

**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 \_\_\_\_\_ Т.О. Дев'яткіна

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 р. Пр. №\_\_\_\_\_

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

Навчальна дисципліна	Клінічна імунологія та алергологія
Модуль №1	Основи клінічної імунології
Змістовий модуль №2	Імунодефіциті захворювання та імунозалежна патологія
Тема заняття №5	<b>Первинні та набуті імунодефіцити, їх прояви в щелепно-лицевій ділянці. СНІД.</b> Природжені та набуті імунодефіцитні захворювання: визначення, причини, механізми розвитку, класифікація, діагностика. Роль набутих імунодефіцитних захворювань у патогенезі різних хвороб. Основні принципи лікування.
Курс	5
Факультет	Стоматологічний, факультет підготовки іноземних студентів

### 1. Актуальність теми:

У зв'язку з неухильною ростом захворюваності і особливо торпідністю в лікуванні, все актуальнішим стає питання про набуті імунodefіцитні захворювання (НІЗ) та вторинну імунну недостатність (ВІН) Під цим терміном згідно з міжнародною кваліфікацією хвороб (10 перегляду) потрібно розуміти порушення імунітету, які виникають в результаті соматичних чи інших хвороб.

Вторинний (набутий) імунodefіцит – це клініко-імунологічний синдром, який характеризується наступним: а) розвивається, як правило, на тлі раніше нормально функціонуючої імунної системи; б) має стійко знижені функціонально та морфологічно показники специфічних та неспецифічних факторів імунореактивності; в) вказаний імунodefіцит є зоною ризику розвитку хронічних інфекційних захворювань, автоімунної патології, алергічних хвороб та пухлин.

### 2. Конкретні цілі:

1. Засвоїти принципи діагностики, диференційної діагностики набутих імунodefіцитних захворювань.
2. Засвоїти основні ознаки імунодіагностики, клінічні прояви, тактика лікаря, підходи до лікування при ізольованих імуноглобулінових та комбінованих Т - і В-залежних імунodefіцитів.
3. Визначити основні клінічні та лабораторні ознаки НІЗ та ВІН при клінічних ознаках персистенції вірусної та хламідійної інфекцій.
4. Вміти проводити диференціальну діагностику, визначати спектр імунологічних обстежень у хворих з лімфаденопатією, гарячкою невідомого походження.
5. Засвоїти діагностику клінічних та імунопатологічних змін у хворих з кріоглобулінемією, синдромами хронічної втоми.
6. Засвоїти тактику лікаря, принципи лікування та профілактики про набутих імунodefіцитних захворювання та вторинний імунний недостатності, які розвинулись при захворюваннях внутрішніх органів та хірургічній патології.
7. Розвивати творчі здібності в процесі клінічних, теоретичних, лабораторних досліджень хворих з НІЗ та ВІН.

### 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 імунodefіцитів. 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 в процесі підготовки до заняття

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до занять.

Термін	Визначення
Синдром імунологічної недостатності	Висока чутливість до інфекцій через порушення гуморального, клітинного імунітету.
Кріоглобулінемія	Системне імунопатологічне захворювання, пов'язане з наявністю в крові аномальних термолабільних білків
Агамаглобулінемія	Нездатність виробляти імуноглобуліни, як правило, - це вроджений імунодефіцит
Есенціальний еозинофільний синдром	Стійке збільшення числа еозинофілів, більше 0,6 г/л у периферичній крові з виключенням загальновідомих причин розвитку захворювання.
Стовбурова клітина крові	Гемопоетична клітина кісткового мозку і є родоначальницею всіх клітин крові, попередником як кровотворних так і лімфоїдних органів.

#### 4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Поняття набутого імунодефіциту. Причини виникнення, клінічні ознаки, імунодіагностика.
2. Основні принципи класифікації набутих імунодефіцитних станів.
3. Основні ознаки імунодіагностики клінічні прояви, тактика лікаря, підходи до лікування при ізольованих імуноглобулінових та Т - і В-залежних імунодефіцитах.
4. Основні клінічні та лабораторні ознаки ЗВІ та ВІН при клінічних ознаках персистенції вірусної та хламідійної інфекцій.
5. Диференціальна діагностика, спектр імунологічних обстежень у хворих з лімфаденопатією, гарячкою невідомого походження.
6. Діагностику клінічних та імунопатологічних змін у хворих з стоматологічною патологією.
7. Тактика лікаря, принципи лікування та профілактики **про** набутих імунодефіцитних **захворювання** та вторинній імунній недостатності, які розвинулись при захворюваннях внутрішніх органів та хірургічній патології

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

1. Засвоїти основні клінічні та лабораторні ознаки набутих імунодефіцитних станів. Оцінити значення визначення абсолютної кількості імунозалежних клітин.
2. Вміти виявляти ознаки імунодепресії за даними загально клінічного аналізу крові.
3. Засвоїти основні принципи формулювання клінічного діагнозу виходячи з показників клініко-імунологічних досліджень.
4. Призначати імунотропне лікування, визначати прогноз, проводити первинну та вторинну імунопрофілактику при імунозалежних захворюваннях.
5. Знати основні принципи призначення імунотропної терапії в комплексному лікуванні імунозалежних хвороб.
6. Вміти призначити імунотропну терапію у комплексному лікуванні інфекційних захворювань.
7. Оцінювати ефективність призначеної імунотерапії на основі динамічних досліджень імунограм.
8. Вміння враховувати побічні ефекти імунотропної терапії, особливо в поєднанні з традиційною терапією.

**Зміст теми:****ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТТЯ ВТОРИННОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ**

Вторинний імунodefіцит (ВІД) - це захворювання, яке характеризується стійкими клінічними та лабораторними симптомами ураження імунної системи, які мають вторинний характер.

Наведене визначення ВІД підкреслює його особливості:

- порушення імунної системи мають стійкий характер, транзиторні зміни параметрів імунітету розглядаються як ситуативне реагування;
- лабораторні симптоми ураження імунної системи полягають в порушенні кількості та функціональної активності імунокомпетентних клітин;
- ураження імунної системи є дійсно вторинними, що доводиться визначенням етіологічного агента та відсутністю у хворого раніше порушень імунітету (за даними анамнеза та імунологічного моніторинга)

**Причини розвитку вторинного імунodefіциту**

1. Протозойні інвазії і гельмінтози (малярія, токсоплазмоз, лейшманіоз, трихінельоз, аскаридоз тощо).
2. Бактеріальні інфекції: стафілококова, пневмококова, менінгококова, туберкульоз тощо.
3. Вірусні інфекції:
  - а) гострі – кір, краснуха, грип, вірусна паротитна хвороба (епідемічний паротит), вітряна віспа, гепатит, герпес тощо;
  - б) персистувальні – хронічний вірусний гепатит В, підгострий склерозивний паненцефаліт, Снід тощо;
  - в)природжені – цитомегалія, краснуха (TORCH-комплекс).
4. Порушення харчування: білково-енергетична недостатність, дефіцит мікроелементів (Zn, Cu, Fe), вітамінів – ретинолу (А), аскорбінової кислоти (С), а-токоферолу (Е), фолієвої кислоти; виснаження, кахексія, втрата білка через кишки, нирки, природжені порушення метаболізму, ожиріння тощо.
5. Злоякісні новоутворення, особливо лімфопроліферативні.
6. Аутоімунні захворювання.
7. Стани, що призводять до втрати імуокомпетентних клітин і імуноглобулінів (кровотечі, лімforeя, опіки, нефрит).
8. Екзогенні й ендогенні інтоксикації (отруєння, тиреотоксикоз, декомпенсований цукровий діабет).
9. Імунodefіцит після різних впливів:
  - а) фізичних (іонізуюче опромінення, НВЧ тощо);
  - б) хімічних (імуносупресори, хіміотерапія, кортикостероїди, наркотичні засоби, гербіциди, пестициди тощо).
10. Порушення нейрогормональної регуляції: стресові впливи (тяжка травма, операції, фізичні, у тому числі спортивні, перевантаження, психічні травми тощо).
11. «Природні» імунodefіцити - грудний вік, старечий вік, вагітність.

Лишається ще раз підкреслити, що за клінічними ознаками і лабораторними даними вторинні і первинні імунodefіцити дуже подібні, аж до існування взаємозв'язку між характером імунних порушень і типом збудника. Принциповою різницею є причина, що лежить в основі імунних порушень: при первинних - це природжений дефект, при вторинних - набутий.

Як і первинні, вторинні імунodefіцити можуть бути зумовлені порушенням функції однієї з основних імунних систем: гуморальної (В-системи), клітинної (Т-системи), системи фагоцитів, системи комплементу або кількох (комбіновані дефекти).

Нижче наведено приклади ситуацій, що можуть супроводжуватися розвитком вторинних порушень фагоцитарної ланки імунітету (нейтропеній, розладів фагоцитозу і дефекту хемотаксису фагоцитів).

### **Набуті розлади фагоцитозу і можливі причини їх розвитку**

1. Зниження опсонізуювальної активності:
  - а) зниження рівня тафтсину (спленектомія);
  - б) зниження рівня комплементу (системний червоний вовчак) цироз печінки, приймання глюкокортикостероїдів);
  - в) зниження концентрації IgG/IgM (множинна мієлома, недостатність харчування);
  - г) зниження рівня фібронектину;
  - д) хвороба (синдром) Шегрена (зменшення кількості IgG2, пневмококова інфекція);
  - ж) селективний дефіцит субкласів IgG;
  - з) дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові.
2. Порушення фіксації C1 і IgG до бактерій під впливом IgM-ревматоїдного фактора.
3. Синдром гіперімунोगлобулінемії А.
4. Порушення прикріплення до збудника (гіперглікемія).
5. Синдром дисфункції актину, гіпофосфатемія.
6. Невідомі механізми порушення фагоцитозу (опіки, лейкемія).

### **Набуті дефекти хемотаксису фагоцитів і можливі причини їх розвитку**

1. Порушення продукції хемоатрактантів.
  - 1.1. Зниження рівня C5a-компонента комплементу:
    - а) вплив інактивуючих факторів (хвороба Ходжкіна, цироз печінки, уремія);
    - б) гіперкатаболізм (системний червоний вовчак, гострий гломерулонефрит, хвороби імунних комплексів);
    - в) вплив лікарських засобів (кортикостероїди);
    - г) локальне руйнування комплементу бактеріальними продуктами (наприклад елас-таза *Pseudomonas aeruginosa*).
  - 1.2. Порушення метаболізму арахідонової кислоти під впливом лікарських засобів (індометацин, саліцилати й інші нестероїдні протизапальні препарати, що блокують продукцію простагландинів і лейкотрієнів).
2. *Порушення стабільності мікроканальців цитоскелета* під впливом лікарських засобів (колхіцин, тетрацикліни, етанол, амфотерицин В, анестетики).
3. *Захворювання і стани, що супроводжуються порушенням хемотаксису з невстановленим механізмом:*
  - а) іхтіоз;
  - б) акродерматит із ентеропатією;
  - в) порушення травлення;
  - г) синдром Дауна;
  - д) гостра вірусна інфекція - герпес, грип;
  - е) старечий вік.

### **4. Вплив інгібіторів хемотаксису:**

- а) *Candida albicans*;
- б) гіперлізоцимія (саркоїдоз).

Нижче підсумовано різні ознаки, наявність яких (у тій або іншій комбінації) дозволяє лікарю запідозрити в пацієнта первинний або вторинний імунodefіцит.

### **КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ІМУНОДЕФІЦИТІВ (ІД):**

- підвищена частота неускладнених інфекційних хвороб, викликаних звичайними патогенними інфекційними збудниками: гострі інфекційні хвороби верхніх дихальних шляхів, ротової порожнини, сечостатевої системи, у т.ч. кандидози (8 і більше разів протягом року);
- бронхіти (4 і більше разів протягом року);
- частий розвиток ускладнень гострих запальних хвороб ЛОР-органів та дихальних

шляхів: синусити, отіти, пневмонії (2 і більше протягом року);

- частий розвиток загострень хронічних запальних хвороб органів дихання та сечостатевого тракту (4 і більше разів протягом року);
- атиповий перебіг інфекційних хвороб;
- резистентність до стандартних схем етіотропної та патогенетичної терапії (протягом 2 і більше місяців лікування);
- потреба в антибіотиках резерву;
- потреба в довенних інфузіях протиінфекційних засобів.
- захворювання викликані слабовірулентними (низькопатогенними) і атиповими збудниками;
- часті рецидиви лабіальної і/або генітальної герпесвірусної інфекції (4 і більше разів на рік);
- активація млявих (латентних) інфекцій із системними клінічними проявами та переважною схильністю до уражень нервової системи та органа зору (вірус Епштейна-Барра, цитомегаловірус, токсоплазми тощо; змішані форми інфекцій);
- зміна причинного інфекційного агента під час хвороби;
- системні мікози;
- розвиток гнійних процесів шкіри та/або внутрішніх органів: генералізовані піодермії, фурункульози, карбункули, флегмони, глибокі абсцеси (протягом року);
- розвиток остеомієліту, менінгіту, сепсису, перитоніту (2 і більше випадків протягом життя).

#### **Ураження органів порожнини рота при вроджених і набутих імунодефіцитах**

При дефіцитах антитіл або В-клітин найчастіше розвивається хронічний кандидозний стоматит, виразки СОПР, відзначається підвищений ризик розвитку генералізованого сепсису. При хворобі Брутона найчастіше проявляється з боку порожнини рота гіпоплазією піднебінних мигдалин і множинним карієсом у поєднанні з повторними гнійними інфекціями, часто у поєднанні з гіпоплазією периферичних лімфатичних вузлів. Селективний імунодефіцит IgA в порожнині рота може проявлятися у вигляді аутоімунних розладів, за типом ВКВ, інфекціями СОПР. IgA - основний імуноглобулін слини, тому стан порожнини рота при його селективному імунодефіциті досить детально досліджені, проте, підвищення захворюваності карієсом або захворюваннями періодонта не цілком доведене. Клітинні імунодефіцити в порожнині рота: Синдром Ди Джорджи проявляється незрощенням твердого/м'якого піднебіння і інші аномалії. В деяких випадках спостерігається гіпоплазія емалі (внаслідок недорозвинення парациотовидних залоз).

Дефіцит CD 8-клітин може проявлятися локалізацією множинних інфекційних процесів, у тому числі і в порожнині рота розвитком двостороннього увейту, частими герпетичним інфекціям.

Стоматологічні прояви комбінованих імунодефіцитів :

- агресивна **течія опортуністичні** інфекції, зокрема, кандидозні, які вражають порожнину рота і шкіру, і мають, як правило;
- діти швидко заражаються вірусами сімейства герпесу : простим герпесом, Варицелла-Зостер, цитомегаловірусом;
- частота бактеріальних інфекцій зростає після періоду материнського годування;
- характерний розвиток рекурентних виразок язика, слизової оболонки щік і важкого некротизуючого гінгівостоматиту.

У молодих пацієнтів рано розвивається виразково-некротичний пародонтит, міра прояву якого, тісно пов'язана з терапією препаратами імуноглобулінів. Атаксія-телеангіоектазія (Луї-бар) в порожнині рота проявляється характерним розташуванням телеангіоектазій - на м'якому і твердому піднебінні

## ПЛАН ІМУНОЛАБОРАТОРНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Загальний аналіз крові, ШОЕ, С-реактивний білок.
2. Оцінка клітинного (Т-ланки) імунітету:
  - а) кількість популяцій і субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD2, CD3, CD4, CD8); співвідношення CD4+/CD8+;
  - б) шкірні тести з так званими recall-антигенами<sup>1</sup> (правцевий і дифтерійний токсин, туберкулін, кандида, трихофітон, протей і стрептокок);
  - в) проліферативна активність у РБТ із ФГА, КонА.
3. Оцінка гуморального (В-ланки) імунітету:
  - а) кількість В-лімфоцитів (CD19, CD20, CD23);
  - б) рівень сироваткових IgM, IgG, IgA, IgE, sIgA.
4. Оцінка системи фагоцитів:
  - а) кількість нейтрофілів, що фагоцитують, і моноцитів;
  - б) активність фагоцитозу;
  - в) киснезалежний метаболізм за НСТ-тестом.
5. Оцінка системи комплементу:
  - а) визначення кількості C3;
  - б) визначення кількості C4;
  - в) визначення рівня загального комплементу за CH50.

За необхідності більш глибокого вивчення імунного статусу оцінюють:

1. Кількість і функцію ПК-клітин (C016/C056);
2. HLA-фенотип.
3. Продукцію прозапальних цитокінів (ІЛ-2, у-ІНФ, ПНФ-а, ІЛ-8, ІЛ-12).
4. Продукцію протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13).
5. Наявність специфічних аутоантитіл.
6. Наявність специфічної клітинної сенсibiliзації.
7. Наявність Т- і В-клітин з ознаками активації (DR, CD25, CD71 та ін.).

### Характеристика видів дефектів в імунній системі.

Лейкоцити ( $< 4,0 \times 10^9$  Г/л).

Загальні лімфоцити ( $< 1,4-3,5 \times 10^9$  Г/л).

Т-лімфоцити: CD3 ( $< 0,36-2,4 \times 10^9$  Г/л)

В-лімфоцити ( $< 0,17-0,6$ ): CD22 ( $< 0,11-0,96 \times 10^9$  Г/л)

Природні кіллери: CD 16 ( $< 0,07-0,64 \times 10^9$  Г/л)

Нейтрофіли ( $< 2,3-6,7 \times 10^9$  Г/л)

Моноцити ( $< 0,4-2,3 \times 10^9$  Г/л)

Фагоцитарна активність ( $< 45-80\%$ )

Гамаглобуліни ( $< 10-21\%$ )

Рівень в сироватці крові IgG ( $< 7-16$  г/л),

IgM ( $< 0,7-2,0$  г/л), IgA ( $< 1-3,5$  г/л)

Рівень в сироватці IgE (20-120 МЕ)

Рівень секреторного IgA в слині ( $< 1-2,5$  г/л)

Єдиної загальноприйнятої класифікації ВІД на сьогоднішній день не існує. Є класифікації в основу яких покладений етіологічний фактор, довготривалість, наприклад, транзиторні – тривалість до 6 місяців і системні – тривалість більше 6 місяців (Маркова Т.П., Хаїтов Р.М.). По літературним даним приводимо одну із робочих класифікацій.

### Класифікація вторинних імунодефіцитів (ВІД).

#### I. Комбіновані ВІД.

1. Загальний лімфоцитопенічний синдром.
2. Синдром поліклональної активації лімфоцитів.
3. Загальний варіабельний імунодефіцит.
4. Синдром гіперплазії лімфоїдної тканини (лімфаденопатії, тіміколімфатичний

синдром, тонзілогенний синдром).

5. Посттонзілектотомічний синдром.

## **II. Т-клітинні ВІД.**

1. Т-лімфоцитопенічний синдром.

2. Синдром Т-клітинного імунорегуляторного дисбалансу.

3. Дефіцити інтерлейкінів, лімфокінів і їх рецепторів.

## **III. В-клітинні ВІД.**

1. Загальний варіабельний В-клітинний ІД.

2. Пангіпогаммаглобулінемія.

## **IV. Дефіцити моноклеарно-фагоцитарної системи.**

1. Гранулоцитопенія.

2. Дефіцити рецепторів і адгезинів нейтрофілів.

3. Дефіцити фагоцитозу.

## **V. Дефіцити молекул взаємодії лейкоцитів.**

## **VI. Дефіцити системи комплементу.**

1. Синдром гіпокомплементемії.

2. Дефіцити окремих факторів.

## **VII. Дефіцити нормальних кілерів.**

## **VIII. Дефіцити неспецифічних факторів імунітету.**

## **IX. Метаболічні ВІД.**

В наказі МОЗ України № 626: «Про затвердження клінічних протоколів падання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями » (2007 ) уточнені клініко-лабораторні дані та план лікування імунозалежних захворювань, при яких спостерігаються «чисті» ознаки імундепресії, в тому числі набутих імунodefіцитів. Код МКХ 10: D80.2

**Селективний дефіцит IgA** – природжений імунodefіцит, який характеризується стійким зниженням загального сироваткового IgA та нормальними показниками усіх інших ланок імунітету і в більшості випадків клінічно не проявляється.

### **Критерії діагностики**

#### **КЛІНІЧНІ**

- підвищена частота бактеріальних інфекцій дихальних шляхів і травної системи;
- алергічні хвороби;
- автоімунні хвороби;
- часто - безсимптомний перебіг селективного дефіциту IgA.

#### **ЛАБОРАТОРНІ**

- зниження рівня сироваткового IgA (менше 0,1 г/л);
- нормальний рівень сироваткових IgG та IgM;
- нормальний рівень компонентів системи комплементу;
- нормальне число, функціональна активність Т- і В-лімфоцитів та фагоцитів.

#### **Лікувальні заходи**

– при наявності підвищеної частоти інфекцій – розширення показів до призначення антибактеріальної терапії;

– при формуванні хронічних вогнищ інфекції – терапія інфекційних ускладнень антибіотиками та протигрибковими препаратами згідно до відповідних протоколів лікування з урахуванням чутливості збудників у максимальних дозах, тривалість лікування у 2-3 рази перевищує курс лікування імунонескомпроментованих пацієнтів;

– лікування супутньої патології – алергічних або автоімунних захворювань згідно відповідних протоколів лікування;

– протипоказане введення препаратів та компонентів крові; при необхідності їх введення (за життєвими показами) показано переливання відмитих еритроцитів.

Середня тривалість стаціонарного лікування 12 діб - встановлення діагнозу, підбір лікування, стабілізація загального стану хворого. Код МКХ 10: R50



**Гарячка неясного генезу (ГНГ)** – патологічний стан, основним проявом якого є гарячка вище 38,3°C (багаторазові підйоми) протягом 3-х тижнів і більше, причина якої не відома.

**Критерії діагностики:**

- періодична гарячка 38,30C і вище (більше 3 тижнів);
- загальна слабкість;
- знижена працездатність;
- диференціальна діагностика: інфекції (25-50%), злоякісні новоутвори (5-15%), автоімунні хвороби – 15-24%, інші не виявлені (10-30%)

**Лікувальні заходи**

У хворого з синдромом гарячки етіотропна терапія не проводиться через відсутність встановленого генезу гарячки.

**Симптоматична терапія**

- нестероїдні протизапальні засоби;
- анальгетики зі жарознижуючою метою;
- симптоматична терапія проводиться до стабілізації температури тіла.

При встановленні кінцевого основного діагнозу, синдромом якого була гарячка, лікування проводиться згідно відповідних протоколів. Середня тривалість стаціонарного лікування 14-18 днів - для диференціальної діагностики та стабілізації синдрому гарячки.

Код МКХ 10: D72.1

**Еозинофільний синдром, есенціальний (ЕСЕ)** - стійке збільшення числа еозинофілів більше 0,6 Г/л в лейкоформулі периферичної крові з виключенням паразитарного, гематологічного, автоімунного, алергічного та іншого генезів патологічного процесу.

Первинний еозинофільний синдром есенціальний (ПЕСЕ)–5-10%.

Вторинний еозинофільний синдром ( ВЕС) – 90-95%.

I ступінь тяжкості – більше 0,6 до 1,5 Г/л еозинофілів.

II ступінь тяжкості –1,5-3,5 Г/л еозинофілів.

III ступінь тяжкості – більше 3.5 Г/л еозинофілів.

**Критерії діагностики**

- стійка та тривала абсолютна еозинофілія (більше 0,6 Г/л, протягом 6 місяців);
- молодий вік;
- гарячка;
- зниження маси тіла.
- симптоми ушкодження внутрішніх органів: гепатомегалія, спленомегалія, фіброзуючий ендоміокардит, застійна серцева недостатність, фіброзний альвеоліт, пневмонія, уретрит;
- прояви системних васкулітів;
- дифузні та вогнищеві симптоми ушкодження ЦНС;
- анемія.

Виключення: паразитарні інвазії (тріхінельоз, ехінококоз, стронгілоїдоз, шистосомоз тощо); алергічні хвороби (бронхіальна астма, кропив'янка, медикаментозна алергія); автоімунні хвороби (ANCA-асоційовані системні васкуліти, системний червоний вовчак, склеродермія тощо); еозинофільний лейкоз; інші хвороби системи крові (хронічний мієлолейкоз, істинна поліцитемія, перніціозна анемія, хвороба Ходжкіна, стан після спленектомії) тощо.

**Лікувальні заходи**

- патогенетична терапія;
- глюкокортикостероїди (з поступовим зниженням дози до підтримуючої або повної відміни препарату);
- альтернативна терапія;
- цитостатики;
- інтерферони;

- інгібітори IL-5 (довенно).
- лікування еозинофільних гастриту, ентероколіту, уретриту, міокардиту, еозинофільного альвеоліту, пневмонії проводити з урахуванням протоколів лікування відповідної нозології;
- лікування дихальної, серцево-судинної недостатності згідно відповідних протоколів;
- симптоматична терапія;
- антигістамінні препарати;
- нестероїдні протизапальні препарати.

Середня тривалість стаціонарного лікування 14-18 днів - для дифенціальної діагностики, підбору лікування, стабілізації стану хворого. Код МКХ 10: D83

**Загальний варіабельний імунodefіцит (ЗВІ)** – природжений імунodefіцит гуморальної та клітинної ланок імунної системи,

#### **Критерії діагностики**

##### **КЛІНІЧНІ:**

- дебют імунodefіциту в вигляді рецидивуючих інфекцій в дорослому віці, рідко – в дитячому;
- розвиток рецидивуючих бактеріальних інфекцій бронхолегеневої системи: бронхіти, пневмонії (не менше 2 епізодів на рік);
- рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів: рецидивуючий синусит 1-2 рази на рік, хронічний синусит, резистентні до антибактеріальної терапії тривалістю більше 1 місяця;
- рецидивуючий отит 2-3 рази на рік, резистентний до терапії тривалістю більше 1 місяця;
- сепсис, остеомієліт;
- рецидивуючі і персистуючі вірусні (герпесвірусні), грибові (кандидоз) та паразитарні (лямбліоз) інфекції;
- автоімунні хвороби в 50% хворих;
- Ураження шлунково-кишкового каналу: неспецифічні коліти, синдром мальабсорбції, модулярна лімфоїдна гіперплазія;
- гранульоматозні ураження легень, печінки, селезінки, шкіри;
- підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень.

##### **ЛАБОРАТОРНІ**

- значне зниження щодо вікової норми двох з трьох основних ізотипів загальних сироваткових імунoglobulinів (IgG, IgM, IgA);
- сумарна кількість IgG+IgM+IgA < 4 г/л;
- недостатня відповідь на вакцинальні білкові (дифтерійний та правцевий анатоксини) та полісахаридні (*Haemophilus influenzae b*, *Streptococcus pneumoniae*) антигени;
- нормальна або знижена кількість В-лімфоцитів;
- можливі аномалії кількості та функцій Т-лімфоцитів: зниження кількості CD4-лімфо-цитів, зниження проліферативної відповіді на один або більше мітогенів (фітогемаглютинін, конкавалін А, мітоген лаконосу).

#### **Лікувальні заходи**

**Основний метод.** Імуноглобулін доведений - постійна по життєва регулярна замісна терапія кожні 3-4 тижні. Підбір дози здійснюється індивідуально в залежності від вираженості інфекційного синдрому. Оптимальним вважається досягнення передтрансфузійного рівня сироватково-го IgG 5 г/л, але не менше 4 г/л. У випадку розвитку важких інвазивних бактеріальних інфекцій (сепсис, пневмонія, остеомієліт, септичний артрит) показане введення додаткової дози.

**Альтернативні методи** (значно поступаються за ефективністю). Імуноглобулін нормальний людини для внутрішньом'язового введення - щомісячно або 1 раз у 2 тижні. Нативна плазма від близьких родичів

**Додатковий метод.** Підтримуюча антибактеріальна терапія при наявності частих рецидивів хронічних вогнищ інфекції. Препаратами вибору є сульфаніаміди (щоденно постійно), напівсинтетичні

пеніциліни, пеніциліни пролонгованої дії, цефалоспорины I або II покоління, макроліди. Корекція дози проводиться індивідуально в залежності від проявів інфекційного синдрому. Терапія інфекційних ускладнень проводиться згідно відповідних протоколів лікування (синуситу, пневмонії, менінгіту тощо) з урахуванням особливостей лікування пацієнтів з імунodefіцитом: антибактеріальна терапія переважно у максимальних рекомендованих дозах, тривалість курсів антибактеріальної терапії у 2-3 рази перевищує термін лікування імунокomпетентних пацієнтів. Лікування супутньої патології (автоімунних, алергічних захворювань, доброякісних та злоякісних новоутворень) проводиться згідно відповідних протоколів лікування. Середня тривалість стаціонарного лікування 18 діб - встановлення діагнозу, підбір лікування, стабілізація загального стану хворого. Код МКХ 10: D89.1

**Імунodefіцит (ІД) з проявами хламідійної інфекції** - патологічний процес, який характеризується стійкими клінічними порушеннями та стійкими лабораторними змінами показників імунної системи, в зв'язку з чим виникає високий ризик формування затяжних, часто рецидивуючих, хронічних хвороб хламідійного генезу, з урогенітальними, респіраторними та іншими проявами. Імунodefіцити з проявами хламідійної інфекції зустрічаються в 5-10 % хворих на хламідіоз.

#### **Критерії діагностики**

##### **Клінічні:**

– затяжні гострі, підгострі, часто рецидивуючі, мляво перебігаючі хронічні хвороби хламідійного генезу, урогенітальної та респіраторної систем: уретрити, епідидиміти, орхіти, простатити, вагініти, цервіцити, ендометрити, сальпінгіти, периапендицити, ектопічна вагітність, синдром хронічного абдомінального болю, венерична гранульома, порушення фертильності, непліддя, а також реактивні артрити, кон'юнктивіти, трахоми, гастроудоденіти, ентероколіти, дерматити, риносинусити, фарингіти, ларинготрахеїти, бронхіти, бронхіальна, астма хронічні обструктивні захворювання легень, коронарити, ендокардити, енцефаліти, менінгіти, кон'юнктивіти новонароджених, пневмонія з швидко прогресуючим обструктивним захворюванням легень тощо.

- регіонарна лімфаденопатія (більше двох місяців);
- тривалий субфебрилітет/гіпертермія (більше одного місяця);
- артралгічний синдром;
- синдром хронічної втоми;
- автоімунні ускладнення (синдроми Рейтера);
- алергічні ускладнення (бронхіальна астма);
- імунозалежні репродуктивні ускладнення;
- ранній розвиток атеросклерозу, кальцинуюча хвороба клапанів серця;
- виключення інших можливих причин імунodefіциту (первинного, ВІЛ-асоційованого тощо).

##### **Лабораторні:**

- виявлення ДНК - Ch.trachomatis i/або Ch.pneumonia, i/або Ch.psitaci в зішкрябах слизових, крові, секретах;
- лімфоцитоз/лімфопенія, моноцитоз в загальному аналізі крові;
- зниження числа та порушення функціональної активності Т- і В-лімфоцитів, NK-клітин;
- нормальні або незначно підвищені рівні IgG до хламідійних антигенів (менше, ніж у 2 рази) при загостренні хламідійної інфекції;
- домінування низькоавідних специфічних антитіл;
- нормальні або незначно підвищені (менше, ніж в 4 рази) рівні специфічних антитіл після вакцинації проти грипу чи інших інфекцій (через 3 тижні).

#### **Лікувальні заходи**

- етіотропна протихламідійна терапія (тетрацикліни, макроліди, фторхінолони) протягом 14-21 дня;
- специфічні протихламідійні імуноглобуліни при нормальному або незначно підвищеному (до 2 разів) рівні специфічних IgG;
- імунотропна терапія: інтерферони ((NK-клітин, нормальний або (рівень

інтерферонів) індуктори інтерферону (нормальні чи (NK-клітини), тимоміметики ((лімфоцитів, (CD3+-, (CD4+-, (CD8+-лімфоцитів) стимулятори NK-клітин, фагоцитозу ((функціональної активності NK-клітин, ( фагоцитарного числа, (спонтанного і/або стимульованого НСТ-тесту);

- про- та еубіотики;
- лікування хвороби Рейтера, бронхіальної астми на тлі хламідійної інфекції, раннього атеросклерозу на тлі хламідійної інфекції, хламідійного менінгіту, енцефаліту згідно відповідних протоколів;
- лікування вірусних та протозойних інфекцій згідно відповідних протоколів;
- протигрибкова терапія (за показами);
- місцева терапія (за показами).

Тривалість імунотропної терапії – 1-12 місяців у залежності від ступеня ІД та індивідуальної чутливості до неї хворого ( щомісячний контроль змінених імунологічних показників до їх стійкої нормалізації). Середня тривалість стаціонарного лікування 21 день – верифікація діагнозу, підбір лікування, стабілізація стану хворого. Код МКХ 10: D84.8 – інші уточнені імунodefіцитні порушення (інші імунodefіцитні синдроми).

**Інші уточнені імунodefіцитні порушення** - інші імунodefіцитні синдроми (ПС) – це синдроми, не асоційовані з ВІЛ і первинними (природженими) імунodefіцитами, які характеризуються стійкими клінічними ознаками, вираженими стійкими змінами кількісних і функціональних показників імунної системи і можуть мати набутий характер і сформуватися на тлі раніше нормальної імунної відповіді. П С зумовлений тривалим застосуванням цитостатиків, протизапальних моноклональних антитіл, імуносупресивних цитокінів, впливом променевої терапії, тяжких та тривалих стресів, активною реплікацією лімфотропних вірусів тощо.

#### **Критерії діагностики**

##### **КЛІНІЧНІ**

- затяжний гострий, підгострий, часто рецидивуючий, млявий хронічний(без стійкої ремісії) та атиповий характер перебігу інфекційних та соматичних хвороб;
- неефективність етіотропного лікування інфекційних хвороб та патогенетичного лікування соматичних хвороб;
- активація млявих (латентних) інфекцій з формуванням системних клінічних проявів з переважним ураженням нервової системи;
- системні мікози;
- тривалий субфебрилітет/гіпертермія (більше одного місяця);
- регіонарна лімфаденопатія(більше двох місяців);
- хронічний лімфаденіт;
- синдром хронічної втоми, артралгічний синдром, міалгічний синдром;
- піодермія, фурункульози, абсцеси, флегмони;
- інтерстеціальні пневмонії, отити( двічі протягом року);
- розвиток остеомієліту, менінгіту, сепсису;
- тривала регенерація ран(більше одного місяця);
- розвиток імунозалежних комбінованих ускладнень автоімунних (системні васкуліти тощо), алергічних (багатоформна еритема тощо), імунопроліферативних (системна лімфаденопатія тощо);
- незвичайні реакції на живі, ослаблені вакцини , загострення інфекційних хвороб та формування алергічних, автоімунних ускладнень після щеплення;
- виключення інших можливих причин імунodefіциту (первинних імунodefіцитів, генетичних хвороб, ВІЛ інфекції тощо).

##### **ЛАБОРАТОРНІ**

- лімфоцитоз/лімфопенія, моноцитоз в загальному аналізі крові;
- зниження числа та порушення функціональної активності Т- і В-лімфоцитів, NK-клітин;
- зниження кількості та порушення функціональної активності клітин

нейтрофільно-моноцитарної ланки;

- негативна туберкулінова проба;
- нормальні або незначно підвищені (менше, ніж в 4 рази) рівні специфічних антитіл після вакцинації проти грипу та інших інфекції (через 3 тижні).

#### **Лікувальні заходи**

- обмеження або виключення впливу на хворого імуносупресивних факторів;
- етіотропне лікування інфекційного синдрому з використанням протівірусних, антибактеріальних, протигрибкових, антипаразитарних препаратів - це базові терапевтичні заходи лікування ІС протягом стаціонарних та амбулаторних етапів;
- протівірусні препарати та імуноглобулінотерапія при активації лімфотропних вірусних інфекцій
- при відсутності клініко-лабораторного ефекту в схему лікування ІС необхідно додати імунотропні препарати на основі заключення лікаря- імунолога (клінічні та лабораторні критерії);
- патогенетичне імунотропне лікування

Код МКХ 10: D82.4

**Синдром гіперімуноглобулінемії Е** – природжений імунодефіцит, що характеризується повторними глибокими гнійними інфекціями з “холодним” абсцесами, атиповим перебігом atopічного дерматиту та стійким підвищенням концентрації загального сироваткового IgE > 1000 МО/мл.

#### **Критерії діагностики**

##### **КЛІНІЧНІ**

- рецидивуючі бактеріальні, рідше грибові інфекції (повторні “холодні” абсцеси шкіри і підшкірно-жирової клітковини, лімфовузлів, абсцеси печінки) гнійні отити, пневмонії, які в 50% - деструктивні з утворенням пневмоцеле;
- екзема, atopічний дерматит з атиповим перебігом;
- диспластичні риси обличчя (широке перенісся, широко посаджені очі, груба шкіра обличчя);
- ураження кісткової тканини (аномалії прорізування зубів, патологічні переломи трубчатих кісток, сколіоз, гіпермобільність суглобів).

##### **ЛАБОРАТОРНІ**

- високий рівень IgE (більше 1000 МО/мл);
- еозинофілія (більше 0,6 Г/л);
- зниження числа CD8+-лімфоцитів (у частини хворих);
- зниження продукції антитіл на вакцинальні антигени: дифтерійний, правцевий, антигени Haemophilus influenzae b, Streptococcus pneumoniae (менше, ніж в 4 рази).

#### **Лікувальні заходи**

- постійна (пожиттєва) антибактеріальна терапія за індивідуально підібраними схемами в залежності від вираженості інфекційних проявів: сульфаніламідів або цефалоспоринових, напівсинтетичних пеніцилінів, макролідів у вікових дозах із врахуванням чутливості виділених у хворого збудників;
- при виникненні інфекційних ускладнень – парентеральне застосування антибіотиків широкого спектру дії та протигрибкових препаратів, іноді – комбінація 2-3 препаратів у максимальних дозах, тривалим курсом (в 2-3 рази довше, ніж у імунокомпетентних хворих);
- лікування хірургічних ускладнень згідно відповідних протоколів;
- лікування atopічного дерматиту – згідно відповідних протоколів;
- симптоматичне лікування (гепатопротектори, еубіотики тощо).

Код МКХ-10: R 59.9

**Неуточнене збільшення лімфатичних вузлів лімфаденопатія есенціальна** (далі-ЛЕ) - патологічний синдром, основними проявами якого є збільшення лімфатичних вузлів (локальне чи генералізоване) не відомого генезу протягом 2 місяців і більше.

Лімфаденопатія есенціальна **не уточнена** (ЛЕН) –10-15%

Лімфаденопатія вторинна уточнена(ЛВУ) – 85-90%.

#### **Критерії діагностики**

- анамнестичні дані: інфекційний анамнез, побутовий/професійний контакт з комахами/тваринами, вплив шкідливих факторів (іонізуюче випромінювання, УФО, канцерогени, кремній, берилій), вживання медикаментів, проведення вакцинацій;
- прояви лімфаденопатії: локалізація, розміри, консистенція, болючість, рухомість лімфатичних вузлів, стан шкіри над ними;
- суглобовий та міалгічний синдроми;
- тривалий субфебрилітет/гарячка;
- синдром втоми.

Виключення синдрому вторинної лімфаденопатії: інфекційні хвороби (гострий перебіг чи стадія загострення хронічного перебігу, в т.ч. туберкульоз, ВІЛ-інфекція/СНІД) аутоімунні хвороби, гематологічні хвороби, пухлини, саркоїдоз, імунодефіцити, рідкісні хвороби тощо. Код МКХ 10: G 93.3.

**Післявірусний синдром стомлюваності (ПСС)** – підвищена втома, яка формується після перенесеної вірусної інфекції і не зникає після відпочинку і сну, що призводить до значного зниження розумової і фізичної працездатності.

#### **Критерії діагностики**

##### **Головні критерії**

- постійна втома більше місяця після перенесеної вірусної інфекції, що не зникає після відпочинку і настільки виражена, що знижує середню фізичну і розумову активність більше, ніж на 50%;

Необхідно виключити інші захворювання, які можуть спричинити появу подібних симптомів: психічні, онкологічні захворювання, гемобластози, токсикоманію, алкоголізм, наркоманію, туберкульоз, аутоімунні, алергічні, ендокринологічні хвороби, грибові, бактеріальні, протозойні інфекції, зловживання ліками, саркоїдоз тощо.

Диференціювання з есенціальним синдромом втоми (виключення поствірусного генезу).

**Симптоматичні критерії** (ці симптоми з'являються одночасно зі стомлюваністю або після її початку і зберігаються більше місяця після перенесеної вірусної інфекції):

- помірна лихоманка або позноблювання;
- біль та першіння в горлі;
- болючість лімфатичних вузлів;
- мігруючі артралгії, не пов'язані з запаленням суглобів;
- міалгії;
- немотивована загальна м'язова слабкість;
- посилення втоми після навантаження;
- поява генералізованого головного болю;
- фотофобія, тимчасова втрата полей зору, непритомність, надмірна дратівливість, неуважність, труднощі мислення, нездатність зосередитися, депресія;
- порушення сну.

**Критерії фізичного дослідження:** ці критерії лікар повинен встановити щонайменше двічі з інтервалом мінімум протягом 1 місяця:

- невисока лихоманка (37,6-38,60С -орально або 37,8-38,80С- ректально);
- неексудативний фарингіт;
- збільшені або чутливі при пальпації передні, задньошийні чи пахвові лімфовузли.

Діагноз достовірно підтверджений, якщо є два головних, шість симптоматичних критеріїв та два фізичних критерії, або якщо є два головних і вісім симптоматичних критеріїв.

##### **Лікувальні заходи**

- імуноглобулін для доведеного введення 1 раз на місяць протягом 3-х місяців;
- протівірусна терапія препаратами ацикловіру, ганцикловіру, фоскарнету (за показами);

- тест на відновлення нітросинього тетразолію;
- визначення активності комплементу;
- визначення фаноцитарного індексу;

г) пошук антигенів на СНІД.

**8. При яких нижчеперелічених захворюваннях не спостерігається еозинофілія?**

- а) паразитичні захворювання;
- б) алергійні;
- в) неопластичні;
- г) інфекційні процеси і захворювання;
- д) туберкульоз.

**9. При алергійному бронхолегеновому аспергілізі рівень специфічних імуноглобулінів класу Е:**

- а) не змінюється;
- б) різко знижується;
- в) різко зростає.

**Б. Задачі для самоконтролю:**

**Задача 1.**

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 дитсадка, після чого кожні 2 місяці має ГРВІ, а в терміни – бронхіт (з бронхоспазмами).

**Імунограма:** Л 6,4х10<sup>9</sup>/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 мокроти: 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. Необхідно продовжити імунологічне обстеження з обов'язковим визначенням імуноглобулінів, показників фагоцитозу та CD маркерів.

**Задача № 2.**

Хворий Д., 52 років. Отримує хіміотерапевтичне лікування після операції *st pulm.* У ході лікування виявлено: Ер. 2,6 10<sup>12</sup>/л, Нв 111 г/л, КП 0,84; Л. 2,3 х 10<sup>9</sup>/л, Б. 2%, Е. 5%, П. 1%, С. 48%, Лім. 40%, М 4%, ШОЕ 40 мм, Тл. 7%, Вл. 35%, О 58%.

**Запитання:** тактика лікаря.

- а) продовжити хіміотерапію;
- б) припинити хіміотерапію;
- в) продовжити хіміотерапію з паралельним використанням імуностимуляторів?

**Відповідь:** по можливості припинити хіміотерапію. До терапії включити лімфо та лейкопоеза (імунофан, лікопід та інші.)

**Задача № 3.**

Хворий П., 18 років потрапив у наркологічне відділення для лікування наркоманії. На протязі 1 року та 8 місяців робить ін'єкції наркотиків. Під час огляду лікар виявив дефіцит ваги (зріст 174 см, вага 51 кг), збільшення всіх груп лімфатичних вузлів, збільшення печінки та селезінки. Ознаки рецидивуючої герпетичної інфекції. Має хронічну діарею. На протязі останніх 6 місяців тричі хворів на пневмонію, зараз непокоїть сильний кашель. **Дані клінічної імунограми:** Ig G 24 г/л; Ig A 10 г/л; Ер 3,8х10<sup>12</sup>/л, ЛЗ,3х10<sup>9</sup>/л; Б1%; Е 3%; П/я 4%; С/я 51%; Мон 8%; Лім 33%; Тл (CD52) 40%; Тх (CD4) 9%; Тс (CD8) 14%; Тх:Тс – 0,6.

**Запитання:** Яке захворювання має хворий? Тактика лікаря.

1. Уже в наявних аналізах вирахувати абсолютний рівень хелперних клітин.



2. Продовжити обстеження хворого на СНІД.

**Рекомендована 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. Учбовий 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.

<http://www.esmo.org>.

<http://www.fda.gov>.

<http://www.medicaldaily.com/immune-system>

<http://www.who.int/mediacentre>

<http://www.medicalnewstoday.com>

<http://www.sciencedaily.com>

**Методичні вказівки склала**

**ас. Ляховська Н. В.**