліна	Клінічна імунологія та алергологія
Модуль №1	Клінічна імунологія та алергологія
Змістовий модуль №1	Імунодефіцитні захворювання та імунозалежна патологія
Тема заняття №4	<b>Природжені імунодефіцитні захворювання. Вікова імунологія.</b>
Курс	5
Факультет	медичний

### 1. Актуальність теми:

Імунодефіцитні стани (ІДС), імунодефіцити (ІД), імунна недостатність (ІН) – це зміни у системі імунітету внаслідок порушення станів дозрівання, диференціювання, функціональної активності та кількості клітин, які приймають участь у імунній відповіді. Зниження імунологічної реактивності за різними показниками може оцінюватись як недостатність або імунодефіцит лише у тому випадку, якщо воно не обумовлене нормальним розвитком імунної відповіді на який-небудь антиген. ІДС можуть мати спадкову основу (первинні ІДС), а також формуватись у різні періоди життя під впливом імунотоксинів, вірусів та інших чинників (вторинні ІДС). Вірогідність існує у кожному випадку хронічних або рецидивуючих мікробно-запальних, гнійних, паразитарних або грибкових процесів, тому вивчення ІДС є актуальним та необхідним.

### 2. Конкретні цілі заняття:

1. Засвоїти принципи діагностики та диференційної діагностики первинних ІДС, принципи лікування та профілактики ІДС.
2. Засвоїти основні ознаки імунодіагностика, тактика лікаря, підходи до лікування: комбіновані, Т - і В – залежні імунодефіцити.
3. Визначити основні ознаки ІДС, обумовлених порушенням фагоцитарної ланки імунітету та дефіцитом білків комплементу.
4. Засвоїти етіологію та патогенез імунних порушень при СНІДі.
5. Засвоїти діагностику клінічних та імунопатологічних змін у розвитку СНІДу.
6. Засвоїти принципи лікування хворих на СНІД.
7. Засвоїти принципи профілактики СНІДу.
8. Розв'язати творчі здібності в процесі клінічного, теоретичного, лабораторного дослідження хворих з первинними та вторинними імунодефіцитними станами.

### 3. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Дисципліна	Отримані навички
Анатомія	Знати будову тимусу, лімфатичних вузлів, пейєрових бляшок, селезінки, червоного кісткового мозку. Провести фізикальне обстеження хворих.
Нормальна фізіологія	Знати функціонування центральних та периферичних органів імунної системи. Оволодіти основами клініко-лабораторних методів дослідження.
Біохімія	Засвоїти основи біохімічних лабораторних методів дослідження. Дію цитокінів та дію різних груп біологічно активних речовин.
Мікробіологія та вірусологія	Знати імунна відповідь, діагностика бактеріальної та вірусної інфекції. Оволодіти основами спеціальних мікробіологічних методів дослідження.
Терапія	Знати патогенез та клінічні прояви алергічних захворювань та вторинних імунодефіцитів. Вміти проводити збір імунологічного та алергологічного анамнезу.
Фтизіатрія	Засвоїти механізми розвитку клітиннозалежної імунної реакції, перебіг та клінічні прояви туберкульозу.
Інфекційні хвороби	Засвоїти патогенез, клінічні прояви бактеріальних та вірусних інфекцій. Вміти діагностувати бактеріальні та вірусні інфекції.

#### **4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття.**

##### **4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:**

Термін	Визначення
Імунодефіцитні стани	група захворювань, основою яких є імунопатологія
Інфекційний синдром	узагальнене поняття, що включає в себе інфекційно-запальні захворювання різної етіології (бактеріальної, вірусної, грибкової, мікоплазменної, паразитарної та ін.) і різноманітної локалізації, що вирізняється рядом особливостей
Алергічний синдром	імунопатологічний стан, як патогенетична основа клінічних проявів алергічних захворювань.
Лімфопроліферативний (онкологічний синдром)	імунопатологічний стан, що характеризується зниженням протипухлинної резистентності організму і розвитком онкологічного захворювання.
Аутоімунний синдром	імунопатологічний стан, пов'язаний з порушенням механізмів ауто толерантності до антигенів даного організму. Клінічно виявляє себе аутоімунними захворюваннями або аутоімунним компонентом в перебігу запального процесу.

##### **4.2. Теоретичні питання до заняття:**

1. Основні принципи класифікації імунодефіцитів.
2. Природжені комбіновані імунодефіцити та імунодефіцити В-, Т-клітинної ланок: механізми розвитку, особливості клінічного перебігу, імунодіagnostики та лікування.
3. Природжені імунодефіцити фагоцитарної ланки імунної системи та системи комплементу: механізми розвитку, особливості клінічного перебігу, імунодіagnostики та лікування.
4. Поняття набутого імунодефіциту. Причини виникнення, клінічні ознаки, імунодіagnostика та імуноterapia.
5. Клініко-лабораторні критерії діагностики, принципи лікування ВІЛ-інфекції/СНІДу.

##### **4.3. Практичні роботи, які виконуються на занятті:**

1. Виявляти ознаки подразнення імунної системи за даними лейкограми.
2. Знати основні принципи призначення імунотропної терапії в комплексному лікуванні імунозалежних хвороб.
3. Призначити імунотропну терапію у комплексному лікуванні інфекційних захворювань.
4. Вміти визначати прогноз, проводити первинну та вторинну імунопрофілактику при імунозалежних захворюваннях.
5. Оцінювати ефективність призначеної імуноtherapiї в динаміці.
6. Проводити замісну терапію імуноглобуліновими препаратами.
7. Вміння самостійно провести курацію хворого з написанням клінічної історії хвороби.

##### **Приклад написання історії хвороби (включає в себе наступні розділи та особливості):**

- титульний сторінку з попереднім та клінічним діагнозом;
- скарги, анамнез захворювання, анамнез життя, де студент повинен звернути особливу увагу на попередні можливі ознаки імуносупресії, дисфункції в діяльності

імунної системи та її причини;

- при проведенні об'єктивного огляду потрібно звернути особливу увагу на дослідження лімфотропної системи, ознаки метаболічних розладів;

- при формулюванні попереднього діагнозу необхідно виділити основний клініко-імунологічний синдром, виходячи з якого складається план обстеження (з врахуванням сучасних досягнень лабораторної імунології), визначаються дві нозологічні форми для диференціального діагнозу;

- у розділі: «Імуноетіологія та патогенез» особливу увагу потрібно звернути на імунологічні аспекти цих проблем;

- при розкритті питання лікування, профілактики, прогнозу захворювання потрібно враховувати сучасні досягнення клінічної імунології;

- в історії хвороби потрібно привести два щоденника перебігу захворювання з відображенням клінічної динаміки, даних лабораторних обстежень, особливостей лікування.

### **Зміст теми:**

### **ПРИРОДЖЕНІ ІМУНОДИФІЦИТНІ СТАНИ**

Імунодефіцитні стани (ІДС) – це група захворювань, основою яких є імунопатологія. Імунопатологічні стани проявляють себе основними клінічними синдромами:

- інфекційний синдром;
- імунопроліферативний /онкологічний;
- алергічний;
- аутоімунний.

**Інфекційний синдром** – узагальнене поняття, що включає в себе інфекційно-запальні захворювання різної етіології (бактеріальної, вірусної, грибкової, мікоплазменної, паразитарної та ін.) і різноманітної локалізації, що вирізняється рядом особливостей:

- рецидивування гострих інфекцій;
- затяжний перебіг захворювань;
- виражена схильність до генералізації інфекційного процесу;
- високий ризик хронізації захворювань з частими загостреннями і прогресуючим характером перебігу патологічного процесу;
- швидке приєднання умовно-патогенної мікрофлори;
- головна роль мікст-інфекції в формуванні запального процесу;
- незвичайні збудники;
- атипові форми захворювань;
- важкий перебіг захворювань;
- опортуністичні інфекції;
- резистентність до стандартної терапії (поєднання антибактеріальних засобів, потреба у внутрівеному введенні антибіотиків, їх довготривале використання і часта зміна, відсутність етіологічного видужування після повторних курсів лікування, кількості лікарських засобів з використанням препаратів імунотропної дії та ін.).

**Алергічний синдром** – це імунопатологічний стан, як патогенетична основа клінічних проявів алергічних захворювань. Порушення імунітету у вигляді змін процесів диференціювання імунорегуляторних Т-лімфоцитів, гіперпродукції Е, зниження виділення Ig А, визначають імунний профіль пацієнтів з atopією і найчастіше зумовлені генетичними факторами. Клінічними проявами алергічного синдрому є алергічні захворювання.

**Лімфопроліферативний/онкологічний синдром** – це імунопатологічний стан, що характеризується зниженням протипухлинної резистентності організму і розвитком онкологічного захворювання.

**Аутоімунний синдром** – це імунопатологічний стан, пов'язаний з порушенням механізмів ауто толерантності до антигенів даного організму. Клінічно виявляє себе аутоімунними захворюваннями або аутоімунний компонентом в перебігу запального процесу.

**ІДС можуть виявляти себе, як ізольованими синдромами, так і їх комбінаціями.**

Розрізняють дві великі групи імунодефіцитів – первинні (вроджені) та вторинні (придбані).

**Первинні ІДС** – це вроджені порушення імунної системи, що характеризуються ранньою клінічною реалізацією імунопатології. Більшість первинних ІДС є спадковими станами. Переважаючий тип спадковості аутосомно-рецесивний, при цьому багато які класичні форми первинних ІДС успадковуються щеплено з Х-хромосомою, тому в структурі первинних ІДС до 80 % складають хлопчики. Клінічна маніфестація первинних ІДС починається з розширення антигенного навантаження в ранньому дитинстві. При цьому клінічна картина первинного імунодефіциту визначається рівнем враження ІС, тобто конкретним синдромом та складовими факторами: умовами життя, станом місцевого імунітету, спадковістю, супутніми патологічними станами з боку інших органів і систем, адаптивними можливостями організму, своєчасною діагностикою імунодефіцитного стану і лікувальними заходами.

В класифікації первинних ІДС використовують поняття синдром. В назві синдрому за основу приймають конкретний лабораторний показник – визначаючий дефект, наприклад, гіпер-IgM синдром; яскраву клінічну ознаку, наприклад атаксіатеангієктазія; етіологічний фактор, наприклад: синдром золотистого стафілокока; прізвища авторів, що вперше описали даний синдром, або прізвище хворого, на прикладі якого вперше описали синдром, наприклад: синдром Віскотта-Олдрича, синдром Джоба.

**Класифікація первинних ІДС (Стефані Д.В., Вельтищев Ю.Е.)**

**I. Недостатність гуморальної ланки імунітету (системи В-лімфоцитів).**

1. Агамаглобулінемія, хвороба Брутона.
2. Дисагамаглобулінемії:
  - а) загальна, варіабельна гіпогаммаглобулінемія;
  - б) селективний дефіцит IgA;
  - в) дефіцит імуноглобулінів IgG, IgA, із збільшенням синтезу IgM - гіпер IgM синдром.
  - г) дефіцит підкласів IgG (відсутність IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 із збільшенням рівня IgM, або без нього).

**II. Недостатність клітинних імунних реакцій (системи Т-лімфоцитів).**

1. Лімфоцитарна дисгенезія (синдром Незелофа, французький тип ІДС).
2. Гіпоплазія виличкової залози і параситовидних залоз (синдром Ди Джорджа).

**III. Комбіновані ІДС (важка комбінована імунологічна недостатність - ВКІН).**

1. Ретикулярна дисгенезія.
2. Спадковий алімфоцитоз, лімфоцитоз (Швейцарський тип ІДС).
3. Синдром "голих" лімфоцитів.
4. ІДС з тимомою.
5. Синдром Віскотта-Олдрича.

**IV. Порушення в системі інтерлейкінів і кооперації клітин в імунній відповіді.**

**V. ІДС при спадкових аномаліях обміну.**

1. Недостатність аденозіндеамінази.
2. Недостатність пуриннуклеотидфосфорилази.

**VI. Недостатність системи комплімента.**

**Недостатність фагоцитоза.**

1. Порушення хемотаксису, міграції і дегрануляції.
  - а) синдром Чедіака-Хігасі;

- б) гіпер IgE – синдром.
- 2.Порушення процесів перетравлення (кілінга) мікробів:
  - а) септичний гранулематоз;
  - б) ліпохромний гістіоцитоз;
  - в) ферментопатії нейтрофільних гранулоцитів: дефіцит мієлопероксидази, НАДН-оксидази, глютатионпероксидази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.
- 3.Дефекти опсонізації і поглинення:
  - а) дефекти опсонізації;
  - б) дефіцит тафтсина;
  - в) відсутність мембранних глікопротеїнів LAF-1, Gr 150, 95, Mac-1 та ін.

### **VIII. Патологія місцевого імунітету.**

### **IX. Малі (мінорні) або компенсовані аномалії імунної системи. Транзиторні (перехідні) форми ІДС.**

Синдром при первинних ІДС відрізняється від класичного поняття синдрому, як певного симптомокомплексу. Ми не завжди можемо передбачити клінічні прояви конкретного синдрому. Так, наприклад, селективний дефіцит IgA клінічно може перебігати у формі інфекційного синдрому (локалізація – шкіра та слизові оболонки), алергічного, або навіть аутоімунного. В той же час, при адекватній компенсації цього дефекту за рахунок інших факторів місцевого імунітету селективний дефіцит IgA може клінічно себе не виявити. Тому при виявленні первинного ІДС ми не можемо наперед дати прогноз для здоров'я та життя пацієнта. Рання діагностика первинних ІДС дає можливість прогнозувати зниження резистентності до певного спектру мікроорганізмів і за допомогою профілактичних і лікувальних заходів попереджувати формування хронічних осередків інфекції, важких генералізованих інфекцій та ін.

#### **Первинні ІДС – 10 попереджувальних ознак:**

1. Часті захворювання отитом (не менше 6-8 раз на протязі одного року).
2. Кілька підтверджених важких синуситів (не менш 4-6 разів на протязі року).
3. Більше двох підтверджених пневмоній.
4. Повторні глибокі абсцеси шкіри або внутрішніх органів.
5. Необхідність в довготривалій терапії антибіотиками для знищення інфекції (до двох місяців, або довше).
6. Необхідність у внутрішньовенних антибіотиках для знищення інфекції.
7. Не менше двох глибоких інфекцій, таких як менінгіт, остеомієліт, целюліт, сепсис.
8. Відставання немовлят у рості і вазі.
9. Персистуюча молочниця або грибкове враження шкіри у віці не більше 1 року.
10. Наявність у рідних первинних ІД, ранніх смертей від тяжких інфекцій або одного з вищевказаних симптомів.

Якщо у дитини відмічається більше одного з вказаних признаков, то вірогідність імунодефіциту висока.

Частота ІДС у популяціях, за даними різних дослідників, неоднозначна, що пов'язано з відсутністю загальноприйнятих програм та обмеженнями методичних можливостей лабораторій. Ці дані ґрунтуються, як правило, не на імунологічних, а на патоморфологічних ознаках, які виявлено у померлих дітей. Серед різних форм ІДС найчастіше (50-75%) відзначаються дефіцити АТ. у 20% випадків-комбінована імунопатологічна недостатність, у 10% — клітинного імунітету, в 18% — недостатність фагоцитозу, в 2% - дефекти системи комплементу. У деяких первинних ІДС виділяють декілька варіантів.

**Недостатність гуморальної ланки** (системи В-лімфоцитів) — це ІДС з переважним дефіцитом В-ланки імунітету-гуморальних імунних реакцій.

**Агаммаглобулінемія, зчеплена з Х-хромосою (хвороба Брутона)** характеризується значним зниженням вмісту Ig в сироватці крові, відсутністю утворення в

організмі клітин плазматичного ряду при повному збереженні реакцій клітинного імунітету. Це спадкове захворювання, зчеплене з Х-хромосомою, на яке хворіють хлопчики. Припускають, що патогенез хвороби пов'язаний з відсутністю попередників В-лімфоцитів. Значно знижується вміст IgG, IgA та IgM у сироватці крові, АТ після імунізації не утворюються. Бактеріальні інфекції виникають на першому році життя. В лімфатичних вузлах виявляють типові зміни, які характеризуються наявністю тільки Т-залежної пара-кортикальної зони. Клітини плазматичного ряду ніде не спостерігаються. У дітей перших років життя в тимусі відбувається несвоєчасне явище жирового метаморфозу з накопиченням жиру в клітинах кіркової зони. Звичайно діти хворіють на тяжкі бактеріальні ураження дихального і травного тракту, гнійні менінгіти, сепсис. Незважаючи на інтенсивну антибактеріальну терапію, прогноз несприятливий. Смерть настає в перші місяці або перші роки життя. Часто агаммаглобулінемія поєднується з лімфогранулематозом, злоякісною лімфомою, автоімунними захворюваннями.

**Дисгаммаглобулінемії.** Поряд із гіпогаммаглобулінемією, якій властивий дефіцит усіх основних класів Ig, трапляються форми з селективним дефіцитом одного із класів Ig. Вони можуть бути поєднані з комбінованим дефіцитом. Найчастіше це селективний дефіцит IgA, на другому місці – дефіцит IgM, потім селективний дефіцит, секреторного IgA і дуже рідко - IgG. Гетерогенну групу складають порушення здатності В-лімфоцитів трансформуватися в плазмоцити. Провідними клінічними проявами є хронічні бактеріальні інфекції дихального, травного шляхів, ураження шкіри. Вміст В-лімфоцитів у периферичній крові не змінений, але вони можуть бути функціонально неповноцінними. Разом з цим знижується хелперна активність Т-лімфоцитів.

**Недостатність клітинних імунних реакцій.** Багато спадкових захворювань (синдромів) проявляються, перш за все, порушеннями Т-ланки імунної системи. Особи з такими порушеннями уражуються вірусними і грибковими захворюваннями, у них виникають ускладнення після щеплення БЦЖ. Тяжким є перебіг герпесу, вітряної віспи. У хворих знижений вміст лімфоцитів у периферичній крові та тимузозалежних зонах органів імунної системи.

**Синдром Незелофа (французький тип ІДС, алімфоцитоз)** – спадкове захворювання, при якому відсутні клітинні реакції імунного захисту. Спадкується за автосомно-рецесивним типом. Прояви хвороби відзначаються на перших днях життя. Синдром проявляється затримкою розвитку дитини, затяжними септичними процесами з осередками в легенях, шкірі. У периферичній крові - знижений вміст лімфоцитів, співвідношення  $CD4^+/CD8^+$  не змінюється, значно пригнічена РБТЛ, здатність до утворення АТ не змінюється. При гістологічному дослідженні виявляють гіпотрофію тимуса, в ньому дуже мало лімфоцитів, у лімфатичних вузлах майже немає Т-залежних зон. Лікування — пересадка кісткового мозку.

**Гіпоплазія виличкової залози і парациотовидних залоз (синдром Ді Джорджі, агенезія тимусу, синдром глоткової кишені)** - природжений вибіркового дефект клітинного імунітету. Для нього характерна агенезія або значна гіпоплазія тимуса та парациотовидних залоз, дуги аорти, порушення формування структури обличчя. Етіологія цієї патології не визначена. Не виключають, що патогенез пов'язаний із дією агента навколишнього середовища в критичний період формування із Ш-ТУ зябрових карманів парациотовидних залоз, тимусу, дуги аорти (6-8-ї тижень ембріогенезу). Клінічно відзначають гіпокальціємію з нападами тетанії. Смерть настає раптово, у перші дні або перші два роки життя. Для цього синдрому характерні вади структури обличчя: гіпертиреоз, антимонголоїдний розріз очей, маленький рот, мікрогіатія, низько розташовані вушні раковини. Спостерігаються також атрезія стравоходу, гіпотиреоз. У лімфоїдній тканині – виразне спустошення Т-залежних зон. На місці часток тимусу - волокниста сполучна тканина або клітковина. Інфекційні захворювання частіше спричиняються вірусною та бактеріальною і грамнегативною умовпатогеною флорою. Діти гинуть або від тяжких інфекційних захворювань, або від природжених вад.

**Комбіновані ІДС.** Тяжкий комбінований ІДС (швейцарський тип імунного дефіциту, лімфопенічна агаммаглобулінемія, тимічна алімфоплазія, природжена днєплазія тимусу) характеризується порушенням клітинного та гуморального імунітету. Спадкується за авгосомпо-рецесивним типом. Вважається, що причиною є дефект лімфоїдної стовбурової клітини. Клінічно проявляється непостійною лейко- і лімфопенією. Швидко розвиваються інфекційні захворювання, які призводять до смерті на 6-8-му місяці життя. У перші дні життя на шкірі з'являються короподібні висипи, молочниця на слизовій оболонці рота, ознаки кандидозу шкіри. Діти дуже чутливі до вірусних інфекцій"]. У крові значна лімфопенія (менше  $1.10^9/\text{л}$ ), знижений вміст Т-лімфоцитів, підвищений В-лімфоцитів.

У деяких хворих кількість Т-лімфоцитів у межах норми, але функціонально вони незрілі. Знижений вміст Ig всіх класів. При патолого-анатомічному дослідженні лімфоїдна тканина всюди в стані виразної гіоплазії. Тимус складається з ретикулоепітелію, який не дає утворення тимічних тілець, лімфоцитів мало, поділу на кіркову і мозкову зону немає.

**Імунодефіцитний синдром з атаксією-телеангіектазією (синдром Луї-Бар)-** це дефіцит клітинного і частково гуморального імунітету, що поєднується з прогресуючою мозочковою атаксією та навколо-бульбарними телеангіектазіями. Спадкується за автосомно-рецесивним типом. Він обумовлений дефектом кінцевого диференціювання Т-лімфоцитів, пов'язаним з порушенням епітелію тимуса, зокрема, з дефектом репарації ДНК. Припускають, що прогресивне ураження ЦНС і ендокринної системи залежить від автоімунних процесів через дефекти тимусу. При імунологічному дослідженні у хворих немає ГСТ і виявляється дефект лімфоцитів у РБТ із ФГА і специфічними АГ. У периферичній крові – лімфопенія й еозинофілія. Атаксія розвивається після 4 років життя і прогресує, телеангіектази виявляються на першому році життя. Спостерігаються ураження шкіри, відсталість у фізичному розвитку, не розвиваються вторинні статеві ознаки. Часто відмічається розвиток злоякісних пухлин. При патологоанатомічному дослідженні – значна гіоплазія переважно Т-залежних зон. В тимусі - жировий метаморфоз, що не відповідає віку. У мозочку — атрофія кори, розширення IV шлуночка.

**Недостатність системи комплементу.** Вважається, що ця група патології – найбільш часті спадкові аномалії білків людини. Система комплементу містить понад 20 білків. Трапляються спадкові дефекти одного або кількох компонентів класичного (C1-C9) і альтернативного шляхів (пропер-дин та ін.). Внаслідок мутацій генів не відбувається синтезу білка, або продукується білок, який не має активності. Більшість дефектів спадкується кодомінантно (табл.).

Д.В. Стефані і Ю.Є. Вельтищев вважають, що недостатність системи комплементу слід передбачати у таких клінічних ситуаціях:

1. Автоімунні захворювання (системний червоний вовчак, анафілактоїдна пурпура, дерматоміозит, хронічний гломерулонефрит), якщо немає типових клінічних і лабораторних ознак.
2. Рецидивуючі піогенні інфекції, які можуть виникати при дефіциті різних факторів класичного й альтернативного шляхів активації комплементу. Клінічні прояви схожі з ІДС, але не мають відповідного лабораторного підтвердження.
3. Рецидивуючі менінгококові та гонококові інфекції (менінгіти, артрити), які також можуть бути пов'язані з дефектами кінцевих компонентів системи комплементу.

#### Спадкові дефекти системи комплементу (J. R. Firehand, R. P. Johnston, 1998)

Недостатність компонентів	Типи успадкування	Захворювання	Інфекції
Clq	Не визначено	Системний червоний вовчак, васкуліт, мембранопроліферативний	Рецидивуючі бактеріальні, грибкові; дерматит,



		гломерулонефрит	менінгіт
Clq -інгібітор	Домінантний (Д)	Ангіоневротичний набряк	
Clс		Системний червоний вовчак	
C2	Автосомно-кодомінантний (АКД)	Системний червоний вовчак, хронічний гломерулонефрит, хвороба Шилейна-Геноха, дерматоміозит, тромбоцитопенічна пурпура	Септицемія (частіше пневмокок), менінгіт, пневмонія
C3		Мембранопроліферативний гломерулонефрит, системний червоний вовчак, васкуліт	Тяжкі генералізовані бактеріальні
C4		Системний червоний вовчак, хвороба Шенлейна-Геноха, синдром Сьєргена	Бактеріємія, менінгіт
C5		Системний червоний вовчак	Дисеміновані гонококові, пневмококкові; піодермія, менінгіт
C6		Системний червоний вовчак, мембранопроліферативний гломерулонефрит, синдром Сьєргена	
C7		Системний червоний вовчак, склеродермія, анкілозуючий спондиліт, ревматоїдний артрит	Дисеміновані гонококові, пневмо-кокові; піодермія, менінгіт
C8	Системний червоний вовчак	Системний червоний вовчак	
C9			Схильність до менінгококового менінгіту. Рецидивуючий синусит, бронхіт, бронхоектазії. Схильність до менінгококового менінгіту
Фактор D			
Пропер-дин			
C3L-рецептор	АКД	Системний червоний вовчак	

Свідчать приведені дані для первинних ІДС найбільш характерним є інфекційний синдром. При цьому найбільш типовою локалізацією патологічних осередків є бронхо-легенева система, ЛОР-органи, ШКТ, шкіра, що пов'язано з підвищеною антигенним навантаженням на них. Крім того, можливе сполучення інфекційного синдрому з алергічним, аутоімунним; інфекційного синдрому з лімфопроліферативним /онкологічним. Так, наприклад віко-специфічний рівень смертності від пухлин в групах первинних ІД перевищує в 10-200 разів сподіваний показник для загальної популяції. Найбільша кількість пухлин спостерігається у пацієнтів з атаксією-телеангіектазією і синдромом Віскотта-Олдріча. При цьому типи пухлин у пацієнтів з первинними ІД відрізняється від пухлин, що спостерігаються в популяції. Це, як правило, лімфоретикулярні злоякісні пухлини. Де які з них мають достовірні признаки клональної

проліферації, де які асоціюються з інфекцією вірусом Епштейн-Барр. При важкій комбінованій імунній недостатності (ВКІН) реєструється 50-кратне збільшення частоти злоякісних пухлин ШКТ і збільшення приблизно в 300 разів частоти лімфом у жінок. На сьогодні описано значне число аутоімунних захворювань асоційованих з ІД. Серед них перніціозна анемія, аутоімунна гемолітична анемія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, СЧВ, тіріоїдит, синдром Шегрена, хронічний активний гепатит, міастенія гравіс.

При деяких первинних ІД присутні численні враження органів в період раннього ембріогенезу. В зв'язку з цим супутніми станами при первинних ІДС можуть бути полігландулярні ендокрінопатії, пороки розвитку серця і великих судин, неврологічні розлади, дефекти розвитку кісток лицьової частини черепа, ферментопатії.

Прогноз при первинному ІД визначається сукупністю даних, при цьому одним із важливих моментів є рання діагностика. Діагноз первинного ІДС можна встановити тільки при спеціальному обстеженні, з використанням імунологічних, генетичних і молекулярних методів аналізу. Для цього необхідні консультації та обстеження у клінічного імунолога.

#### **Вікові зміни Т-ланки імунної системи.**

Вони співпадають із змінами вилочкової залози (тимусу). Тимус закладається на 6 тижні розвитку плода. Лімфоцити з'являються у нього на 2-3 місяці внутрішньоутробного життя. На момент народження дитини залоза являє собою зрілий орган. Деякі процеси інволюційних змін розпочинаються ще у дитячому віці.

Так, розрізняють 4 етапи вікової інволюції тимуса: 1-10 років, коли атрофія паренхіми перебігає із швидкістю 1,5% на рік; 10-20 років - атрофія паренхіми підсилюється, але збільшення об'єму внутрішньочасточкових периваскулярних просторів імітує збільшення тимуса; 25-40 років - швидкість атрофії тимусу досягає 5% на рік, після 40 років - швидкість атрофії паренхіми тимусу зменшується, становлячи 0,1% на рік, підсилюються процеси ліпоматозу. У цей період на периферії часточок залишається шар епітеліальних клітин, які продукують тимічні гормони. Руйнується архітектоніка тимічних часточок: одна їхня частина є лише кірковою, друга - мозковою зоною. Після 80 років у тимусі залишаються лише дрібні острівці епітеліальних клітин з невеликою кількістю лімфоцитів.

#### **Вікові зміни гуморального імунітету.**

Від матері через плаценту дитині передаються тільки IgG, тому зразу після народження у крові новонародженого наявні тільки імуноглобуліни G у концентрації, рівній материнському організму.

Поступово вони метаболізуються (період напіврозпаду = 21-23 дні), але починають синтезуватись у організмі дитини і у 1 рік синтезуються так, як у дорослому організмі. Тому, у віці 2-3 роки дитина стає досить реактогенною у плані активності імунізації.

У віці 60-70 років також спостерігається підйом IgG, але це не є показником функції В-клітини, а як аутоімунізація (змінені молекули старіючого організму стають об'єктом власних імунокомпетентних клітин).

IgM – починає синтезуватись у віці 1-2 місяця, і приблизно у 2 роки досягає рівня дорослих. IgA – починає синтезуватись на 2 місяці життя. Його концентрація досягає рівня дорослих у 11-14 річному віці.

**Критичні періоди становлення імунної системи у дітей.Період новонародженості.** Відмічається низька резистентність до умовнопатогенної, піогенної, Гр"- флори, схильність до генералізації гнійно-запальних процесів, до септичних станів. До 0,5% новонароджених мають ознаки вродженої вірусної інфекції.

**Матеріали для самоконтролю:**

**А. Завдання для самоконтролю:**

**1. Фізіологічні перехрести формули крові у дітей відбуваються:**

1. в кінці першого місяця від народження
2. на першому тижні від народження
3. від 8 до 10 років
4. від 3 до 4 років

**2. До центральних органів імунної системи людини відносяться:**

1. Селезінка
2. Лімфатичні вузли
3. Кістковий мозок
4. Мигдалики
5. Нічого з перерахованого

**3. Які твердження щодо тимусу є неправильними:**

1. Найбільша активність спостерігається в дитячому віці
2. Є центральним органом для Т-лімфоцитів
3. Є основним місцем синтезу антитіл
4. В тимусі відбувається антигензалежний розвиток лімфоцитів

**4. Для В-лімфоцитів НЕ властиво:**

1. Здатність до розпізнавання антиген
2. Здатність до фагоцитозу
3. Клітинна цитотоксичність
4. Автономне функціонування

**5. Які твердження щодо кісткового мозку є неправильними:**

1. Є місцем антигензалежної активації лімфоцитів
2. Є центральним органом для В-лімфоцитів
3. Найбільша активність спостерігається в дитячому віці
4. Поєднує в собі ознаки центрального і периферичного органу імунної системи

**6. Агаммоглобулінемія швейцарського типу обумовлена:**

- а) дефіцитом системи комплементу;
- б) Т-клітинним дефіцитом;
- в) В-клітинним дефіцитом;
- г) дефіцитом стовбурних клітин.

**7. Основные этиологические проявления гуморального иммунодефицита:**

- а) Внутриклеточный патоген
- б) Простейшие
- с) Внуклеточные бактерии
- д) Грибковая генерализованная флора

**8.** Дівчинка 1 р. 3 міс. знаходиться в стаціонарі для з'ясування причини періодичних нападів клоніко-тонічних судом та частих ГРВІ. Народилася в належний термін. Проведене лікування вітаміном D. В пологовому будинку було проведено вакцинацію, БЦЖ - шкірного знаку немає. Вакцинація кору супроводжувалась енцефалітичною реакцією. **Який найбільш вірогідний діагноз?**

**А** Спазмофілія

**В** Гіпопаратиреоз

**С** Менінгоенцефаліт

**Д** Аплазія вилочкової залози (синдром Ді-Джорджі)

**Е** Агаммоглобулінемія, зчеплена з Х-хромосомою (хвороба Брутона)

**9.** Дитина народилася на 8-му місяці вагітності. У неї встановлено: мікроцефалію, катаракту, ваду серця. Мати дитини на 2-му місяці вагітності хворіла: був нетривалий підйом температури до 37,5 С, збільшення лімфатичних вузлів та дрібноплямистий висип

на обличчі, тулубі і кінцівках, який пройшов без залишкових явищ. Який найбільш імовірний попередній діагноз у дитини і матері?

- A Краснуха
- B Цитомегаловірусна інфекція
- C Герпетична інфекція
- D Хламідійна інфекція
- E Токсоплазмоз

10. Дитина 1,5 роки народилася масою тіла 3100, довжиною 51 см. Годувалася грудьми. Після введення прикорму (вівсяна каша) перестала прибавляти в масі, з'явилися випорожнення з неприємним запахом у великій кількості. Об'єктивно: явища гіпотрофії II ст., блідість шкіри, великий живіт. Який найбільш вірогідний діагноз?

- A Кишкова інфекція
- B Проста диспепсія
- C Муковісцидоз
- D Целіакія
- E Глистна інвазія

11. Однорічний хлопчик був госпіталізований з приводу пневмококової пневмонії В анамнезі у дитини численні випадки бактеріальних інфекцій. Чотири місяці тому перехворів корем. При обстеженні лімфоїдна тканина недорозвинена. Основні класи імуноглобулінів (IgM і IgA) – відсутні, виявлено незначну кількість IgG, проте фагоцитарна здатність лейкоцитів не порушена. Який правильний діагноз можна поставити?

- A Загальна варіабельна гіпогаммаглобуленімія
- B синдром Віскота-Олдріча
- C селективний дефіцит імуноглобуліну
- D синдром Незелофа
- E Гіпогаммаглобуленемія Брутона

12. У шестимісячного хлопчика в анамнезі часті різноманітні інфекції. Спочатку переніс кандидоз, потім захворів менінгітом, спричиненим гемофільною паличкою, а згодом розвинулась пневмоцистна пневмонія. Беручи все це до уваги, про який імунодефіцит можна думати?

- A. Неспроможність В-клітин диференціюватись у плазмócити
- B. Нездатність СВ8 клітин диференціюватись у тимусі
- C. Нездатність стовбурових клітин диференціюватись у попередники В- і Т-клітин
- D. Нездатність нейтрофілів синтезувати ферменти кисневого вибуху.

**Задача** Хворий М., 4 років. Часто хворіє гострими респіраторними захворюваннями, які закінчуються, як правило, гнійним бронхітом, отітом. Двічі хворів на пневмонію (у 2 роки 6 місяців та в 3 роки 8 місяців). З анамнезу: до 6 місяців не хворів. Вперше мав ГРВІ у 6 місячному віці. В 1 рік пішов до дитсадку, після чого кожні 2 місяці має ГРВІ, а в терміни – бронхіт (з бронхоспазмами).

Імунограма: Л  $6,4 \times 10^9$ /л; Б 1%; Э 8%; П/я 10%; С/я 50%; Лім 26%; Мон 5%; Тл 60%; Вл 11%; Тх 42%; Тс 18%; Тх/Тс 2,3. Загальний аналіз мокрот: сіра, гнійна, лейкоцити на все поле зору.

**Питання:** З чим пов'язана хвороба дитини? Які додаткові імунологічні обстеження необхідно провести?

**Відповідь:** у хлопчика ознаки імунодефіциту, переважно по гуморальному типу. З ціллю уточнення діагнозу необхідно продовжити імунологічне обстеження з обв'язком визначенням рівня імуноглобулінів, показників фагоцитозу та CD маркерів.

Відповіді на тести. 1 -2; 2 - 3; 3 -3; 4 -2; 5 -1; 6 - ; 7 -С; 8 -Д; 9 -А; 10 -Д; 11 -Е; 12 -Е. 13 -С.

## **Б. Контроль кінцевого рівня знань**

1. Синдром Ді Джорджі характеризується:
  - а) гіпоплазією В-залежних зон лімфовузлів;
  - б) пороками розвитку другого та четвертого зябрових кишень;
  - в) гіпоплазією, аплазією тимусу;
  - г) відсутністю ізогемаглютинінів.
2. До патологічних симптомів хвороби Луї-Бара відносяться:
  - а) дефіцит В-лімфоцитів і дуже низькі рівні імуноглобулінів;
  - б) екзема і тромбоцитопенія;
  - в) атаксія і телеангіектазія.
3. Типовим проявом синдрому Віскота-Олдрича є:
  - а) екзема і тромбоцитопенія;
  - б) атаксія і телеангіектазія.
- В. крупозні пневмонії
4. Порушення хемотаксису нейтрофілів типово для:
  - а) синдрому Незелофа;
  - б) синдрому Ді Джорджі;
  - в) хвороби Джобса;
  - г) синдрому Віскота-Олдріча.
5. Для якого з наступних станів первинної імунологічної недостатності характерна надзвичайно висока частота синдрому системної червоної вовчанки?
  - а) частіше зв'язана з дефіцитом компонентів комплементу C1, C4 або C2;
  - б) спадкоємна недостатність інгібітора C1;
  - в) синдром Незелофа;
  - г) хвороба Чіака-Хігасі.
6. Яка фрагмент імунної системи у першу чергу страдає менінгококових інфекцій?
  - а) недостатністю розташованих на поверхні еритроцитів регуляторних молекул, що протидіють літичному ефекту комплементу;
  - б) зниженим вмістом пропердину;
  - в) спадкоємної недостатності C2-C5 фрагментів комплементу;
  - г) недостатністю C3-конвертази.
7. Який з перерахованих варіантів патологічних змін найбільш характерний для дитячої Х-зв'язаної агамаглобулімії?
  - а) дефіцит Т-лімфоцитів;
  - б) зникнення лімфоцитів з білякоркової зони лімфатичних вузлів;
  - в) дуже низькі рівні імуноглобулінів при нормальній функції Т-лімфоцитів.
8. Какое звено иммунитета в первую очередь страдает при бактериальных внеклеточных инфекциях, интоксикациях?
  - 1) Натуральные киллеры
  2. Макрофаги, моноциты
  3. Компоненты комплемента
  4. В-лимфоциты
9. Дитина 8 міс. надійшла у стаціонар з генералізованою грибковою інфекцією. На протязі 2 міс. – рецидивуючі гнійні інфекції Результати огляду.: селезінка і лімфовузли не пальпуються; виличкова железа за даними рентгенограми не знайдена.; гемограма: нейтроф. 95%;
  - а) хронічний грануломатоз;
  - б) Х-зв'язана агамаглобулінемія;
  - в) множинна мієлома
  - г) важкий комбінований імунодефіцитний стан.
10. При гістологічному дослідженні лімфатичного вузла дитини, що довгостроково страждала рецидивуючими бактеріальними інфекціями, виявлена відсутність первинних і

вторинних фолікулярних структур. Подібна знахідка може свідчити про:

- а) хворобу Ходжкіна;
- б) уроджену гіпогамаглобулінемію;
- в) синдром Ді Джорджі;
- г) синдром Незелофа.

**11.** При аутопсії дитини (загинув під час епідемії кору) виявлене недорозвинення пара-щитовидних залоз, щитовидної залози, відсутність виличкової залози. При патологічному дослідженні лімфатичного вузла виявлена відсутність лімфоцитів у паракортикальній зоні.

- а) хвороба Брутона;
- б) синдром Ді Джорджі;
- в) хвороба Ходжкіна;
- г) хвороба Чедіака-Хігасі.

**12.** Вагітна Р., 26 років, надійшла до пологового будинку в потужному періоді. Дана вагітність друга, перша закінчилась передчасним пологамі мертвого плоду. Через 30 хвилин від початку потуг народилась жива дівчинка масою 3600 г, крик з'явився відразу, шкіра бліда, трохи жовтушна, визначається збільшення печінки та селезінки. Послід відшарувався та виділювався через 15 хвилин, маса плаценти - 800 г. У матері - резус-негативний тип крові 0(1) групи, у дитини - 0(1) група, резус-позитивний. В крові дитини білірубін складає 64 мкмоль/л, гемоглобін 160 г/л. Який з діагнозів найбільш імовірний?

- A** Пологова пухлина
- B** Внутрішньочерепна пологова травма новонародженого
- C** Асфіксія новонародженого важкого ступеню
- D** Гемолітична хвороба новонародженого, жовтушно-анемічна форма
- E** Внутрішньоутробне інфікування

**13.** Хлопчик народився в асфіксії на 40 тижні 6-ї патологічної вагітності (мала місце загроза зриву, гестоз I типу II-ї половини), від 3-х пологів. Матері 40 років. Стан дитини важкий, вага 2 кг, мають місце ознаки недозрілості, симптом гідроцефалії. Шкіра бліда, жовта, акроціаноз. Тони серця глухі, грубий систолічний шум в усіх точках аускультатії. Живіт збільшений, печінка +3 см. Сеча насичена, кал світлий. Окулістом виявлено хоріоретиніт. Ваш попередній діагноз?

- A** Вроджена вада серця
- B** Гемолітична хвороба новонароджених
- C** Сепсис
- D** Вроджений токсоплазмоз
- E** Вроджений гепатит

**14.** Дитині 1 рік. Після введення прикорму на протязі останніх місяців відмічається втрата апетиту, проноси с виділенням великої кількості калу, іноді блювота, температура тіла нормальна. Маса тіла 7кг, дуже бліда, набряки на ногах, живіт дуже збільшений в об'ємі. У копрограмі багато жирних кислот і мила, призначена аглутинова дієта. Що виключається з харчування цієї дієти?

- A** Білок тваринний
- B** Молоко та молочні продукти
- C** Фрукти
- D** Злакові - пшениця, овес
- E** Легкозасвоювані вуглеводи.

Відповіді на тести 1 –в; 2 –в; 3 -1; 4 -1; 5 –а; 6 –в; 7 –С; 8 -4; 9 –г; 10 –б; 11 –б; 12 –Д; 13 –Д; 14- Д.

### **Б. Задачі для самоконтролю:**

**Задача.** Хворий М., 8 місяців. Знаходиться у пульмонологічному відділенні з діагнозом: двостороння пневмонія. У 7-м місячному віці захворів на отит, який дуже

пагано піддавався лікуванню, і без досягнення ремісії процесу розпочалась пневмонія. Анамнез: дитина від 2-ї вагітності, народився з вагою 3,8 кг, до 6-ті місячного віку ріс і розвивався добре, переніс гостру вірусну інфекцію у 4-х місячному віці. Сімейний анамнез: старша сестра, 4 роки здорова. По материнській лінії є випадок смерті хлопчика у ранньому дитячому віці (у двоюрідної сестри матері) від сепсису. Дані додаткових обстежень: Заг. аналіз крові: Ер  $4,5 \times 10^{12}/л$ ; Нв 135; КП 0,97; Л  $6,8 \times 10^9/л$ ; Б 1%; Е 3%; Ю 1%; П/я 13%; С/я 13%; Лім 28%; Мон 11%; Тл 63%; Вл 8%; Тх 40%; Тс 13%; ШОЕ 24; Ig G 1 г/л; Ig A, М не визначаються.

**Запитання:** Діагноз? Тактика лікування?

**Відповідь.** Синдром Брутона. Основа лікування – доведення введення препаратів імуноглобулінів

#### **Література:**

##### **Основна:**

1. Клінічна імунологія та алергології. Підручник за ред. проф. Г.М. Дранніка. -К.: Здоров'я, 2006. - 888 с.
2. Бобирьов В.М., Ляховський В.І. Клінічна імунологія та алергологія. Учебний посібник. – Полтава, 2011. – 128 с.
3. Казмірчук В.Є., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія та алергологія. - Вінниця: Нова Книга, 2010. - 528 с.
4. Пухлик Б.М. Алергологія . - Вінниця: Нова Книга, 2006. - 228 с.

##### **Додаткова:**

1. Бажора Ю.І. та співав. Клінічна імунологія. – Одеса: Одеський державний медичний університет, 2000. - 384 с.
2. Кишкун А.А. Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний в клинической практике. М., 2009. – 710 с.
3. Основы клинической иммунологии (учебное пособие для медицинских вузов) / Пер. с англ. Э. Чепель, М. Хайни, С. Мисбах, Н. Сновден. - М: Гэотар-Медиа, 2008. – 416 с.
4. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии: пер. с англ. – М.: Мир, 2006. – 319 с.
5. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник для медицинских вузов - М.: Изд. Гэотар Медиа, 2006. – 526 с.

**Методичні вказівки підготувала**

**ас. Н.В. Ляховська**