

Міністерство охорони здоров'я України
Полтавський державний медичний університет

Затверджено»
на засіданні кафедри
Внутрішньої медицини №3 фтизіатрією
“ ” 20__
р.
Протокол № від
Завідувач кафедри
Доцент _____ к.мед.н. Борзих
О.А.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ТА ПІДГОТОВКИ ДО
ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ

Навчальна дисципліна	Клінічна імунологія та алергологія
Модуль 4	Клінічна імунологія та алергологія
Змістовний модуль	Клінічна імунологія та алергологія
Тема заняття №4	Природжені імунодефіцитні захворювання. Вікова імунологія
Курс	П'ятий
Години	2

Методичні рекомендації до практичного заняття для самостійної роботи студентів під час підготовки до практичного заняття та на занятті підготувала: асистент кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Білько В.В.

Методичні рекомендації перезатверджені на засіданні кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією _____

1. Актуальність теми.

Стійкість до інфекцій обумовлена захисними механізмами організму. Перша лінія захисту представлена механічними бар'єрами шкіри і слизових оболонок. Бар'єрну функцію слизових оболонок доповнює функціонування миготливого епітелію, захисні властивості слизу, лізоциму, лактоферину та інтерферонів. У видаленні мікробів, що проникли через шкіру і слизові оболонки, беруть участь комплемент, нейтрофіли і макрофаги, які є другою лінією захисту організму від чужорідного. Проте, головну роль у стійкості до інфекції беруть участь антитіла, Т- і В-лімфоцити. Тому вроджені дефекти структури і функції лімфоцитів найбільш часто приводять до виникнення первинних імунодефіцитів. Хоча первинні імунодефіцити зустрічаються рідко, виявлення їх повинно проводитися інтенсивно, тому що такі діти можуть бути осередками розповсюдження найрізноманітніших збудників на фоні пригнічення функції імунної системи.

Загальна мета: Вивчити механізми розвитку, клінічні ознаки, особливості імунодіagnostики, підходи до лікування природжених Т- і В-залежних імунодефіцитних захворювань, обумовлених порушенням фагоцитарної ланки імунітету і дефіцитом білків комплементу.

Конкретні цілі:

1. Визначитися у специфіці проявів первинних імунодефіцитів.
2. Скласти програму обстеження хворого.
3. Знайомство з класифікацією первинних імунодефіцитів.
4. Визначити тяжкість клінічних проявів і навчитися диференціювати симптоматику того або іншого первинного імунодефіциту.
5. Встановити діагноз і визначити його ускладнення.
6. Характеристика основних видів первинних імунодефіцитів.
7. Визначити тактику лікування і профілактики захворювання з урахуванням клінічних проявів і особливостей перебігу.

Теоретичні питання до практичного заняття:

1. Первинні імунодефіцити, класифікація, діагностика.

2. Дослідження гуморального імунітету.
3. Дослідження клітинного імунітету.
4. Загальні принципи лікування імунodefіцитів.
5. Клінічні форми первинних імунodefіцитів.
6. Етіологія, патогенез первинних імунodefіцитів.
7. Клінічні прояви, імунологічний статус, лікування вроджених імунodefіцитів.

Орієнтовна основа дії

Первинні імунodefіцити – це порушення в імунній системі, з якими людина народжується. Найчастіше вони виявляються у перші місяці життя, в деяких випадках перші прояви виникають у підлітковому віці, або, ще рідше, у дорослих людей.

Хворі з важкими первинними імунodefіцитами помирають, як правило, у дитячому віці. При помірних і легких клінічних проявах первинних імунodefіцитів хворі можуть досягати дорослого віку. Разом з тим, практично у всіх випадках первинного імунodefіциту прогноз есприятливий.

Таким чином, первинні імунodefіцити – це порушення, пов'язані з генетичними дефектами в розвитку імунної системи, які рано чи пізно призводять до тих або інших клінічних проявів.

Класифікація первинних імунodefіцитів

I. Дефіцит гуморального імунітету:

1. Зчеплена з Х-хромосомою агамма- (гіпогамма-) глобулінемія (синдром Брутона).

2. Загальний варіабельний імунodefіцит (загальна варіабельна гіпогаммагло-булінемія).

3. Транзиторна гіпогаммаглобулінемія у дітей (повільний імунологічний старт).

4. Селективний дефіцит імуноглобулінів (дисгаммаглобулінемія).

II. Дефіцит клітинної ланки імунітету:

1. Синдром Ді Джорджі (гіпо-, аплазія тимусу).

2. Хронічний слизово-шкірний кандидоз.

III. Комбіновані Т- і В-імунодефіцити:

1. Важкий комбінований імунодефіцит:

а) Х-зчеплений;

б) автосомно-рецесивний.

2. Атаксія – телеангіектазія (синдром Луї-Бар).

3. Синдром Віскотта-Олдріча.

4. Імунодефіцит з підвищеним рівнем імуноглобуліну М (зчеплений з Х-хромосою).

5. Імунодефіцит з карликовістю.

IV. Дефіцит системи фагоцитів:

1. Хронічний гранулематоз.

2. Синдром Чедіака-Стейнбрінка-Хігасі.

3. Синдром гіперімуноглобулінемії Е (синдром Джоба).

4. Дефіцит експресії молекул адгезії.

V. Дефіцит системи комплементу.

1. Уроджений ангіоневротичний набряк.

Діагностика первинних імунодефіцитів

Збирають анамнез і проводять фізикальне дослідження. Це дозволяє припустити, яка ланка імунітету переважно уражена, і запланувати лабораторні дослідження. Фізикальне дослідження дуже важливе для оцінки ефективності лікування імунодефіцитів. Первинні імунодефіцити зазвичай уроджені і виявляються на першому році життя.

Дослідження гуморального імунітету

Визначення числа В-лімфоцитів. Визначення В-лімфоцитів за допомогою проточної цитофлюориметрії засноване на виявленні імуноглобулінів, що фіксовані на поверхні клітин, CD19 і CD20. У дітей

старшого віку і дорослих В-лімфоцити складають 10-20% усіх лімфоцитів крові, у дітей молодшого віку їх більше.

Визначення титру антитіл. При підозрі на недостатність гуморального імунітету оцінюють титр антитіл до білкових і полісахаридних антигенів. Зазвичай їх визначають після вакцинації або інфекції. Антитіла до білкових антигенів. У більшості випадків досліджують IgG до дифтерійного і правцевого анатоксинів до і через 2-4 тижні після вакцинації АКДП або АДП. Оскільки майже всі дорослі вакциновані АКДП, рівень антитіл після ревакцинації служить показником вторинної імунної відповіді. Можна визначити також антитіла до антигену PRP після введення вакцини проти *Haemophilus influenzae* типу В. Хоча цим антигеном є полісахарид, у кон'югованій вакцині він діє як білковий антиген. Іноді досліджують антитіла після імунізації інактивованою вакциною проти поліомієліту і рекомбінантною вакциною проти гепатиту В. При підозрі на імунодефіцит живі вірусні вакцини протипоказані. Антитіла до полісахаридних антигенів. Для оцінки гуморальної імунної відповіді на полісахаридні антигени застосовуються пневмококова і менінгококова вакцини, що не містять білкових носіїв. Титр антитіл визначають до і через 3-4 тижні після вакцинації. У деяких дослідницьких лабораторіях з цією метою використовують некон'юговану вакцину проти *Haemophilus influenzae* типу В. Результати оцінюють з урахуванням віку хворого. Так, у дітей, молодших за 2 роки імунна відповідь на полісахаридні антигени слабка, у деяких дітей вона залишається такою аж до 5 років. У зв'язку з цим застосування полісахаридних вакцин у дітей молодшого віку недоцільне і навіть протипоказане, оскільки може призвести до імунологічної толерантності і неефективності ревакцинації у більш старшому віці.

Оцінка первинної і вторинної гуморальної імунної відповіді. Для визначення кліренсу антигена, рівня IgM (при первинній імунній відповіді) і IgG (при вторинній імунній відповіді) як білковий антиген використовують бактеріофаг фіхі 174 – бактерійний вірус, безпечний для людини.

Для оцінки первинної гуморальної імунної відповіді застосовують також гемоціанін черевоногих моллюсків, рекомбінантну вакцину проти гепатиту В, мономірний флагелін, вакцину проти кліщового енцефаліту. Природні антитіла (ізогемаглютиніни, антитіла до стрептолізину О, гетерофільні антитіла, наприклад антитіла до еритроцитів барана) у нормі присутні у сироватці майже всіх людей. Це пояснюється тим, що антигени, проти яких

направлені ці антитіла, дуже поширені і містяться у харчових продуктах, вдихуваних частинках, мікрофлорі дихальних шляхів.

Визначення підкласів IgG. Якщо при рецидивуючих бактеріальних інфекціях дихальних шляхів загальний рівень IgG у нормі або трохи знижений, або виявляється ізольований дефіцит IgA, показане визначення підкласів IgG. При цьому можна виявити дефіцит IgG2 (IgG2 складає близько 20% IgG), який може бути ізольованим або поєднуватися з дефіцитом IgA або IgG4. Слід пам'ятати, що функціональна оцінка гуморальної імунної відповіді – більш інформативний метод дослідження, ніж кількісне визначення підкласів IgG. Так, при нормальному рівні IgG2 часто буває знижений рівень антитіл до полісахаридних антигенів *Streptococcus pneumoniae*. Разом з цим, можливий природжений дефіцит IgG2, обумовлений порушенням синтезу важких ланцюгів, у відсутність яких-небудь клінічних проявів імунodefіциту.

Визначення IgA. Ізольований дефіцит секреторного IgA при нормальному рівні IgA у сироватці зустрічається рідко. Як правило, спостерігається одночасний дефіцит секреторного і сироваткового IgA. Ізольований дефіцит IgA клінічно не виявляється або супроводжується легкими інфекціями верхніх дихальних шляхів. Це обумовлено тим, що при дефіциті IgA компенсаторно підвищується рівень IgG у сироватці та IgM у секреті слизових оболонок. Рівень IgA вимірюють у слюзі, слині та інших біологічних рідинах. Існує два підкласи IgA – IgA1 і IgA2. У крові та секреті дихальних шляхів переважає IgA1, у секретах ШКТ – IgA2.

Синтез імуноглобулінів *in vitro*. Це дослідження дозволяє оцінити вироблення IgM, IgG і IgA стимулюючими В-лімфоцитами. Змішуючи оброблені різними стимуляторами Т- і В-лімфоцити здорових і хворих, можна оцінити функцію Т-хелперів і В-лімфоцитів. У більшості випадків дефіцит антитіл обумовлений порушенням диференціювання В-лімфоцитів у плазматичні клітини.

Біопсію лімфовузлів при підозрі на первинний імунodefіцит, як правило, не проводять. Вона показана лише в тих випадках, коли діагноз неясний і у хворого збільшені лімфовузли, що вимагає виключення гемобластозу.

Дослідження клітинного імунітету

Дослідження поверхневих антигенів Т-лімфоцитів. Визначення поверхневих антигенів Т-лімфоцитів за допомогою проточної цитофлюориметрії дозволяє вивчити їх дозрівання, диференціювання і активацію.

Стимуляція Т-лімфоцитів *in vitro*. Порушення дозрівання і диференціювання Т-лімфоцитів при імунodefіцитах з недостатністю клітинного імунітету відбуваються на різних рівнях. Так, при важкому комбінованому імунodefіциті порушується дозрівання Т-лімфоцитів у тимусі, що виявляється відсутністю на поверхні Т-лімфоцитів антигена CD2. При цьому захворюванні також можливі відсутність CD3, CD4 і нездатність Т-лімфоцитів синтезувати цитокіни. При синдромі голих лімфоцитів на мембрані активованих Т-лімфоцитів відсутні антигени МНС класу II. При синдромі Віскотта-Олдріча понижена експресія антигена CD43, що бере участь в активації Т-лімфоцитів. Важкі імунodefіцити з недостатністю клітинного імунітету супроводжуються вираженим порушенням функції Т-лімфоцитів, хоча абсолютне і відносне число цих клітин може бути нормальним.

Реакція бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ). Під дією мітогенів, антигенів і алогенних клітин В-лімфоцити, які покояться, активуються, перетворюються на бластні клітини і починають ділитися. Спонтанна проліферація лімфоцитів (бласттрансформація) буває підвищена у хворих, що перенесли багатократні переливання крові, хворих алергічними і автоімунними захворюваннями, при бактеріальних і вірусних інфекціях, а також у новонароджених.

Змішану культуру лімфоцитів застосовують для оцінки здатності Т-лімфоцитів розпізнавати антигени HLA алогенних В-лімфоцитів і моноцитів. Стимулюючі клітини (алогенні В-лімфоцити) інактивують опромінюванням або мітоміцином. Реакція лімфоцитів хворого оцінюється за включенням у ДНК міченого тимідину.

Біохімічні дослідження. При підозрі на комбіновану недостатність гуморального і клітинного імунітету визначають активність аденозиндезамінази і пуріннуклеозидфосфорілази (беруть участь у метаболізмі нуклеозидів). При атаксії-телеангіоектазії майже завжди

підвищений рівень альфа-фетопротейну в сироватці, що дозволяє диференціювати це захворювання з іншими нервовими хворобами. До рідкісних метаболічних порушень, що супроводжуються недостатністю клітинного імунітету, відносяться оротова ацидурія і біотин-залежна недостатність карбоксилази (виявляється алопецією і неврологічними порушеннями). При недостатності транскобаламіну II (бере участь у транспорті вітаміну B12) уражаються тканини, що швидко оновлюються, тому для цього захворювання характерні недостатність гуморального імунітету, порушення кровотворення (анемія, тромбоцитопенія), пронос і відставання у розвитку.

Генетичні дослідження. У хворих з важкою недостатністю клітинного імунітету можливий химеризм (існування клітин різних генотипів в одному організмі). Він виникає при попаданні материнських клітин крові у кров плоду, переливанні компонентів крові і трансплантації кісткового мозку. Якщо у крові хворого містяться клітини людини протилежної статі, химеризм легко виявити, виявивши клітини з жіночим і чоловічим каріотипами. У решті випадків проводять типування клітин крові хворого за HLA. Це дослідження також дозволяє виявити відсутність антигенів HLA класу II на активованих Т-лімфоцитах при синдромі голих лімфоцитів.

Біопсія тимусу проводиться у ряді випадків для підтвердження діагнозу важкого комбінованого імунодефіциту. При недостатності клітинного імунітету в тимусі визначаються скупчення ретикулоепітеліальних клітин, відсутність тілець Гассала і чіткої межі між кірковою і мозковою речовиною, різке зниження числа тимоцитів.

Біопсія лімфовузлів. При недостатності клітинного імунітету у біоптаті лімфовузла виявляється спустошення паракортикальної зони. Через ризик попадання інфекції через рану і ускладнень анестезії біопсію лімфовузлів проводять тільки у тому випадку, коли інші лабораторні дослідження не дозволяють підтвердити діагноз.

Дослідження фагоцитозу показане при хронічних і рецидивуючих бактеріальних інфекціях, якщо дослідження гуморального і клітинного імунітету не виявило відхилень від норми. Недостатність фагоцитів може бути обумовлена порушенням міграції, хемотаксису, адгезії фагоцитів, а також порушенням власне фагоцитозу. Крім того, недостатність фагоцитів може бути обумовлена дефіцитом опсонінів (антитіл і комплементу) і порушенням метаболізму фагоцитів.

Загальні принципи лікування імунодефіцитів

Хворі з імунодефіцитами вимагають особливої уваги і потребують не тільки постійної медичної допомоги, але і психологічної і соціальної підтримки. Дієта. За відсутності синдрому порушеного всмоктування дієта не потрібна. За наявності шлунково-кишкових порушень необхідна консультація дієтолога. Дієта повинна задовольняти потребу в білках, вітамінах і мікроелементах і бути досить калорійною для забезпечення нормального зростання і розвитку. Недостатнє харчування при імунодефіциті може призвести до ще більшого пригнічення імунітету. Профілактика інфекцій показана всім хворим з імунодефіцитами, особливо при важкому комбінованому імунодефіциті. Повна ізоляція грудних дітей з важким комбінованим імунодефіцитом і утримання їх в стерильних боксах дозволяє усунути контакт з мікробами. Неповна ізоляція менш ефективна, оскільки важкі інфекції при імунодефіцитах викликають навіть непатогенні для здорових людей мікроорганізми. Для зниження ризику інфікування у домашніх умовах необхідно, щоб хворий спав в окремому ліжку, мав власну кімнату, уникав контакту з інфекційними хворими, особливо якщо інфекція викликана вірусами простого герпесу або varicella-zoster. Замісна терапія імуноглобулінами дозволяє вести нормальне життя багатьом хворим з недостатністю гуморального імунітету. Батькам хворої дитини пояснюють, що вона не потребує надмірної опіки, не повинна уникати прогулянок на свіжому повітрі, може грати з іншими дітьми і відвідувати дитячі дошкільні установи і школу.

Клінічні форми первинних імунодефіцитів

Спадкова гіпогаммаглобулінемія (СГГГ) Хвороба Брутона (шифр МКХ-10 D80.0)

Специфічний дефект. Відсутність В-клітин, низькі рівні всіх Ig. Дефект цитоплазматичної тірозинкінази (родина Src) – трансдуктора сигналу до ядра В-клітини для його активації і перетворення у плазматичну клітину. Локалізація дефекту в хромосомі Xq 21.3 – 22(b+k). Х-зчеплена форма.

Клінічні особливості. Характеризується рецидивуючими гнійними інфекційними захворюваннями легень (пневмонія, хронічний бронхіт), приносних пазух (синусити), середнього вуха (отити), центральної нервової системи (менінгіти), кишечника (ентерити, коліт), очей (кон'юнктивіти),

шкіри (піодермія), лімфовузлів (лімфаденіти), які викликані Streptococcus, Haemophilus, Staphylococcus, Pseudomonas та ін. Стійкість до вірусних інфекцій у цілому збережена, хоча зустрічаються випадки важких ентеровірусних полірадикулоневритів і поствакцинального поліомієліту. Для хворих з СГГГ є типовими гіпоплазія піднебінних мигдаликів і периферичних лімфовузлів, відставання у фізичному розвитку, артрити, агранулоцитоз. Захворювання, як правило, розпочинається на 5-9-му місяці життя, коли материнський IgG припиняє захищати організм дитини. Захворювання зустрічається рідко (1:50 000), має рецесивний тип успадкування, зчеплений з Х-хромосою.

Хворіють тільки хлопчики; при зборі сімейного анамнезу дуже важливо уточнити, чи не було подібних захворювань у представників чоловічої лінії. Перебіг захворювання важкий, з частими рецидивами.

Важливий діагностичний симптом – лімфатичні вузли, селезінка, печінка не реагують збільшенням на запальний процес. Можливий розвиток артрити млявого перебігу, 210 алергічних реакцій на антибіотики, поволі прогресуючих неврологічних захворювань, злоякісної лімфоми. При імунологічному дослідженні (мінімум двократному) виявляють: дуже низькі рівні всіх класів Ig (G, M, A, D і E), сироваткова концентрація IgG < 200 мг/дл, IgA, IgM < 20 мг/дл; відсутність циркулюючих В-лімфоцитів.

Загальна варіабельна імунна недостатність (ЗВІН, загальна варіабельна гіпогаммаглобулінемія) (шифр МКХ-10 D83.0)

ЗВІН – первинний імунodefіцитний стан, що виявляється в осіб будь-якої статі повторними бактерійними інфекціями, лабораторна діагностика якого ґрунтується на виявленні (мінімум двократному) сумарної сироваткової концентрації IgG, IgA, IgM < 300 мг/дл. Захворювання може виникати в будь-якому віці, хоча у дітей найчастіше маніфестує у ранньому віці.

По суті, ЗВІН є варіант спадкової гіпогаммаглобулінемії (D80.0) і вимагає такого ж комплексу лікувально-діагностичних заходів, як СГГГ. Специфічний дефект. Зниження рівня IgM, IgA, IgG. Кількість В-лімфоцитів у нормі або дещо знижена. Дефіцит антитілоутворення. Часто виявляються дефекти функції Т-лімфоцитів. Локалізація дефекту в хромосомі 6p21.3.

Клінічні особливості. За клінічною картиною дуже нагадує гіпогаммаглобулінемію Брутона (рецидивуюча піогенна інфекція легень),

проте основна відмінність полягає у тому, що захворювання розпочинається не у дитячому віці, а, як правило, на 15-35-му році життя. Спостерігаються хвороби шлунка і кишок. Стійкість до вірусних інфекцій у цілому збережена, хоча зустрічаються випадки важких ентеровірусних полірадикулоневритів і поствакцинального поліомієліту. Для хворих із ЗВІН типові артрити, агранулоцитоз.

Хворіють представники обох статей.

При імуно-лабораторному обстеженні виявляють: 1) нормальний або дещо знижений вміст циркулюючих В-лімфоцитів; 2) зниження синтезу і/або секреції імуноглобулінів, що виявляється зниженням рівня сироваткових Ig; 3) Т-клітинна ланка, як правило, збережена, проте в деяких випадках спостерігається зниження рівня Т-хелперів і підвищення рівня Т-супресорів. У 25-30% випадків відмічаються такі додаткові симптоми: 1) мальабсорбція з частим порушенням всмоктування цианкобаламіну (вітаміну В12); 2) наявність лямбліозу; 3) непереносимість лактози; 4) аномалії ворсинок тонкої кишки. У хворих із загальною варіабельною гіпоімуноглобулінемією часто розвивається автоімунна патологія.

Лікування. Хворі із ЗВІН потребують довічної замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном (ВІГ). При його недоступності у лікуванні може бути використана нативна плазма.

Скороминуща гіпогаммаглобулінемія дітей (СГД) (повільний імунологічний старт) (шифр МКХ-10 D 80.7)

СГД (синоніми: транзиторна дитяча гіпогаммаглобулінемія, транзиторна гіпогаммаглобулінемія раннього віку) – імунодефіцитний стан, діагноз якого виставляється дітям у віці від 1 року до 5 років при зниженні сироваткової 213 концентрації одного або декількох ізотипів імуноглобулінів $IgG < 40$ мг/дл при виключенні інших імунодефіцитних станів. Специфічний дефект: низькі рівні Ig.

СГД є доброякісним імунодефіцитним станом і по суті є затяжним (пролонгованим) варіантом фізіологічного стану гіпогаммаглобулінемії, яка властива дітям у віці 3-6 міс., коли запаси отриманих внутрішньоутробних материнських IgG виснажуються, а власний синтез ще недостатній. Такий «природний імунодефіцитний стан» зустрічається у 5-8% грудних дітей і

звичайно проходить до 1,5-4 років. Характерна наявність незмінених лімфатичних вузлів і мигдаликів. СГД може виявлятися у практично здорових дітей як випадкова знахідка. Проте у дітей із СГД може виявлятися підвищена частота респіраторних інфекцій, інфекцій ЛОР-органів, шкіри, слизових оболонок, сечостатевої і кишкових інфекцій.

Клінічні особливості. Рецидивуючі гнійні захворювання, у сім'ях – часто імунodefіцит. Початок захворювання з 3-5 міс. до 2-4 років. Захворювання характеризується тим, що здорова (частіше всього 5-6-місячна) дитина раптово, без видимих причин починає хворіти на рецидивуючі піогенні інфекції нирок, дихальних шляхів.

Лікування. СГД закінчується одужанням і не вимагає патогенетичної імунотерапії. Лікування зводиться до усунення зрідка виникаючих клінічних проявів захворювання, головним чином, інфекцій. У деяких випадках показана симптоматична замісна терапія ВІГ.

Дефіцит клітинної (Т-ланки) імунітету Синдром Ді Джорджі (гіпо-, аплазія тимуса) (шифр МКХ-10 D 82.1)

Синдром Ді Джорджі (СДД) – ізольований Т-клітинний імунodefіцит. Характеризується тріадою клінічних проявів: гіпоплазія тимусу і/або параситоподібних залоз і вродженою вадою серця. Складає 5-10% загальної кількості первинних імунodefіцитів.

Специфічний дефект. Дісембріогенез: вада розвитку третьої-четвертої глоткових кишень, що виникає між шостим і десятим тижнями гестації, яка призводить до порушення розвитку тимусу, щитоподібної і параситоподібних залоз, до вади розвитку лицьових структур, вроджених вад серця з ураженням дуги аорти. Локалізація дефекту в хромосомі 22q11.

Клінічні особливості. У більшості хворих відмічаються диспластичні риси обличчя. Найбільш характерні диспластичні вушні раковини, гіпертелорізм, широке перенісся, «риб'ячий рот», антимонголоїдний розріз очей. У частини дітей спостерігаються і грубіші аномалії, такі як мікрогнатія і незарощення твердого і м'якого піднебіння. Гіпокальціємія різного ступеня тяжкості і відсутність тіні виличкової залози при рентгенографії грудної клітки відносяться до частих проявів. Гіпаратіреозидизм виявляється гіпокальціємічними судомами, які виникають з перших днів життя. У всіх хворих відмічається затримка розумового розвитку. Вроджені вади серця і

магістральних судин також відносяться до найбільш характерних і важких ознак захворювання. Т-клітинний імунодефіцит призводить до рецидивуючих вірусних, паразитарних, бактеріальних інфекцій і мікозів.

Проте рівень сироваткових імуноглобулінів у таких хворих не порушений. У дітей можуть виникати незвичайні, аж до смертельного виходу, реакції при вакцинації живими, атенуйованими вакцинами вірусу кору, поліомієліту, при вакцинації БЦЖ.

Імунологічні дослідження: 1) лімфоцитопенія; 2) зниження кількості і проліферативної активності Т-лімфоцитів; 3) дисоціація між зниженими рівнями Т- і NK-клітин і підвищеним вмістом В-лімфоцитів; 4) нормальні або підвищені рівні антитіл; 5) зниження шкірних реакцій гіперчутливості сповільненого типу. Здатність продукувати антитіла на визначені антигени знижена через відсутність Т-хелперів.

Лікування. Використовуються пересадка тимусу; введення гормонів тимусу із замісною метою; симптоматична терапія. За наявності тяжких вад, що в основному визначають прогноз для життя, пересадка тимусу вважається недостатньо обґрунтованою. Якщо пацієнт переживає 6-місячний вік, спостерігається поступове спонтанне відновлення Т-клітинного імунітету.

Лімфоцитарна дисгенезія (синдром Незелофа, французький тип) (шифр МКХ-10 D81.4)

Лімфоцитарна дисгенезія (синдром Незелофа) – кількісна і якісна недостатність Т-системи в результаті атрофії тимусу і лімфатичних вузлів. Порушене дозрівання попередників Т-лімфоцитів, що веде до їх функціональної неповноцінності; автосомно-рецесивний тип успадкування.

Характеризується відсутністю клітинних реакцій імунологічного захисту при нормальному вмісті імуноглобулінів у плазмі крові. Виявляється у перші тижні і місяці життя. Рудиментарний тимус; мала кількість тимоцитів; відсутні тільця Хасселла.

Клінічні прояви: спостерігається затримка росту, розвитку дитини, затяжний септичний процес з гнійно-запальними вогнищами у внутрішніх органах і шкірі; рецидивуючі пневмонія, діарея, екзема, лімфаденіти, гіперплазія лімфоїдної тканини. Виражена схильність до інфекційних агентів: бактерій (туберкульоз, лістерії, кишкова паличка, сальмонели), вірусів:

(герпес, Епштейн-Бар, аденовіруси, ентеровіруси), найпростіших (пневмоцисти, токсоплазми, криптоспоридіуми) і грибків (кандида, криптококи, нокардія).

Імунологічне дослідження: у периферичній крові спостерігається лімфоцитопенія, у край низький рівень Т-лімфоцитів; норма В-лімфоцитів; різко пригнічена реакція бласттрансформації лімфоцитів; слабо виражена реакція гіперчутливості сповільненого типу. Вміст імуноглобулінів всіх класів у крові – у межах норми або підвищений. Знижено утворення специфічних імуноглобулінів. Діти частіше гинуть у перші місяці життя від сепсису. Лікування: трансплантація стовбурових клітин.

Тяжкий комбінований імунодефіцит, Х-зчеплений тип
Специфічний дефект.

Порушення диференціювання стовбурової клітини у В- і Т-лімфоцити. Дефект гамма-ланцюга рецептора до ІЛ-2 на Т-лімфоцитах. Гамма-ланцюг – трансдуктор сигналу при зв'язуванні рецептора з ІЛ-2. Автосомно-рецесивний тип. Специфічний дефект. Мутація гена тирозинкінази ZAP-70 – трансдуктора сигналу в Т-лімфоцитах, необхідного для їх проліферації. Характерна відсутність CD8⁺ клітин у периферичній крові. Локалізація дефекту в хромосомі Хq 13-21.1.

Клінічні особливості. Рецидивуючі інфекційні захворювання, схуднення, затримка розвитку. Характерні лімфопенія і гіпоплазія тимусу. Кількість і функція Т-лімфоцитів знижена. Гіпогаммаглобулінемія, зниження рівня В-лімфоцитів. Зніжені шкірні тести і продукція антитіл. Хворі вмирають у перші 1-2 роки життя від вірусної, бактеріальної, протозойної інфекції або мікозу.

Лікування. Трансплантація кісткового мозку, антибіотикотерапія, внутрішньовенна імуноглобулінотерапія, пересадка клітин ембріональної печінки і тимусу.

Синдром Луї-Бар, атаксія – телеангіоектазія, автосомно-
рецесивний тип успадкування Специфічний дефект.

Порушення функції Т- і В-лімфоцитів. Знижений рівень IgA, IgE і IgG. Гіпоплазія тимусу, селезінки, лімфатичних вузлів, мигдаликів. У сироватці виявляють дуже високий рівень α-фетопротейна. Локалізація дефекту в хромосомі Пq 22.3 (atm).

Клінічні особливості. Телеангіектазія шкірних покривів і очей; прогресуюча атаксія мозочка; рецидивуюча інфекція приносних пазух і легень вірусної і бактеріальної природи; бронхоектатична хвороба; підвищений рівень альфа-фетопротеїну. У перспективі – ураження нервової, ендокринної, судинної систем, злоякісні пухлини. Захворювання частіше за все діагностується в 5-7-річному віці однаково часто у хлопчиків і дівчаток. У половини хворих відмічається відставання у розумовому розвитку, адинамія, обмеженість інтересів. Деякі хворі доживають до 20 і навіть 40 років.

Лікування. Симптоматичні засоби. Пересадка кісткового мозку. Гормони тимусу. Внутрішньовенна імуноглобулінотерапія.

Синдром Віскотта-Олдріча (СВО, імунодефіцит, зчеплений з Х-хромосою) (шифр МКХ-10 D 82.0)

СВО – первинний імунодефіцитний стан Х-зчепленого типу, що виявляється тріадою симптомів, які визначаються у хлопчиків з раннього віку: 1) підвищеною сприйнятливістю до інфекційних захворювань (часті ОРЗ, бронхолегеневі інфекції, інфекції ЛОР-органів, шкіри, слизових оболонок, сечовивідних шляхів і ШКТ); 2) геморагічним синдромом, обумовленим тромбоцитопенією; 3) атопічним дерматитом і екземою.

Специфічний дефект. Порушена активація CD4+ і CD8+ клітин. Порушення продукції IgM до капсульованих бактерій (пневмококи). Рівень IgG у нормі. Рівень IgA і IgE підвищений. Ізогемаглютиніни знижені або відсутні. Кількість В-лімфоцитів, як правило, у нормі. Локалізація дефекту в хромосомі Хр11.23-11.3 Х-хромосоми.

Клінічні особливості. Перші прояви можливі з 2-5-місячного віку, спостерігається тріада – екзема, тромбоцитопенія, часті піогенні інфекційні захворювання. Згодом розвиваються автоімунні захворювання, злоякісні новоутворення, геморагічний синдром (мелена, пурпура, носові кровотечі). З віком можлива стабілізація стану.

Імунологічні дослідження: зниження рівня гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, підвищення рівня еозинофілів; зміни рівнів сироваткових імуноглобулінів (низький IgM, нормальний IgG, високий IgA, дуже високий IgE). Т-клітинні показники при СВО варіабельні, їх інтерпретація може бути утруднена.

Лікування. Пересадка кісткового мозку. У хворих, схильних до кровотеч, з метою зниження геморагічних проявів рекомендується проведення спленектомії. Симптоматична терапія, коректори Т- і В-ланки імунітету.

Завдання для перевірки початкового рівня знань

1. Вкажіть основні типи недостатності уродженого імунітету:

- A. Дефекти фагоцитуючих клітин.
- B. Недостатність системи комплементу.
- C. Т-клітинний дефіцит.
- D. В-клітинний дефіцит.
- E. Недостатність стовбурових клітин.

F. Жоден з перерахованих типів імунодефіцитів не може бути уродженим.

2. Які захворювання можуть бути обумовлені зниженням ефективності фагоцитозу?

- A. Хвороба Чедіака-Хігасі.
- B. Гнійникові інфекції.
- C. Системні кандидози.
- D. Жодне з перерахованих захворювань.

3. Недостатність системи комплементу клінічно може проявлятися:

- A. Автоімуними реакціями.
- B. Алергічними захворюваннями або станами.
- C. Інфекційними захворюваннями.
- D. Жодним з вказаних клінічних проявів.

4. Визначте найбільш частий дефект синтезу компонентів комплементу, який обумовлює розвиток ангіоневротичного набряку:

- A. Компоненти C1, C2, C4.

В. Компонент С3 і фактор В.

С. Фактор І.

Д. Інгібітор С1.

5. До яких повторних інфекцій найбільш схильні хлопчики з уродженою агаммаглобулінемією Брутона?

А. Обумовлених золотистим стафілококом.

В. Обумовлених піогенним стрептококом.

С. Обумовлених пневмококом.

Д. Обумовлених менінгіальною нейсерією.

Е. Жоден із перерахованих збудників не викликає інфекції у хлопчиків з уродженою агаммаглобулінемією Брутона.

6. Вірусні інфекції (кір, віспа) у хворих с агаммаглобулінемією Брутона, як правило, проходять:

А. З важкими ускладненнями.

В. Без особливостей.

7. При транзиторній гіпогаммаглобулінемії дитячого віку відмічається низький рівень:

А. Імуноглобулінів класу А.

В. Імуноглобулінів класу Е.

С. Імуноглобулінів класу М.

Д. Імуноглобулінів класу G.

8. Якими клінічними ознаками частіше всього проявляється транзиторна гіпогаммаглобулінемія дитячого віку?

А. Повторюваними інфекціями дихальних шляхів.

В. Важким перебігом дитячих інфекційних захворювань.

С. Автоімунними захворюваннями і станами.

9. При досягненні якого віку при транзиторній гіпогаммаглобулінемії дитячого віку рівень імуноглобулінів класу G досягає рівня, характерного для дорослих людей?

A. 1-2-х років.

B. 4-х років.

C. 7-ми років.

D. 11-ти років.

E. 14-ти років.

F. 18-ти років.

10. Які зміни імунної системи відзначаються при недорозвиненні тимусу?

A. Значно зменшений вміст клітин у тимус-залежних зонах лімфоїдної тканини.

B. Лімфоїдні фолікули недорозвинені.

C. Зниження ефективності реакцій клітинного імунітету.

D. Ослаблений синтез антитіл.

E. Тільки деякі зміни.

Вірні відповіді на питання: 1 – ABCDE; 2 – ABC; 3 – ABC; 4 – D; 5 – ABCD; 6 – B; 7 – ACD; 8 – A; 9 – B; 10 – ABCD.

Джерела учбової інформації:

1. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / [Г.М. Дранік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.]; за ред. проф. Г.М. Драніка. – К.: Здоров'я, 2006. – 888 с.

2. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця: Нова книга, 2006, 504 с.

3. Андрєйчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Андрєйчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 372 с.

4. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / под ред. А.В. Караулова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 651 с.

5. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Никулин Б.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 376 с.

6. Бурместер Г.Р. Наглядная иммунология, пер с англ. / Бурместер Г.Р. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 329 с.