СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ У ДІТЕЙ

Навчальний посібник
для здобувачів вищої освіти, інтернів, аспірантів, науковців, лікарів-педіатрів та імунологів, сімейних лікарів

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Харківський національний медичний університет
Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ У ДІТЕЙ

Навчальний посібник
для здобувачів вищої освіти, інтернів, аспірантів, науковців, лікарів-педіатрів та імунологів, сімейних лікарів

Харків
ХНМУ
2026

УДК 616-053.2-056.7:612.017(075.8)
С91

Затверджено Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 6 від 29.06.2026.

А в т о р с ь к и й к о л е к т и в

Т. В. Фролова, Т. І. Лядова, О. В. Волобуєва, О. М. Савво,
Ю. В. Карпушенко, І. Р. Сіняєва

Р е ц е н з е н т и

Т. О. Крючко – д-р мед. наук, проф. (Полтав. держ. мед. ун-т).
Н. І. Балацька – проф. (Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця).

С91 Сучасні аспекти первинних імунодефіцитів у дітей : навч. посіб. для здобувачів вищої освіти, інтернів, аспірантів, науковців, лікарів-педіатрів та імунологів, сімейних лікарів / Т. В. Фролова, Т. І. Лядова, О. В. Волобуєва та ін. Харків : ХНМУ, 2026. 128 с.

Посібник є комплексним навчальним виданням, присвяченим сучасним аспектам первинних імунодефіцитів у дітей, охоплюючи як теоретичні, так і практичні аспекти. Розглянуто класифікацію, номенклатуру та етіопатогенез первинних імунодефіцитів, детально викладено особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування, сучасний календар вакцинації і особливості проведення вакцинопрофілактики у дітей, представлено правила оформлення медичної документації для хворих дитячого віку. Як приклади наведено опис клінічних випадків окремих імунодефіцитів у дитячому віці. Викладено тести для самоконтролю вихідного та кінцевого рівнів знань. Посібник містить актуальну версію протоколів діагностики та лікування дітей за профілем «Дитяча імунологія», сучасний календар вакцинації.

Навчальний посібник рекомендовано для здобувачів вищої медичної освіти, інтернів, аспірантів, науковців, сімейних лікарів, лікарів-педіатрів та імунологів.

УДК 616-053.2-056.7:612.017(075.8)

© Харківський національний медичний університет, 2026
© Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, 2026
© Фролова Т. В., Лядова Т. І., Волобуєва О. В. та ін., 2026

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень 4
Передмова 5
Тестові завдання для оцінки вихідного рівня знань 7
Основи імунології 13
Етіологія, тригери, клінічні особливості первинних імунодефіцитів 26
Класифікація первинних імунодефіцитів 28
Сучасні методи молекулярно-генетичного аналізу в діагностиці ПІД 29
Характеристика захворювань з дефіцитом гуморальної ланки імунітету . 30
Характеристика захворювань з дефіцитом клітинної ланки імунітету 42
Характеристика комбінованих Т- і В-імунодефіцитів 45
Характеристика захворювань з дефіцитом системи фагоцитів 54
Характеристика захворювань з дефіцитом системи комплементу 60
Клінічні та клініко-лабораторні критерії підозри на наявність первинного імунодефіциту 66
Показники скринінгових імунологічних тестів, які вказують на первинний імунодефіцит 68
Критерії наявності первинного імунодефіциту Європейського товариства первинних імунодефіцитів (ESID) 68
Перелік клінічних ознак, підозри первинного імунодефіциту для лікарів різних спеціальностей (не імунологів) 69
Основні принципи проведення замісної терапії імуноглобулінами 84
Вакцинація дітей з імунодефіцитними станами 86
Схема історії хвороби дитини з імунодефіцитом 87
Приклади діагностики деяких імунодефіцитів у дітей 94
Тестові завдання для самоконтролю 100
Клінічні завдання 109
Графічні завдання 112
Додаток 1. Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я» 115
Додаток 2. Наказ № 396 Міністерства охорони здоров'я України «Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні» 116
Додаток 3. Пам'ятка для батьків пацієнтів із підозрою або встановленим діагнозом «Селективний дефіцит субкласу IgG / Дефіцит специфічних антитіл» 126
Список використаної літератури 127

Перелік умовних скорочень

ВВІГ – внутрішньовенне введення IgG
ГК – глюкокортикоїди
ЕхоКГ – ехокардіографія
ЗВІД – загальний варіабельний імунодефіцит
МАК – мембраноатакувальний комплекс
ОПВ – оральна поліомієлітна вакцина
ПІД – первинний імунодефіцит
САН – спадковий ангіоневротичний набряк
СДIgA – селективний дефіцит IgA
СДIgM – селективний дефіцит імуноглобуліну М
СЧВ – системний червоний вовчак
СЧХ – синдром Чедіака – Хігасі
ТГГ – транзиторна гіпогаммаглобулінемія
ТГСК – трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
ТКІД – тяжкий комбінований імунодефіцит
ТКМ – трансплантація кісткового мозку
ХГ – хронічний гранулематоз
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
AdjBW – скоригована маса тіла (кг)
IBW – ідеальна маса тіла (Ideal Body Weight, кг)
APDS1 – синдром активації фосфоінозитид-3-кінази дельта
CD_{25} – Т-лімфоцити активні
CD_3 – кластер Т-лімфоцитів (Cluster of Differentiation 3)
CD_8 – кластер Т-лімфоцитів (Cluster of Differentiation 8)
ESID – Європейське товариство первинних імунодефіцитів
FISH – флуоресцентна гібридизація in situ
IgA – імуноглобулін А
IgE – імуноглобулін Е
IgG – імуноглобулін G
IgM – імуноглобулін М
NK-клітини – natural killers – природні кілери
PI3K-δ – фосфоінозитид-3-кіназа дельта
SAD – Specific antibody deficiency (дефіцит специфічних антитіл)
SD – Sigmal deviation (сигмальне відхилення)
WASP – Wiskott-Aldrich Syndrome Protein

ПЕРЕДМОВА

Імунодефіцити – важлива та актуальна патологія, яка часто залишається недіагностованою та може мати фатальні наслідки, особливо в дитячому віці. Це потребує пильності лікарів усіх спеціальностей. Знання «червоних прапорців» дозволить своєчасно запідозрити імунодефіцит та скерувати дитину до фахівця.

Первинний імунодефіцит (ПІД) – це спадкове порушення функціонування імунної системи, що робить організм вразливим до інфекцій, аутоімунних хвороб та розвитку новоутворень.

Це генетична група захворювань, що налічує більш ніж 550 рідкісних генетичних хвороб (555 моногенних та 17 фенокопій з варіантами мутацій у 504 генах), які в літературних джерелах іноді трапляються під назвою «вроджені помилки імунітету» та характеризуються зниженою або відсутньою сприйнятливістю до інфекційних факторів із залучанням всіх ланок імунної системи. За даними Європейського товариства первинних імунодефіцитів (ESID), більш ніж 6 млн людей у всьому світі (в середньому 1:10 000) страждають на ПІД, проте 70–90 % випадків залишаються недіагностованими [1–5].

З огляду на все зазначене вище стає цілком зрозумілим, що знання особливостей діагностики, перебігу та сучасних аспектів лікування ПІД в дитячому віці є важливою складовою у підготовці майбутніх лікарів, а також у практиці сімейних лікарів, лікарів-педіатрів та імунологів.

Встановлено, що основною причиною формування ПІД є генетичні мутації, які не залежать від віку, статі та етнічної групи людини. Існує два основних типи успадкування ПІД: аутосомно-рецесивний та Х-зчеплений рецесивний [6, 7].

Добре відомо, що протягом перших місяців життя дитина з ПІД відносно захищена циркулюючими у крові материнськими антитілами, але починаючи з 3 місяців життя їх кількість починає суттєво знижуватися. Окрім того, дитина з віком все більше контактує з навколишнім середовищем, і відповідно розширюється її контакт із різноманітними інфекційними збудниками. У цей час з'являються клінічні прояви ПІД: рецидивуючі, персистуючі та торпідні інфекційні ураження, що зумовлені умовно-патогенними або опортуністичними мікроорганізмами з різноманітною локалізацією: шкіра, верхні дихальні шляхи, легені, головний та спинний мозок, шлунково-кишковий тракт (ШКТ) і сечовидільна система. Критеріями діагнозу для всіх форм ПІД є гіпоплазія лімфоїдної тканини, зниження вмісту в периферичній крові різних типів лімфоцитів (Т-, В-клітин) та їх субпопуляцій, рівню сироваткових імуноглобулінів, ранній початок та тяжкий характер перебігу інфекційного захворювання [8–10].

Імунодефіцитний стан – це діагноз виключення з варіабельною клінічною симптоматикою, яка часто сприяє тому, що хворі діти потрапляють у непрофільні установи, де нерідко отримують лікування, яке не є до кінця ефективним. Це збільшує ризик інвалідизації дітей цієї групи, а іноді може мати летальні наслідки.

Посібник містить дані щодо основ імунології, теоретичних питань ПІД – класифікації, етіологічних чинників, клінічних проявів, діагностичних маркерів, терапевтичних принципів, а також практичні рекомендації та клінічні приклади обстеження хворих дітей з підозрою на імунодефіцит.

Інформація, представлена у навчальному посібнику, дозволяє звернути увагу на так звані «червоні прапорці», а саме ознаки ПІД, які є підставою для скерування пацієнта до профільного спеціаліста – дитячого імунолога, який на підставі глибокого аналізу анамнестичних, загальноклінічних даних, результатів спеціальних імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень здійснює діагностику і верифікацію нозологічної форми ПІД та визначає подальшу тактику спостереження за дитиною і корекції її стану.

Запропонована схема історії хвороби дитини має певні акценти на дані, які сприятимуть діагностиці імунодефіциту.

Посібник допоможе здобувачам медичної освіти отримати практичні навички щодо глибокого аналізу даних для визначення правильного діагнозу.

Тестові завдання для оцінки вихідного рівня знань

1. Як стрес впливає на імунну систему?

A. Пригнічує.
B. Активує.
C. Не впливає.
D. Впливає тільки у підлітків.
E. Можливе як пригнічення, так і активація.

2. Від яких факторів залежить реакція організму на стрес?

A. Тривалості впливу стресору.
B. Інтенсивності дії стресору.
C. Часу проведення імунологічного обстеження відносно часу впливу стресу.
D. Віку та імунного статусу людини.
E. Усі відповіді вірні.

3. Яке визначення стресу є вірним?

A. Неспецифічна стереотипна реакція на будь-який сильний подразник.
B. Специфічна реакція організму на певні подразники.
C. Неспецифічна реакція, яка виникає у місці дії подразника.
D. Це особливий патологічний стан, що потребує невідкладної допомоги.
E. Це збудження на вплив подразника.

4. Які органи імунної системи зазнають найбільшого впливу під час стресу?

A. Селезінка.
B. Піднебінні мигдалики.
C. Тимус.
D. Кістковий мозок.
E. Периферійні лімфатичні вузли.

5. Як називається імунітет, що формується при введенні в організм анатоксину?

A. Активний антитоксичний.
B. Активний антибактеріальний.
C. Пасивний антитоксичний.
D. Неспецифічний.
E. Специфічний.

6. Як називається імунітет, що формується при введенні в організм антитіл до токсину?

A. Активний антитоксичний.
B. Пасивний антитоксичний.
C. Пасивний антибактеріальний.
D. Неспецифічний.
E. Специфічний.

7. Під природним набутим пасивним імунітетом розуміють:

A. Імунітет, який сформувався при вакцинації.
B. Імунітет, який сформувався на введення анатоксинів.
C. Імунітет, обумовлений трансплацентарною передачею антитіл.
D. Імунітет, обумовлений введенням антитоксичної сироватки.
E. Усі відповіді вірні.

8. До якого виду відноситься імунітет, що формується після перенесеного захворювання?

A. Штучно набутий активний.
B. Природно набутий пасивний.
C. Штучно набутий пасивний.
D. Природньо набутий активний.
E. Специфічно-резистентний.

9. Як називається імунітет, що формується в наслідок вакцинації?

A. Штучно набутий активний.
B. Штучно набутий пасивний.
C. Неспецифічний.
D. Природно набутий активний.
E. Специфічний.

10. Вкажіть найбільш філогенетично ранню неспецифічну захисну реакцію організму:

A. Фагоцитоз.
B. Клітини натуральні кілери.
C. Інтерфероноутворення.
D. Система комплементу.
E. Імуноглобулін М.

11. До вродженого (неспецифічного) імунітету не відноситься:

A. Система комплементу.
B. Фагоцити (макрофаги, нейтрофіли).
C. Клітини натуральні кілери.
D. Цитокіни, що продукуються макрофагами.
E. В-лімфоцити.

12. До неспецифічного (вродженого) імунітету не відноситься:

A. Система комплементу.
B. Клітини натуральні кілери.
C. Антитіла.
D. Фагоцити.
E. Цитокіни, що продукуються макрофагами.

13. Система комплементу – це:

A. Система ферментів.
B. Система клітин.
C. Система антитіл.
D. Система цитокінів.
E. Система імуноглобулінів.

14. Вкажіть синонім альтернативного шляху активації комплементу:

A. Пропердиновий.
B. Конвертазний.
C. Естеразний.
D. Протеазний.
E. Усі відповіді вірні.

15. Активатором класичного шляху активації комплементу є:

A. Т-лімфоцит.
B. Антитіло.
C. Комплекс антиген–антитіло.
D. Антиген.
E. Імуноглобулін А.

16. Комплекс антиген–антитіло є активатором:

A. Класичного шляху активації комплементу.
B. Альтернативного шляху активації комплементу.
C. Як класичного, так і альтернативного шляху.
D. Не є активатором.
E. Гемолізу.

17. В результаті активації системи комплементу відсутній наступний ефект:

A. Зниження фагоцитарної активності клітин.
B. Розширення судин та підвищення їх проникності.
C. Продукція медіаторів запалення.
D. Цитоліз або гемоліз.
E. Опсонізація.

18. Дефіцит якого компоненту системи комплементу найчастіше супроводжується розвитком рецидивуючих бактеріальних (піогенних) інфекцій?

A. С2.
B. С5.
C. С6.
D. С7.
E. Усі відповіді вірні.

19. Яка патологія характерна для хворих з дефіцитом С1-інгібітора?

A. Системний червоний вовчак.
B. Рецидивуючі бактеріальні інфекції.
C. Вроджений ангіоневротичний набряк.
D. Гломерулонефрит.
E. Набряк Квінке.

20. Які клітини не відносяться до системи гранулоцитів?

A. Нейтрофіли.
B. Еозинофіли.
C. Базофіли.
D. Моноцити.
E. Усі відповіді вірні.

21. Яка стадія розвитку нейтрофілу відсутня в кістковому мозку?

A. Мієлобласт.
B. Промієлоцит.
C. Нейтрофільний мієлоцит.
D. Паличкоядерний нейтрофіл.
E. Нормоцит.

22. Яка з перерахованих функцій нейтрофілів вказана хибно?

A. Фагоцитоз.

B. Знешкодження мікроорганізмів за допомогою окислювальних та безкисневих механізмів.

C. Синтез та секреція біологічно активних молекул.

D. Синтез антитіл.

E. Усі відповіді вірні.

23. Які клітини не відносяться до фагоцитарної системи?

A. Моноцити.

B. Альвеолярні макрофаги.

C. Гістіоцити.

D. Остеокласти.

E. Тучні клітини.

24. Вкажіть речовину з противірусною активністю, що продукується макрофагами?

A. Інтерферон.

B. Лізоцим.

C. Лактоферин.

D. Імуноглобуліни.

E. Усі відповіді вірні.

25. Які з перерахованих цитокінів не синтезуються макрофагами?

A. Інтерлейкін-1.

B. Інтерлейкін-6.

C. Фактор некрозу пухлин-α, фактор некрозу пухлин-β.

D. Фактор некрозу пухлин-α, інтерферон-β.

E. Інтерферон-γ.

26. З чого складається гостра фаза запалення?

A. Швидке регулювання композиції протеїнів плазми у відповідь на пошкоджувальний сигнал.

B. Активація Т-лімфоцитів у відповідь на пошкоджуючий сигнал.

C. Активація Т- та В-лімфоцитів у відповідь на пошкоджуючий сигнал.

D. Продукція специфічних антитіл у відповідь на інфекцію, опіки, травму та ін.

E. Усі відповіді вірні.

27. Протеїни гострої фази запалення синтезуються:

A. Печінкою.

B. Кістковим мозком.

C. Тимусом.

D. Селезінкою та лімфовузлами.

E. Усі відповіді вірні.

28. Рівень яких протеїнів крові не підвищується під час реакції гострої фази запалення?

A. Альфа 1-антитрипсину.
B. Фібриногену.
C. Амілоїдного А-протеїну.
D. Гаптоглобіну.
E. Альбуміну.

29. Вкажіть помилкове ствердження щодо С-реактивного протеїну:

A. У невеликих концентраціях може визначатись в сироватці здорових людей.
B. Може активувати систему комплементу по класичному шляху і діяти як опсонін.
C. Інтерлейкін-1, інтерлейкін-6 та фактор некрозу пухлин (ФНП) є найбільш важливими регуляторами синтезу.
D. Може активувати клітини натуральні кілери.
E. Безпосередньо сам має бактерицидні властивості.

30. При яких захворюваннях рівень С-реактивного протеїну практично не підвищується?

A. Бактеріальних інфекціях.
B. Автоімунних захворюваннях.
C. Вірусних інфекціях.
D. Хронічних запальних процесах.
E. Опіках.

31. Які інтерферони називають «лейкоцитарними»?

A. Альфа.
B. Бета.
C. Альфа та бета.
D. Гамма.
E. Альфа, бета та гамма.

32. Головними клітинами продуцентами альфа інтерферону є:

A. Макрофаги.
B. Т-лімфоцити.
C. В-лімфоцити.
D. Тучні клітини.
E. Клітини натуральні кілери.

33. Первинними органами імунної системи у людини є:

A. Тимус та печінка.
B. Селезінка та лімфатичні вузли.
C. Тимус та кістковий мозок.
D. Мигдалики та легені.
E. Паращитоподібні залози та тимус.

34. Процеси антиген-незалежного диференціювання лімфоцитів відбуваються в наступних органах імунної системи, за винятком:

A. Тимуса.
B. Кісткового мозку.
C. Селезінки.
D. Центральних органів імунної системи.
E. Усі відповіді вірні.

35. Центральний орган імунітету у людини – це:

A. Тимус.
B. Селезінка.
C. Лімфовузол.
D. Периферійна кров.
E. Пейєрові бляшки кишківника.

36. Дозрівання яких клітин не потребує тимуса?

A. Моноцитів.
B. Т-клітин хелперів.
C. Цитоксичних Т-клітин.
D. В-клітин.
E. Еозинофілів.

37. Яка з характеристик тимуса вказана невірно?

A. Є органом активної проліферації та загибелі клітин імунокомпетентних клітин.
B. Є органом, де Т-лімфоцити набувають антиген-специфічних рецепторів.
C. Є органом, максимальна активність якого спостерігається після статевого дозрівання.
D. Усі відповіді вірні.
E. –.

38. В-лімфоцити не виявляються у:

A. Лімфатичних вузлах.
B. Периферійній крові.
C. Селезінці.
D. Тимусі.
E. Усі відповіді вірні.

39. До імунної системи слизових оболонок належить:

A. Селезінка.
B. Лімфоїдна тканина, що асоційована з кишківником.
C. Тимус.
D. Наднирники.
E. Підщелепні лімфатичні вузли.

40. Які клітини є імунокомпетентними?

A. Базофіли.
B. Еритроцити.
C. Лімфоцити.
D. Тромбоцити.
E. Усі відповіді вірні.

Правильні відповіді:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
B	E	A	C	A	B	C	D	A	A	E	C	A	A	C	A	A	A	C	D

21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
E	D	E	A	E	A	A	E	E	C	A	A	C	C	A	A	C	D	C	C

ОСНОВИ ІМУНОЛОГІЇ

Імунна система – це сукупність клітин, хімічних речовин та процесів, які функціонують для захисту організму від інфекцій та пошкоджень.

Імунна система людини представлена сукупністю центральних (первинних) та периферичних (вторинних) органів імунопоезу, які забезпечують утворення, дозрівання, активацію та функціональну спеціалізацію імунокомпетентних клітин. Координована взаємодія цих структур є необхідною умовою підтримання адекватної імунної відповіді та формування імунологічної пам'яті.

До центральних органів імунопоезу належать червоний кістковий мозок і тимус. Червоний кістковий мозок є основним органом гемопоезу, у якому з гемопоетичних стовбурових клітин формуються попередники всіх клітин крові, включаючи імунокомпетентні клітини. Саме тут відбувається утворення В-лімфоцитів, попередників Т-лімфоцитів, моноцитів, гранулоцитів та NK-клітин. Тимус виконує ключову роль у дозріванні та селекції Т-лімфоцитів, забезпечуючи формування імунологічної толерантності та контроль за елімінацією потенційно аутоагресивних клітин.

Периферичні органи імунної системи представлені лімфатичними вузлами, селезінкою, мигдаликами, пейєровими бляшками та апендиксом. У цих структурах відбувається контакт імунокомпетентних клітин з антигенами, їх активація, проліферація та подальша диференціація. Лімфатичні вузли забезпечують фільтрацію лімфи та розвиток локальної імунної відповіді, тоді як селезінка відіграє провідну роль у контролі антигенів крові. Лімфоїдні утворення слизових оболонок, зокрема мигдалики та пейєрові бляшки, формують місцевий мукозальний імунітет, який є важливим бар'єром проти інфекційних агентів, що потрапляють через дихальні шляхи та шлунково-кишковий тракт.

Важливим компонентом імунної відповіді є процес міграції клітин у тканини та їх функціонального перетворення. Моноцити після виходу з кров'яного русла трансформуються у макрофаги або дендритні клітини, які забезпечують фагоцитоз, презентацію антигену та регуляцію запальної реакції. Після антигенної стимуляції В-лімфоцити перетворюються на плазматичні клітини, здатні синтезувати специфічні антитіла різних класів (IgM, IgG, IgA, IgE), що забезпечують гуморальну ланку імунітету.

Таким чином, центральні та периферичні органи імунної системи функціонують як єдина інтегрована система, що забезпечує безперервне оновлення імунокомпетентних клітин, їх антигенну спеціалізацію та ефективний захист організму від інфекційних агентів, пухлинних клітин і чужорідних антигенів.

Органи імунопоезу та основні етапи формування і дозрівання імунокомпетентних клітин представлено на *рис. 1*.

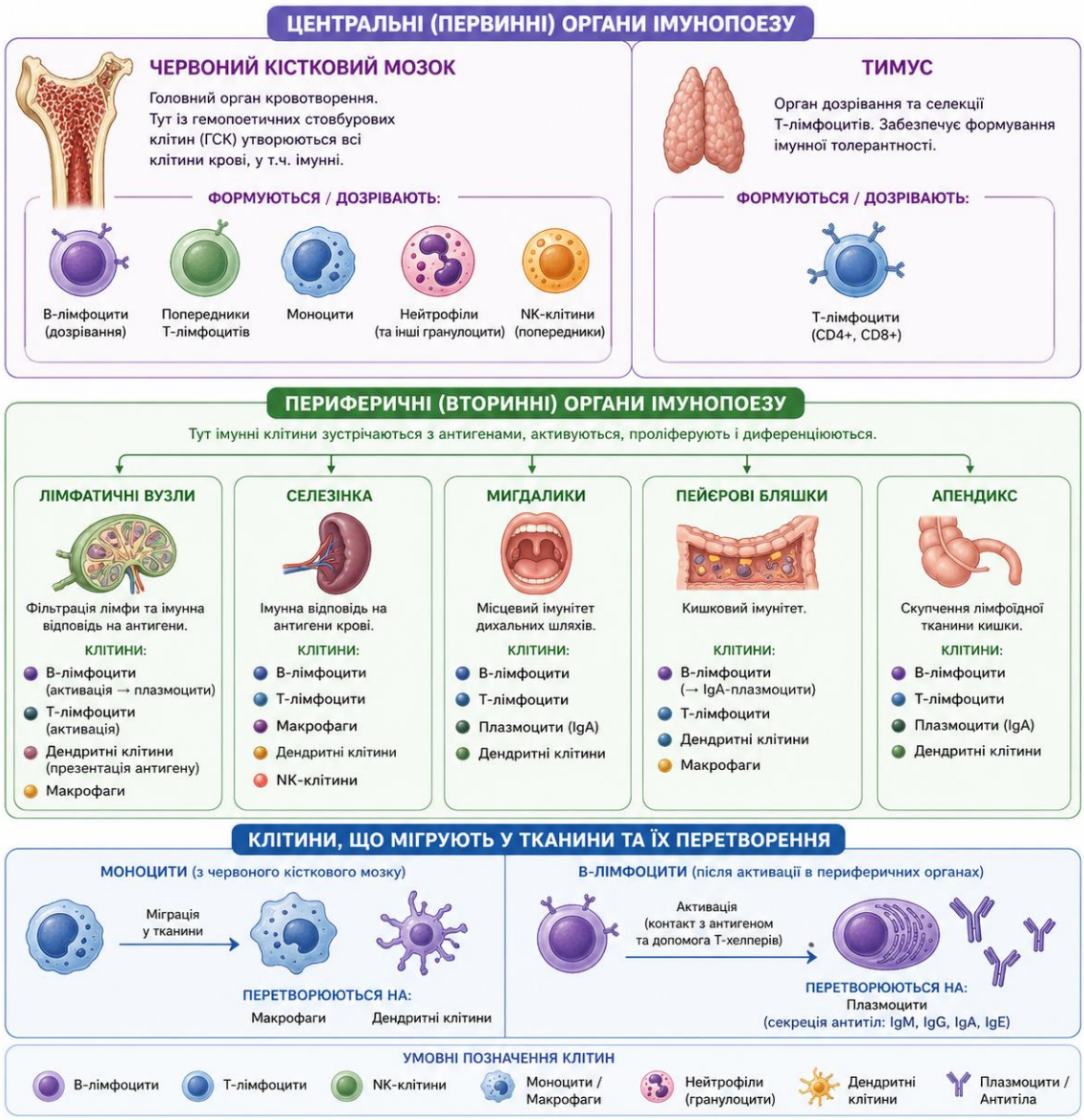


Рис. 1. Органи імунопоезу та основні етапи формування і дозрівання імунокомпетентних клітин

У місцях контакту із хвороботворними організмами, такими як бактерії, віруси, грибки та паразити (патогени), імунна система забезпечує постійний активний захист від інфекції. Ця діяльність особливо важлива на поверхнях тіла, які взаємодіють із зовнішнім середовищем, такими як шкіра, дихальні шляхи, шлунково-кишковий та репродуктивний тракти. Крім того, імунна система захищає від ракових клітин і токсинів. Окрім структурних та хімічних бар'єрів, імунну систему можна спрощено розглядати як таку, що має дві «лінії захисту», відомі як вроджений імунітет та адаптивний імунітет. Вроджений імунітет являє собою першу лінію захисту від вторгнення патогенів. Це захисний механізм, який використовується людиною негайно або протягом кількох годин після зустрічі з патогеном або пошкодження тканин. Вроджена імунна відповідь може бути викликана загальними хімічними сигналами, пов'язаними з кількома патогенами, такими як структури, що знаходяться на клітинних стінках бактерій або грибків. Адаптивний імунітет, з іншого боку, є антигензалежним та антиген-специфічним, що означає, що він реагує на дуже точну хімічну структуру(и)

(антиген(и)) та включає час затримки між впливом антигену та максимальною відповіддю. Важливою ознакою адаптивного імунітету є здатність до пам'яті, яка дозволяє людині формувати швидшу та ефективнішу імунну відповідь при подальшому контакті з антигеном. Ця реакція пам'яті дозволяє хазяїну енергійно боротися з інфекцією та є основою для стратегій вакцинації. Вроджений та адаптивний імунітет не є взаємовиключними механізмами захисту, а радше доповнюють один одного та взаємодіють, причому дефекти в будь-якій із систем призводять до вразливості організму або неадекватних реакцій. Часто вроджена імунна відповідь допомагає спрямувати швидшу та ефективнішу набуту відповідь на інфекцію.

Вроджений імунітет включає чотири типи захисних бар'єрів: анатомічні (шкіра та слизова оболонка), фізіологічні (температура, низький pH та хімічні медіатори), ендоцитарні, фагоцитарні, а також запальні. Нижче підсумовано неспецифічні механізми захисту (*рис. 2*).

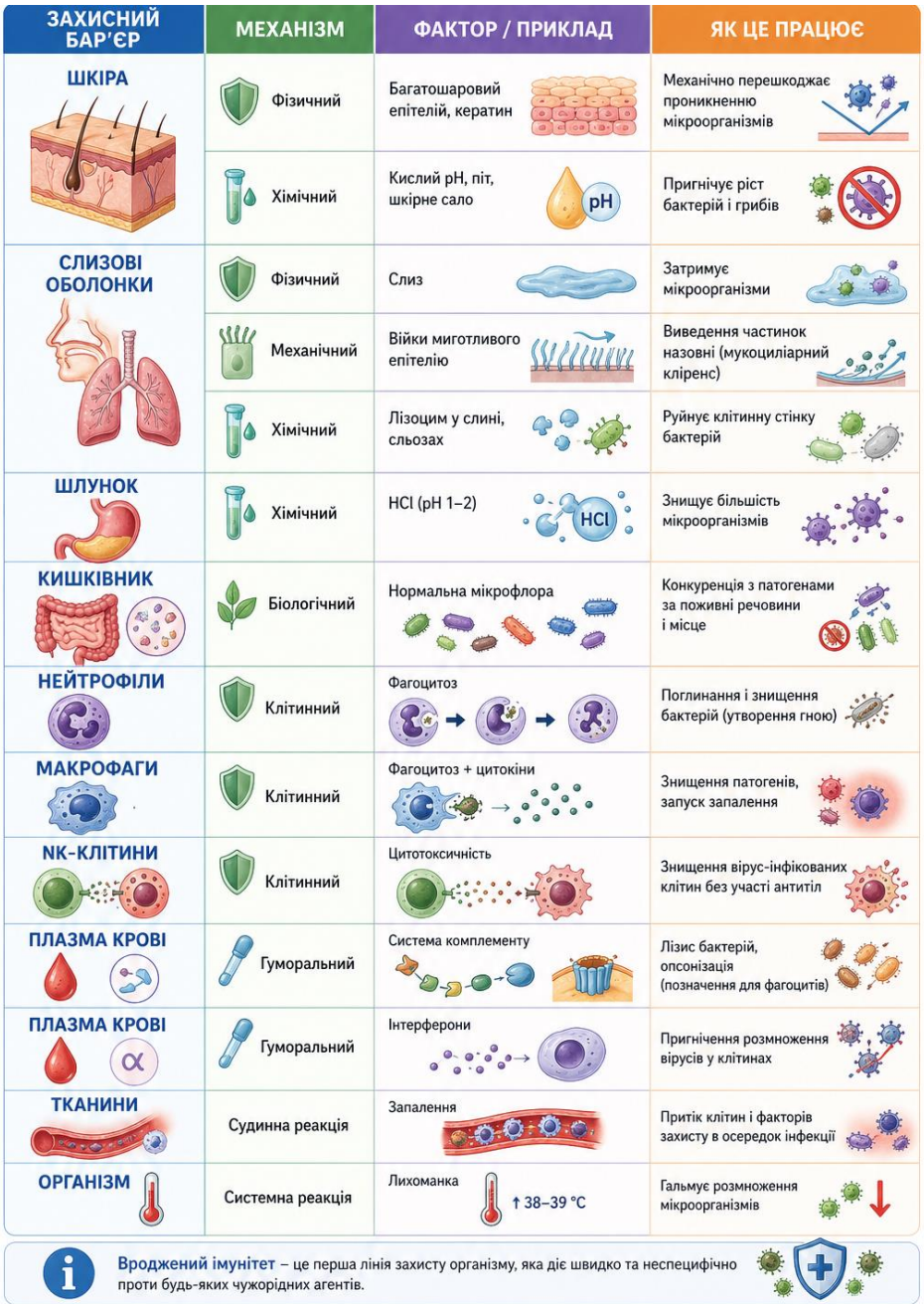


Рис. 2. Неспецифічні механізми захисту

Вроджений імунітет до патогенів часто спирається на рецептори розпізнавання образів, які дозволяють обмеженому колу імунних клітин виявляти та швидко реагувати на широкий спектр патогенів, що мають спільні структури, відомі як патоген-асоційовані молекулярні патерни. Прикладами цього є компоненти клітинної стінки бактерій, такі як ліпополісахариди та дволанцюгова рибонуклеїнова кислота, що утворюються при реплікації вірусної інфекції. Крім того, вроджена імунна система реагує на сигнали від мертвих та вмираючих клітин, дозволяючи вродженому імунітету мобілізуватися, якщо фізичні бар'єри, що захищають організм, пошкоджені. Ці процеси включають хімічні речовини, відомі як «аларміни», та молекулярні патерни, пов'язані з пошкодженням, що утворюються у відповідь на пошкодження клітин та тканин.

Важливою функцією вродженого імунітету є швидке залучення імунних клітин до вогнищ інфекції та запалення шляхом вироблення цитокінів та хемокінів (білків, що беруть участь у міжклітинній комунікації та залученні імунних клітин). Вироблення цитокінів під час вродженого імунітету мобілізує захисні механізми в усьому організмі, а також активує місцеві клітинні реакції на інфекцію або пошкодження. Ключовими запальними цитокінами, що вивільняються під час ранньої реакції на бактеріальну інфекцію, є фактор некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкін 1 (ІЛ-1) та інтерлейкін 6 (ІЛ-6). Ці цитокіни мають вирішальне значення для сприяння залученню клітин, місцевому запаленню та посиленню вироблення слизу, що необхідно для очищення від багатьох патогенів. Вони також сприяють розвитку лихоманки. Порушення регуляції вироблення таких запальних цитокінів, внаслідок чого вони виробляються надмірно без інфекції, часто пов'язане із запальними або аутоімунними захворюваннями, що робить їх важливими терапевтичними мішенями. Хемокіни, такі як CXCL8 (IL-8) та CCL2, спрямовують рух критично важливих імунних клітин (нейтрофілів та моноцитів) у тканини для боротьби з інфекцією. Цитокіни та хемокіни, що виробляються під час вродженої імунної відповіді, також сприяють правильному розвитку ефективної адаптивної імунної відповіді, посилюючи активність антигенпрезентуючих клітин та збільшуючи накопичення клітин у лімфатичних вузлах.

Система комплементу – це біохімічний каскад, який функціонує для ідентифікації та опсонізації бактерій та інших патогенів. Вона робить патогени сприйнятливими до фагоцитозу, а також безпосередньо знищує деякі патогени та інфіковані клітини. Фагоцитарна дія вродженої імунної відповіді сприяє очищенню від мертвих клітин або комплексів антитіл та видаляє чужорідні речовини, присутні в органах, тканинах, крові та лімфі. Вона також може активувати адаптивну імунну відповідь. Численні клітини, такі як фагоцити (макрофаги та нейтрофіли), дендритні клітини, тучні клітини, базофіли, еозинофіли, природні кілери (NK) та вроджені лімфоїдні клітини, беруть участь у вродженій імунній відповіді.

Фагоцити поділяються на два основні типи клітин: нейтрофіли та макрофаги. Обидва типи клітин мають схожу функцію: поглинати (фагоцитувати) мікроби та знищувати їх за допомогою численних бактерицидних шляхів. Окрім фагоцитарних властивостей, нейтрофіли містять гранули та ферментні шляхи, що сприяють знищенню патогенних мікробів. На відміну від нейтрофілів, які є короткоживучими клітинами, що швидко мобілізуються до місць інфекції, макрофаги – це довгоживучі клітини, які патрулюють організм та видаляють патогени, мертві клітини та шкідливі уламки. Ці клітини не тільки відіграють роль у фагоцитозі, але й беруть участь у презентації антигенів Т-клітинам.

Дендритні клітини також фагоцитують і функціонують як антигенні клітини, ініціюючи набуту імунну відповідь та діючи як сполучні клітини між вродженим та адаптивним імунітетом.

Тучні клітини та базофіли мають багато спільних рис і відіграють важливу роль в ініціації гострих запальних реакцій (алергія та астма). Тучні клітини також є ранніми продуцентами цитокінів у відповідь на інфекцію або травму. На відміну від тучних клітин, які зазвичай знаходяться у сполучній тканині, що оточує кровоносні судини, і особливо поширені на слизових оболонках, базофіли зазвичай знаходяться в кровообігу та рекрутуються до тканин після інфекції або під час хронічного алергічного захворювання.

Еозинофіли – це гранулоцити, що мають фагоцитарні властивості та відіграють важливу роль у знищенні паразитів. Поряд із тучними клітинами та базофілами, вони також пов'язані з алергією та астмою.

NK-клітини відіграють важливу роль у відторгненні пухлин та знищенні клітин, інфікованих вірусами шляхом вивільнення перфоринів та гранзимів (білків, що викликають лізис клітин-мішеней), та індукують запрограмовану клітинну загибель або апоптоз. NK-клітини також є важливим джерелом інтерферону-гамма (IFN-γ), який допомагає мобілізувати антивірусні клітини та сприяє розвитку ефективного противірусного адаптивного імунітету. NK-клітини є частиною великої групи вроджених лімфоїдних клітин; інші члени цієї родини відіграють більш регуляторну роль. Залежно від їхнього типу (тобто ILC-1, ILC-2, ILC-3), вони вибірково продукують цитокіни, такі як IL-4, IFN-γ та IL-17 відповідно, які допомагають спрямувати відповідну ранню імунну відповідь на специфічні патогени та сприяють імунній регуляції в цій тканині, але для цього не потребують специфічної антигенної стимуляції. Клітини вродженого імунітету, їхні характеристики та механізми дії представлено на *рис. 3*.

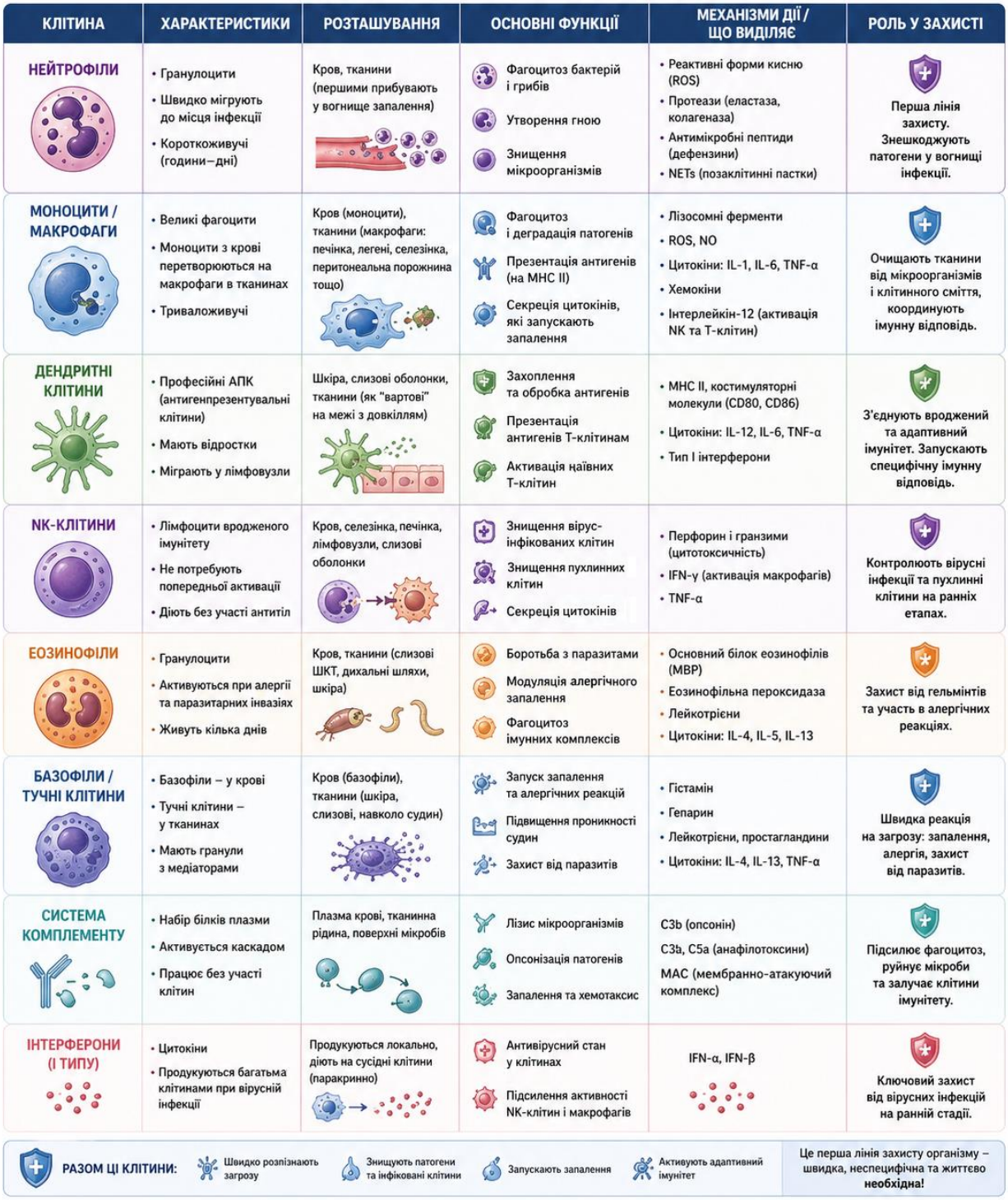


Рис. 3. Клітини вродженого імунітету: характеристика та функції

Розвиток ***адаптивного імунітету*** відбувається завдяки дії вродженої імунної системи. Адаптивний імунітет є критично важливим, коли вроджений імунітет неефективний у повному знищенні інфекційних агентів, а також для забезпечення посиленої «пам'яті» відповіді на повторні інфекції (наприклад на сезонні віруси, такі як грип або тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірусу-2 (SARS-CoV-2)). Основними функціями адаптивної імунної відповіді є розпізнавання специфічних «чужих» антигенів, пов'язаних з патогенами або іншими загрозами, генерація або посилення імунних ефекторних шляхів, які можуть знищувати специфічні патогени або інфіковані патогенами клітини, та розвиток імунологічної пам'яті, яка може швидко знищувати специфічний патоген

у разі виникнення наступних інфекцій. Адаптивна імунна відповідь є основою ефективної імунізації проти інфекційних захворювань. Клітини адаптивної імунної системи включають антигенспецифічні Т-клітини, які активуються до проліферації під дією антиген-протеїнових клітин і відіграють кілька ролей у боротьбі з інфекціями та раком, а також В-клітини, які диференціюються в плазматичні клітини для синтезу антитіл.

Т-клітини походять із гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку та після міграції дозрівають у тимусі. Ці клітини експресують на своїй мембрані серію унікальних антигензв'язуючих рецепторів, відомих як Т-клітинні рецептори (TCR). Кожна Т-клітина експресує один тип TCR, який зв'язується з певною унікальною хімічною структурою антигену. У кожної людини є кілька тисяч унікальних TCR на Т-клітинах. Ці Т-клітини мають здатність швидко ділитися, проліферувати та диференціюватися в тип(и) Т-клітин зі специфічними ролями в імунітеті. Ці ролі включають регуляцію імунної системи, стимулювання вироблення антитіл В-клітинами та пряме знищення вірусно-інфікованих або ракових клітин. Т-клітини діляться та проліферують лише за умови отримання відповідних сигналів через дію антиген-протеїнових клітин (зазвичай дендритних клітин, але іноді макрофагів, В-клітин або структурних клітин) для розпізнавання специфічного антигену.

Поверхні антиген-презентуючих клітин (АПК) експресують групу білків, відомих як головний комплекс гістосумісності (ГКГ). ГКГ класифікуються як клас I (також звані людським лейкоцитарним антигеном [HLA] A, B та C), які знаходяться на всіх ядерних клітинах, або клас II (також звані HLA-DP, -DQ та -DR), які знаходяться лише на певних клітинах імунної системи, включаючи макрофаги, дендритні клітини та В-клітини. Молекули ГКГ класу I представляють ендогенні (внутрішньоклітинні) пептиди, такі як вірусні пептиди, в інфікованих вірусом клітинах, тоді як молекули класу II на ГКГ представляють екзогенні (позаклітинні) пептиди, такі як пептиди від багатьох бактерій до Т-клітин. Ці білки ГКГ демонструють фрагменти антигенів (пептидів), коли клітина інфікована внутрішньоклітинним патогеном, таким як вірус, або фагоцитувала чужорідні білки чи організми.

Т-клітини мають широкий спектр унікальних Т-клітинних рецепторів (ТКР), які можуть зв'язуватися зі специфічними чужорідними пептидами. Під час розвитку імунної системи Т-клітини, які реагують на антигени, що зазвичай знаходяться в нашому організмі, значною мірою знищуються, а інші імунні механізми знижують реакцію Т-клітин на речовини, що зазвичай знаходяться в нашому середовищі, такі як їжа. Т-клітини активуються, коли вони зустрічають антигенний клітинний комплекс (АКК), який перетравив антиген і демонструє правильні фрагменти антигену (пептиди), зв'язані з його молекулами, для зв'язування зі специфічним

ТКР цієї Т-клітини. Можливості для правильних Т-клітин контактувати з АПК, що несе відповідний пептидний комплекс, збільшуються завдяки циркуляції Т-клітин по всьому тілу (через лімфатичну систему та кровотік) та їх накопиченню (разом з АПК) у лімфатичних вузлах. Комплекс МНС–антиген активує TCR, і Т-клітина секретує цитокіни, які додатково контролюють імунну відповідь. Цей процес презентації антигену, у поєднанні із сигналами, що надаються локальними цитокінами, стимулює Т-клітини до диференціації, головним чином, у цитотоксичні Т-клітини (CD8 + клітини) або Т-хелпери (Th) (CD4 + клітини).

Цитотоксичні CD8 + Т-клітини в першу чергу беруть участь у руйнуванні клітин, інфікованих чужорідними агентами, такими як віруси або внутрішньоклітинні бактерії, а також у знищенні деяких типів пухлинних клітин. Ці клітини активуються шляхом взаємодії їхнього Т-клітинного рецептора (ТКР) з пептидом, зв'язаним з молекулами МНС класу I, які можна знайти на більшості клітин. Клональна експансія цитотоксичних Т-клітин утворює ефекторні клітини, які вивільняють речовини, що індукують апоптоз клітин-мішеней. Після зникнення інфекції більшість ефекторних клітин гинуть і знищуються фагоцитами. Однак деякі з цих клітин зберігаються як клітини пам'яті, які можуть швидко диференціюватися в ефекторні клітини при наступних зустрічах з тим самим антигеном або патогеном.

CD4 + Т-хелпери (Th) відіграють важливу роль у встановленні та максимізації імунної відповіді. Ці клітини не мають цитотоксичної чи фагоцитарної активності та не можуть безпосередньо знищувати інфіковані клітини або патогени. Натомість вони спрямовують інші клітини на виконання цих завдань та регулюють тип імунної відповіді, що розвивається. Th-клітини активуються шляхом розпізнавання TCR антигену, зв'язаного з молекулами МНС класу II. Після активації Th-клітини вивільняють цитокіни, які впливають на активність багатьох типів клітин, включаючи APC, які їх активують. Реакції CD4-клітин включають вироблення спеціалізованих цитокінів, таких як IL-4, IL-17 та IFN-γ, які можуть посилювати інші аспекти імунної відповіді, такі як вироблення антитіл В-клітинами, знищувальна активність NK-клітин та здатність макрофагів поглинати та знищувати бактерії.

Існує кілька типів відповідей Th-клітин, найчастішими є Th1, Th2 та Th17. Відповідь Th1 характеризується продукцією IFN-γ, який активує бактерицидну активність макрофагів та посилює противірусний імунітет, а також імунітет до інших внутрішньоклітинних патогенів. Цитокіни, що походять від Th1, також сприяють диференціації В-клітин для вироблення опсонізуючих антитіл, що підвищують ефективність фагоцитів. Неадекватна відповідь Th1 пов'язана з певними аутоімунними захворюваннями.

Th2-відповідь характеризується вивільненням цитокінів (IL-4, 5 та 13), які сприяють розвитку потужних антитіл для боротьби з позаклітинними інфекціями. До них належать В-клітини, що продукують антитіла імуноглобуліну Е (IgE), а також розвиток та рекрутування тучних клітин та еозинофілів, які необхідні для ефективної відповіді проти багатьох паразитів. Крім того, вони посилюють вироблення певних форм IgG, які допомагають у боротьбі з бактеріальною інфекцією. Як згадувалося раніше, тучні клітини та еозинофіли відіграють важливу роль в ініціації гострих запальних реакцій, таких як ті, що спостерігаються при алергії та астмі.

Отже, дисбаланс продукції цитокінів Th2 пов'язаний з розвитком атопічних (алергічних) станів. На противагу цьому, клітини Th17 характеризуються продукцією цитокінів родини IL-17 та пов'язані з постійними запальними реакціями, особливо при хронічній інфекції та захворюваннях. Ця відповідь Th17 регулюється кількома іншими цитокінами, пов'язаними із запаленням, включаючи IL-23 з Т-клітин та інших клітин. Як і цитотоксичні Т-клітини, більшість Т-клітин гинуть після одужання від інфекції, а деякі залишаються як Т-клітини пам'яті.

Різновид CD4 + Т-клітин, відомі як «регуляторні Т-клітини» (Т-рег), також відіграють певну роль в імунній відповіді. Т-рег-клітини обмежують та пригнічують імунні відповіді. Вони також допомагають запобігти розвитку аутоімунних захворювань, зменшуючи імунні відповіді на власні антигени. Ці клітини відіграють вирішальну роль у розвитку «імунної толерантності» до певних чужорідних антигенів, таких як ті, що містяться в їжі або експресуються комен-сальними (корисними) бактеріями в кишечнику.

В-клітини виникають із гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку та після дозрівання експресують унікальні антигенспецифічні рецептори на своїй мембрані. На відміну від Т-клітин, вони можуть розпізнавати та реагувати на антигени безпосередньо, без потреби в антиген-протеїнових клітинах (АРК), за допомогою характерних антитіл, що експресуються на їх поверхні. Кожна В-клітина експресує антитіло, яке розпізнає лише одну антигенну структуру, яка не обов'язково має бути білковим пептидом. Антитіла також можуть розпізнавати ліпідні та вуглеводні структури, що продукуються патогенами. Основною функцією В-клітин є вироблення антитіл проти чужорідних антигенів. Це вимагає їх подальшої диференціації. За певних обставин В-клітини також можуть діяти як АРК. В-клітини зазнають проліферації при активації антигенами. Зазвичай за допомогою сигналів від CD4 Т-клітин та локальних цитокінів вони диференціюються на плазматичні клітини, що секретують антитіла, або В-клітини пам'яті. Останні є «довгоживучими» клітинами, що вижили після минулої інфекції, і продовжують експресувати антигензв'язуючі рецептори. Ці клітини швидко реагують синтезом антитіл, які елімінують антиген при повторному контакті. Плазматичні клітини,

з іншого боку, здебільшого живуть коротко та виробляють велику кількість антитіл, які потрапляють у кровообіг і тканини, забезпечуючи ефективний захист від патогенів. З огляду на їхню функцію у синтезі антитіл, В-клітини відіграють важливу роль в імунних відповідях, опосередкованих антитілами, на відміну від клітинно-опосередкованої імунної відповіді, яка регулюється переважно Т-клітинами.

Антитілоопосередкований імунітет – це гілка адаптивної імунної системи, що опосередковується продукцією антитіл В-клітинами. Шлях продукування антитіл починається, коли антигензв'язуючий рецептор В-клітини розпізнає та зв'язується з антигеном у його нативній формі. Локальні Т-клітини секретують цитокіни, які допомагають В-клітинам розмножуватися та спрямовують тип антитіл, які будуть продукуватися. Деякі цитокіни, такі як IL-6, допомагають В-клітинам дозрівати в плазматичні клітини, що секретують антитіла. Секретовані антитіла зв'язуються з антигенами на поверхні патогенів, сигналізуючи про їх знищення шляхом активації комплементу, сприяння фагоцитозу опсонінами та елімінації патогену імунними ефекторними клітинами. Після елімінації патогену комплекси антиген–антитіло видаляються каскадом комплементу, тоді як мертві клітини видаляються фагоцитами.

В-клітини виробляють п'ять основних типів антитіл: IgA, IgD, IgE, IgG та IgM. Антитіла IgG можна додатково поділити на структурно різні підкласи з різною здатністю фіксувати комплемент, діяти як опсоніни та нейтралізувати токсини й віруси. Основні класи антитіл мають суттєво різні біологічні функції та розпізнають і нейтралізують специфічні патогени. На *рис. 4* підсумовано різні функції антитіл Ig. Антитіла відіграють важливу роль у стримуванні вірусної інфекції під час гострої фази або в запобіганні потраплянню вірусів у клітини.

Ключовим клітинним імунним процесом є активація антигенспецифічних цитотоксичних Т-клітин, які можуть індукувати апоптоз клітин, що мають на своїй поверхні чужорідні антигени або похідні пептиди, такі як клітини, інфіковані вірусом, клітини з внутрішньоклітинними бактеріями та ракові клітини, що мають пухлинні антигени. Продукція Т- та NK-клітинами цитокінів, таких як IFN-γ та IL-17, додатково опосередковує ефективну імунну відповідь, посилюючи розвиток цитотоксичних (CD8 +) Т-клітин. Подібні сигнали від Т-клітин посилюють активацію макрофагів та NK-клітин, дозволяючи їм знищувати внутрішньоклітинні патогени. Клітинний імунітет спрямований головним чином на мікроби, які виживають у фагоцитах, а також на ті, що інфікують нефагоцитарні клітини та зберігаються внутрішньоклітинно. Цей тип імунітету найефективніший у знищенні інфікованих вірусами та ракових клітин, але також може брати участь у захисті від грибків, найпростіших та внутрішньоклітинних бактерій. Клітинний імунітет також відіграє важливу роль у відторгненні трансплантата.

Імуноглобуліни (антитіла) є основними ефекторними молекулами гуморальної ланки адаптивного імунітету та забезпечують специфічний захист організму від бактерій, вірусів, токсинів і паразитарних агентів. Вони синтезуються плазматичними клітинами після активації В-лімфоцитів та поділяються на п'ять основних класів: IgG, IgA, IgM, IgE та IgD, кожен з яких характеризується особливостями будови, локалізації та функціональної активності.

Імуноглобуліни класу G (IgG) є найпоширенішими антитілами сироватки крові та забезпечують тривалий системний імунний захист. Вони здатні нейтралізувати токсини та віруси, активувати систему комплементу та опсонізувати мікроорганізми, полегшуючи їх фагоцитоз. Особливістю IgG є здатність проходити через плацентарний бар'єр, забезпечуючи пасивний імунітет новонародженого в перші місяці життя. Крім того, IgG беруть участь у вторинній імунній відповіді та формуванні імунологічної пам'яті.

Імуноглобуліни класу A (IgA) є основним компонентом місцевого муко зального імунітету. Вони переважають у секретах слизових оболонок – слині, сльозах, бронхіальному секреті, грудному молоці та вмісті шлунково-кишкового тракту. Основною функцією IgA є нейтралізація патогенів та перешкоджання їх адгезії до епітеліальних клітин. Завдяки секреторному компоненту ці антитіла стійкі до дії протеолітичних ферментів і забезпечують захист слизових оболонок від інфекційних агентів.

Імуноглобуліни класу M (IgM) є першими антитілами, що синтезуються під час первинної імунної відповіді. Вони мають пентамерну структуру, що забезпечує високу авідність та ефективну аглютинацію мікроорганізмів. IgM є найпотужнішими активаторами системи комплементу та відіграють важливу роль у ранньому контролі інфекційного процесу до формування зрілої гуморальної відповіді.

Імуноглобуліни класу E (IgE) беруть участь у розвитку реакцій гіперчутливості негайного типу та протипаразитарному захисті. Вони фіксуються на поверхні тучних клітин і базофілів, а при повторному контакті з алергеном спричиняють вивільнення біологічно активних медіаторів, зокрема гістаміну. Підвищення рівня IgE часто спостерігається при алергічних захворюваннях, атопії та гельмінтозах.

Імуноглобуліни класу D (IgD) представлені переважно на поверхні наївних В-лімфоцитів та виконують функцію рецепторів для антигену. Вони беруть участь у процесах активації, диференціації та дозрівання В-клітин. Концентрація IgD у сироватці крові є низькою, а їх біологічна роль до кінця не з'ясована.

Кожний клас імуноглобулінів виконує специфічну функцію в системі імунного захисту, а їх узгоджена взаємодія забезпечує ефективну нейтралізацію патогенів, формування імунологічної пам'яті та підтримання імунного гомеостазу. Порушення синтезу або функціональної активності окремих класів антитіл може бути одним із проявів первинних імунодефіцитних станів у дітей.

Функції імуноглобулінів різних класів схематично наведено на *рис. 4*.

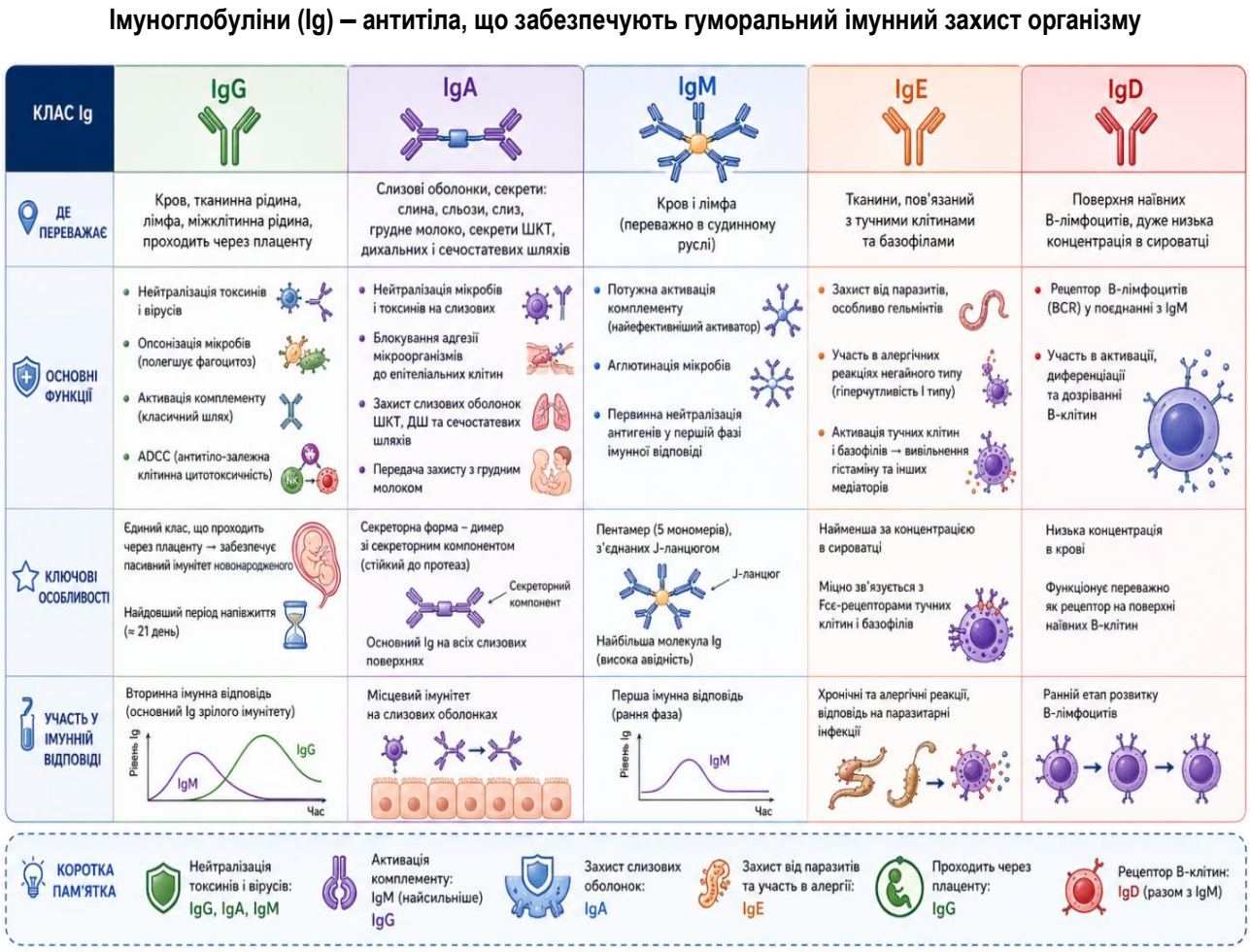


Рис. 4. Функції імуноглобулінів різних класів

Поняття про пасивний та набутий імунітет

Набутий імунітет досягається шляхом пасивної або активної імунізації. Пасивна імунізація означає передачу активного гуморального імунітету у формі «готових» антитіл від однієї людини до іншої. Вона може відбуватися природним шляхом трансплацентарно або через передачу материнських антитіл з грудним молоком або ж може бути індукована штучно шляхом введення реципієнту антитіл, які зазвичай виробляються з цією метою та спрямовані на певний патоген або токсин. Останній варіант використовується, коли існує високий ризик інфекції та недостатньо часу для розвитку власної імунної відповіді організму або для зменшення симптомів хронічних чи імуносупресивних захворювань. Прикладами

є антитіла до респіраторно-синцитіального вірусу, які можна вводити немовлятам з високим ризиком для запобігання цієї інфекції, або об'єднані Ig, що надаються особам, які з генетичних чи інших причин не виробляють належної антитільної відповіді самостійно.

Активна імунізація стосується вироблення антитіл проти специфічного антигену або патогену після контакту з ним. Цей процес, у формі вакцинації, є дуже ефективним у запобіганні або зменшенні тяжкості багатьох інфекційних захворювань, включаючи грип та коронавірусну хворобу (COVID-19). Вакцина може складатися з інактивованих організмів, специфічних білків або вуглеводів, які, як відомо, індукують імунітет, або матричної РНК для важливих білків для патогенів. Атенуйовані (ослаблені) патогени також іноді використовуються для імунізації. Завдяки вакцинації імунна система розвиває реакцію пам'яті на потенційний патоген. Якщо з ним зіткнуться в майбутньому, імунна система може або повністю побороти його, щоб людина не захворіла, або це може суттєво зменшити тяжкість інфекції. Ефективна активна імунізація часто вимагає використання «ад'ювантів», які покращують здатність імунної системи реагувати на ін'єкцію антигену.

Набутий імунітет також можна отримати шляхом природного зараження мікробом, і такий захист може бути довічним.

Імунопатологія

Як згадувалося раніше, дефекти або збої вродженої або адаптивної імунної відповіді можуть спровокувати захворювання. Такі розлади зазвичай спричинені надмірно активною імунною відповіддю (реакції гіперчутливості), неадекватною реакцією на себе (відомою як аутоімунітет) або неефективними імунними відповідями (імунодефіцит).

Далі увагу майбутніх лікарів буде сфокусовано на первинних імунодефіцитних станах у дітей.

ЕТІОЛОГІЯ, ТРИГЕРИ, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ

Первинні імунодефіцити (ПІД) – це переважно генетично обумовлені дефекти розвитку імунної системи з клініко-лабораторними проявами в будь-якому віці.

Етіологічні фактори імунодефіцитів

1. Хромосомопатії (Х-хромосома, шоста, п'ята, чотирнадцята, двадцять друга хромосоми тощо);

2. Генопатії (тирозинкінази, CD40L, цитидиндезамінази, JAK3, IL2R, аденозиндезамінази, RAG1, 2, IL7R, WASP, SH2D1A/SAP/DSHP, IT, gp91-phox, p22-phox, p47,67, NBS1 тощо);

3. Ембріопатії та фетопатії, що обумовлені тератогенним впливом інфекцій: TORCH-комплексу, ксенобіотиків, променевих чинників тощо.

Тригерні фактори імунодефіцитів

1. Інфекції.
2. Ксенобіотики, певні лікарські засоби, вакцинація.
3. Стреси.
4. Іонізуюча радіація.
5. Порушення харчування.
6. Переохолодження, опіки.
7. Хірургічні втручання.
8. Соматичні захворювання;
9. Захворювання обміну речовин, ендокринної та нервової систем.

Особливу увагу у формуванні імунодефіцитів приділяють інфекційним факторам, зокрема герпетичним інфекціям; їхній ефект називають імунотропним (*табл. 1*).

Таблиця 1

Імунотропні герпетичні інфекції

Вид герпетичної інфекції	Підгрупа	Імунні клітини	Інші види клітин
HSVI	α	IgM, дендритні клітини	Епітеліоцити, кератоцити, нейроцити, гепатоцити
HSVII	α	IgM, дендритні клітини	Епітеліоцити, кератоцити, нейроцити, ендотеліоцити, нефроцити
VZV	α	IgM, дендритні клітини	Епітеліоцити, кератоцити, нейроцити
EBV	γ	В-лімфоцити	Гепатоцити, нейроцити
CMV	β	IgM, дендритні клітини	Гепатоцити, нейроцити, ентероцити, нефроцити, ендотеліоцити
HV 6	β	Т-лімфоцити	Нейроцити, астроцити, епидимоцити
HV 7	β	Т-лімфоцити	Нейроцити, ендотеліоцити
HV 8	β	Т-лімфоцити	Нейроцити, епендимоцити, астроцити

Під час спостереження за дитиною з інфекційним захворюванням слід обов'язково звернути увагу на такі ***клінічні ознаки:***

1) захворювання викликане умовно-патогенними (опортуністичними) інфекціями;

2) діагностовано змішані форми інфекцій;

3) виявлені системні мікози;

4) спостерігаються персистуючі афтозні стоматити;

5) наявність гнійних уражень шкіри та/або внутрішніх органів: поширені піодермії, фурункульоз, карбункульоз, флегмони, глибокі абсцеси (протягом року);

6) прояви остеомієліту, менінгіту, сепсису, перитоніту;

7) реактивація латентних інфекцій із системними проявами та переважним ураженням нервової системи, кровотворної системи і органа зору, що спричинені імунотропною інфекцією;

8) повторні епізоди лабіальної та/або генітальної герпесвірусної інфекції (6 і більше разів протягом року);

9) стійкість до традиційних методів лікування (більше двох місяців), спрямованих на причину та механізми захворювання;

10) необхідність застосування антибіотиків «резерву» при лікуванні основного захворювання.

При огляді пацієнтів слід звернути увагу на такі ***соматичні особливості***:

1) порушення фізичного розвитку дитини: відставання в рості за віком, ознаки прогерії;

2) дефекти розвитку скелету;

3) ізольована мікроцефалія, гідроцефалія;

4) неврологічні порушення: прогресуюча ментальна недостатність, атаксія;

5) вади розвитку внутрішніх органів (серця, нирок, тощо);

6) тривале загоєння ран;

7) формування онкологічної патології в дитячому віці.

При оцінюванні стану імунної системи у хворого з імунодефіцитом важливо визначити ***ступінь імунної недостатності***:

0-й (легкий) – відсутність клінічних проявів, наявні зміни лабораторних імунологічних показників становлять до 15 %;

1-й (середньолегкий) – наявні клінічні прояви, лабораторні імунологічні показники знижені на 15–30 % вікової норми;

2-й (середній) – клінічно проявляється комбінацією кількох клінічних синдромів, часто рецидивуючим перебігом; абсолютна кількість лімфоцитів знижена до 1,1–0,9 г/л; лабораторні імунологічні показники знижені на 30–50 % вікової норми;

3-й (важкий) – клінічні прояви, абсолютна кількість лімфоцитів (менше 0,9 г/л), а також зниження імунологічних показників більше ніж на 50 % вікової норми.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ

I. Дефіцит гуморального імунітету:

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

2. Загальний варіабельний імунодефіцит (загальна варіабельна гіпогамма-глобулінемія).

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

4. Виборчий дефіцит імуноглобулінів (дисгаммаглобулінемія).

II. Дефіцит клітинної ланки імунітету:

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

2. Хронічний слизово-шкірний кандидоз.

III. Комбіновані Т- і В-імунодефіцити:

1. Тяжкий комбінований імунодефіцит:

а) Х-зчеплений;

б) аутосомно-рецесивний.

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

3. Синдром Віскотта – Олдріча;

4. Імунодефіцит із підвищеним рівнем імуноглобуліну М (зчеплений із Х-хромосомою).

5. Імунодефіцит із карликовістю.

6. **Синдром Незертона** (Netherton syndrome).

IV. Дефіцит системи фагоцитів:

1. Хронічний гранулематоз.

2. Синдром Чедіака – Стейнбрінка – Хігасі.

3. Синдром гіперімуноглобулінемії Е (синдром Джоба).

4. Дефіцит експресії молекул адгезії.

5. **WHIM-синдром**

V. Дефіцит системи комплементу:

1. Дефекти ранніх компонентів класичного шляху (C1q, C1r, C1s, C4, C2).

2. Дефіцит компонента С3 – центральної ланки каскаду.

3. Дефіцити термінальних компонентів (С5, С6, С7, С8, С9), фактора D і пропердину.

4. Спадковий ангіоневротичний набряк.

Важливою і остаточною ланкою діагностики є ***генетичне обстеження*** дитини, яке дозволяє ідентифікувати тип імунодефіциту, визначити найбільш ефективне лікування та з'ясувати його прогноз, а також визначити фактори ризику успадкування захворювання.

СУЧАСНІ МЕТОДИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОГО АНАЛІЗУ В ДІАГНОСТИЦІ ПІД

Методи генетичного аналізу включають наступні етапи:

1. Секвенування гена за Сенгером.

Цей метод застосовується за принципом «один тест – один ген» (або один екзон). Його використання є максимально обґрунтованим і раціональним у випадках, коли у дитини наявна яскрава, класична, патогномонічна клінічна симптоматика конкретного захворювання, що вказує на високоімовірну точкову мутацію чи невелику делецію у конкретному відомому гені.

Перевагами методу є надзвичайна висока точність (точність зчитування нуклеотидів наближається до 99,99 %), відносно низька вартість при аналізі поодиноких мутацій, простота біоінформатичного аналізу результатів.

2. Панельне секвенування нового покоління – Next-Generation Sequencing (NGS).

Проводиться секвенування декількох генів, асоційованих з певним типом імунодефіциту.

Технологія NGS здійснила революцію в дитячій клінічній імунології, дозволивши одночасно секвенувати мільйони коротких фрагментів ДНК. Таргетне (панельне) секвенування передбачає вибіркову ампліфікацію або збагачення лише певної групи (панелі) генів, які заздалегідь відібрані вченими та клініцистами через їх доведений зв'язок із конкретною патологічною групою.

Застосовується у випадках високої генетичної гетерогенності, коли пацієнт має чіткий імунологічний фенотип (наприклад важка комбінована імунна недостатність або синдром гіпер-IgE), але цей фенотип може бути наслідком мутацій у багатьох різних локусах. Сучасні діагностичні панелі для ПІД зазвичай містять від 50 до понад 500 цільових генів.

3. Повноекзомне секвенування **(**WES – Whole Exome Sequencing**)** та повногеномне секвенування **(**WGS – Whole Genome Sequencing**)** дозволяють проаналізувати всі кодуючі ділянки ДНК у разі нерезультативності панельного секвенування, у складних або нетипових випадках.

Повноекзомне секвенування (WES) спрямоване на аналіз лише **екзону** – кодуючих ділянок усіх відомих генів організму людини. Екзом становить лише близько 1–2 % усього геному, проте саме в ньому локалізується понад 85 % усіх відомих патогенних мутацій, що викликають спадкові хвороби, зокрема й ПІД.

Повногеномне секвенування (WGS) – це тотальний аналіз усієї послідовності ДНК пацієнта, включаючи як кодуючі (екзони), так і некодуючі ділянки (інтрони, промоторні зони, регуляторні елементи, міжгенні проміжки).

Найчастіше в клінічній практиці трапляються наступні імунодефіцити: дефіцит гуморального імунітету (В-ланки), який становить 50–70 % загальної кількості ПІД; дефіцит клітинного імунітету (Т-ланки), що становить 5–10 % загальної кількості імунодефіцитів; комбіновані Т- і В-імунодефіцити, група яких становить 10–25 % загальної кількості ПІД та ін.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ З ДЕФІЦИТОМ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ

Група ПІД з переважним дефіцитом антитіл становить значну частку серед усіх імунодефіцитів – від 50 до 70 % їхньої загальної кількості. Характерною ознакою для цієї групи є порушення функціонування В-лімфоцитів. Наслідком цього порушення є дефіцит антитіл (імуноглобулінів).

Хвороба Брутона

Класичним прикладом дефіциту антитіл є рідкісна хвороба Брутона, яка реєструється з частотою приблизно 1:50 000 новонароджених. Тип успадкування цього захворювання є рецесивним, зчепленим із Х-хромосомою (локус Xq21.3–Xq22.1). Така особливість успадкування пояснює те, що хворіють виключно хлопчики. Захворювання маніфестує зазвичай на 5–9-му місяці життя, що пов'язано зі зниженням рівня материнських імуноглобулінів G, отриманих трансплацентарно. При зборі сімейного анамнезу особливо важливо уточнити наявність подібних захворювань у представників чоловічої лінії родини, що може підтвердити спадковий характер захворювання.

Основою цього патологічного стану є генетичний дефект, пов'язаний із мутацією гена тирозинкінази Брутона (Btk), який виконує ключову роль у процесі передачі сигналу від В-клітинного рецептора до ядра, що є необхідною умовою для дозрівання імунних клітин. У пацієнтів виявляються так звані пре-В-клітини – попередники В-лімфоцитів, але ці клітини не можуть завершити свій розвиток і диференціюватися у зрілі В-лімфоцити, які відповідають за вироблення імуноглобулінів. Загальний опис, етіологія та патогенез хвороби Брутона представлені на *рис. 5*.

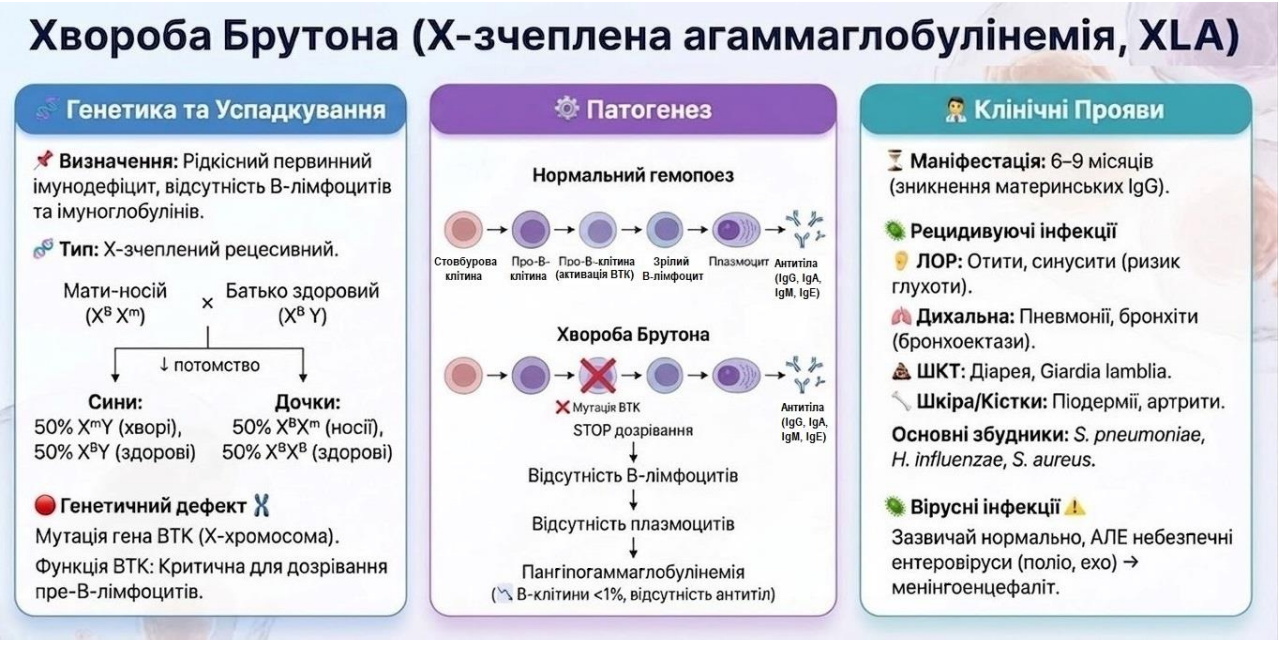


Рис. 5. Загальний опис, етіологія та патогенез хвороби Брутона
(*авторська інфографіка, створена з використанням генеративних інструментів штучного інтелекту*)

Незрілість В-лімфоцитів і, як наслідок, майже повне зникнення антитіл призводить до підвищеної схильності дитини до частих бактеріальних гнійних інфекцій, які мають важкий рецидивуючий перебіг. Типовим прикладом шкірних проявів при хворобі Брутона є гангренозна ектима (*рис. 6*).

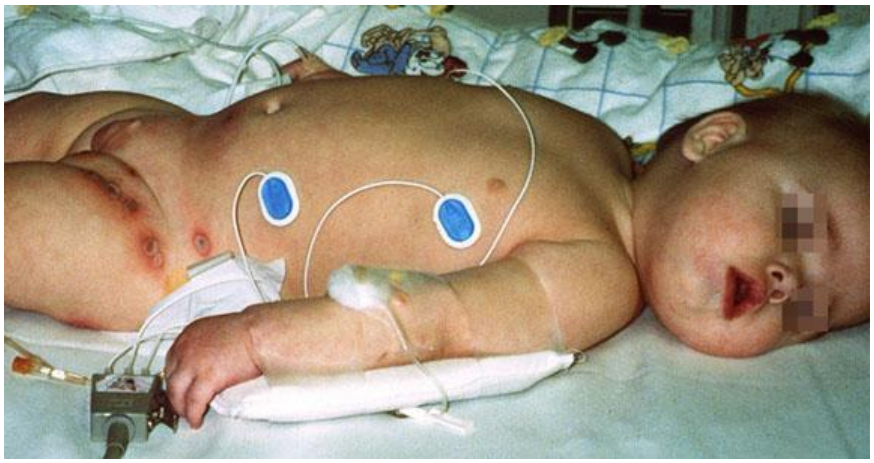


Рис. 6. Виразкові ураження з некротичним центром на стегнах та в паховій ділянці у немовляти із хворобою Брутона
https://ingeniusua.org/articles/khvoroba-brutona-abo-kh-zcheplena-ahammahlobulinemiya

Одним із важливих діагностичних симптомів є те, що периферійні лімфатичні вузли не реагують збільшенням на запальний процес. Захворювання характеризується відсутністю В-лімфоцитів у периферійній крові і суттєвим зниженням рівнів всіх класів імуноглобулінів, тобто спостерігається агаммаглобулінемія.

У дітей із хворобою Брутона можливий розвиток уповільненого артриту, алергічних реакцій на прийом антибіотиків, повільно прогресуючих неврологічних захворювань, злоякісної лімфоми.

Характерними для даного захворювання є наступні імунологічні та лабораторні зміни:

1. Низькі показники імуноглобулінів. Спостерігається значний дефіцит усіх основних класів антитіл (IgG, IgM, IgA, IgD та IgE), що є ключовою ознакою порушення гуморальної ланки імунітету.

2. Відсутність В-клітин. У крові практично відсутні циркулюючі зрілі В-лімфоцити – клітини, що відповідають за вироблення антитіл.

3. Гіпоплазія лімфоїдної тканини. У лімфатичних вузлах, мигдаликах та інших лімфоїдних органах відсутні або значно зменшені зародкові центри та плазматичні клітини, що свідчить про нездатність організму до повноцінної імунної відповіді.

4. Збережена функція Т-клітин. На відміну від В-лімфоцитів, функціональна активність Т-лімфоцитів залишається незмінною.

Лікування

Терапія цього захворювання ґрунтується на двох основних підходах.

1. ***Замісна терапія імуноглобулінами.*** Пацієнтам із цим захворюванням необхідна регулярна замісна терапія імуноглобулінами. Препарати імуноглобулінів

вводяться внутрішньовенно або підшкірно. Стандартна доза введення зазвичай становить від 200 до 600 мг/кг маси тіла дитини щомісяця. Головною метою такого лікування є підтримання адекватного рівня антитіл у крові. Зокрема, слід забезпечити, щоб концентрація імуноглобуліну G (IgG) не опускалася нижче 3 мг/л. Проте, згідно із сучасними клінічними протоколами, оптимальним є рівень 4–5 мг/л і вище. Ця терапія дозволяє компенсувати відсутність власного вироблення антитіл та забезпечує захист організму від інфекційних ускладнень.

2. ***Антибактеріальна терапія.*** Оскільки дефіцит антитіл робить пацієнтів особливо вразливими до бактеріальних інфекцій, невід'ємною частиною лікування є профілактичне або терапевтичне застосування антибіотиків.

Загальний варіабельний імунодефіцит

(загальна варіабельна гіпогаммаглобулінемія)

Визначення «варіабельний» означає варіабельність симптомів та клінічного перебігу. Загальний варіабельний імунодефіцит (ЗВІД) – це група первинних (вроджених) дефіцитів антитіл, що характеризуються зниженими концентраціями IgG та IgA або IgM, а також слабкою відповіддю на вакцинацію [11].

Специфічні генетичні мутації описані у 20–30 % вроджених випадків. Генетичний дефект, мутація в якому є причиною розвитку патології, знаходиться на короткому плечі 6-ї хромосоми в локусі 6p21.3.

Клінічна картина ЗВІД дуже нагадує гіпогаммаглобулінемію Брутона (хвороба Брутона), оскільки для обох станів характерна рецидивуюча піогенна інфекція легень. Проте існують основні відмінності від хвороби Брутона. На відміну від хвороби Брутона, яка трапляється майже виключно у хлопчиків, на ЗВІД хворіють представники обох статей. Початок ЗВІД спостерігається не в дитячому віці, а, як правило, на 15–35-му році життя людини.

Виділяють дві групи хворих на ЗВІД:

1) ЗВІД, що проявляється лише інфекціями;

2) ЗВІД, що проявляється інфекціями із супутніми аутоімунними, запальними або лімфопроліферативними симптомами.

У більшості хворих трапляються рецидивні інфекції, що уражують здебільшого дихальну систему (отит, синусит, бронхіт та пневмонія) та найчастіше спричинені інкапсульованими бактеріями (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*) та *Mycoplasma spp*. У рідкісних випадках інфекційні захворювання викликаються умовно-патогенними мікроорганізмами. Що стосується хронічних захворювань легень, то вони можуть мати перебіг за обструктивним типом: бронхоектази внаслідок рецидивних інфекцій, хронічні обструктивні захворювання легень, БА, та за рестриктивним типом (в середньому у 50 % випадків): неінфекційні

ураження в легеневій паренхімі (гранулематозна хвороба легень), лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія та гранулематозно-лімфоцитарне інтерстиціальне захворювання легень. У 8–22 % випадків несерозні гранульоми можуть виникати, окрім легень, в лімфатичних вузлах і селезінці, рідше в шкірі, печінці, нирках, ШКТ. Внаслідок проліферації лімфоїдної тканини та/або гранульом звертає на себе увагу збільшення лімфатичних вузлів та селезінки (в середньому у 20 % випадків). Захворювання ШКТ спостерігається у 10–30 % випадків і може проявлятися запальними захворюваннями кишківника (найчастіше хвороба Крона), ентеропатією з атрофією ворсинок тонкої кишки (схожа на целіакію, але не має відповіді на безглютенову дієту), вузловою лімфоїдною проліферацією в кишківнику, мальабсорбцією з частим порушенням всмоктування ціанокобаламіну (вітаміну B_{12}), непереносимістю лактози, а також хронічними інфекціями (лямбліоз та ін.), які проявляються хронічною діареєю та синдромом порушеного всмоктування. У 10 % хворих можуть спостерігатися ураження печінки, найчастіше у формі вузлової регенеративної гіперплазії, що характеризується незначною гепатомегалією та холестазом без жовтяниці; дана патологія може призводити до аутоімунного гепатиту та/або нециротичної портальної гіпертензії з ознаками гіперспленізму.

У 40–60 % хворих із загальною варіабельною гіпоімуноглобулінемією можуть розвиватися імуноцитопенії: імунна тромбоцитопенія, аутоімунна гемолітична анемія, імунна нейтропенія тощо.

Вважається, що діагноз ЗВІД може бути встановлений у безсимптомних осіб при наявності таких критерій, як слабка відповідь на вакцинацію та/або відсутність ізогемаглютинінів (анти-А та анти-В); виключення вторинної гіпогаммаглобулінемії, особливо у випадку наявності родича з діагнозом ЗВІД.

Діагноз ЗВІД зазвичай встановлюється із запізненням, що часто призводить до незворотних органних ускладнень, передусім у респіраторній системі. Хворі зі ЗВІД мають у 2–5 разів вищий ризик розвитку неходжкінських лімфом або, рідше, інших новоутворень.

Диференційна діагностика проводиться з вторинною гіпогаммаглобулінемією, іншими первинними імунодефіцитами з порушеннями синтезу антитіл (зокрема комбіновані імунодефіцити) та саркоїдозом.

Характерними є наступні ***специфічні імунологічні порушення:***

- Зниження рівнів класів імуноглобулінів (IgG, а також IgA та/або IgM) – гіпогаммаглобулінемія (зниження понад 2 сигмальних відхилень (SD) від нормальних значень для віку).
- Кількість В-лімфоцитів у крові може бути в межах норми або помірно зниженою. Це відрізняє дану патологію від станів з повною відсутністю цих клітин.

• Порушення Т-клітин. Часто також спостерігаються порушення в роботі Т-лімфоцитів, що вказує на комбінований імунодефіцит, який впливає як на клітинну, так і на гуморальну ланку імунітету. В деяких випадках спостерігається зниження рівня Т-хелперів і підвищення рівня Т-супресорів. Обов'язковим є виключення тяжкого дефіциту та дисфункції Т-лімфоцитів, особливо у хворих з IgG > 1 г/л.

Лікування

Терапія ЗВІД симптоматична і ґрунтується на замісній терапії.

Регулярна замісна *терапія людським імуноглобуліном*: початкова місячна доза становить 0,4–0,5 г/кг внутрішньовенно або 0,4–0,6 г/кг п/ш. Вищі дози (0,6–0,8 г/кг) рекомендуються хворим з бронхоектазами або іншим хронічними захворюваннями легень, шлунково-кишковими захворюваннями, аутоімунною цитопенією або спленомегалією. Лікування Ig знижує ризик розвитку респіраторних інфекцій, може сповільнити прогресування хронічного захворювання легень та контролювати симптоми аутоімунних захворювань, проте не впливає на виникнення шлунково-кишкових інфекцій та захворювань, утворення гранульом або ризик розвитку новоутворень.

Антибіотикотерапія – рання та іноді тривала при гострих респіраторних інфекціях. Проведення антибіотикопрофілактики (передусім амоксицилін, котримоксазол та макроліди) розглядають у хворих, у яких виникають респіраторні інфекції, незважаючи на лікування Ig, а також у хворих, які приймають постійно глюкокортикоїди (ГК) або інші імуносупресивні препарати.

У випадку дуже тяжкої форми ЗВІД можна розглянути алогенну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин ТГСК.

При лікуванні ускладнень використовують:

• отоларингологічне лікування синуситів;

• лікування бронхоектазів, включаючи дихальну реабілітацію;

• лікування аутоімунних цитопеній: ГК; ритуксимаб; спленектомія з урахуванням її можливих несприятливих наслідків для хворого; призначення вищих доз імуноглобулінів та/або антибіотикопрофілактики;

• лікування гранулематозної хвороби низькими дозами ГК або іншими імуносупресорами;

• лікування запальних захворювань кишківника месалазином або ГК, які слабо всмоктуються (будесонід), можливо іншими ГК чи іншими імуносупресивними препаратами (азатіоприн, меркаптопурин);

• імуносупресивне лікування інтерстиціальної пневмонії, зазвичай азатіоприном у поєднанні з ритуксимабом.

При вакцинації дітей зі ЗВІД рекомендується уникати використання живих вакцин. Інші інактивовані вакцини є безпечними для осіб зі ЗВІД, але їх ефективність важко передбачити. Деякі експерти рекомендують проводити щорічну

вакцинацію проти грипу, а також вводити відповідні інактивовані вакцини перед подорожами. Можна вакцинувати живими вакцинами членів сім'ї дитини зі ЗВІД.

Що стосується прогнозу захворювання, варто зазначити, що застосування імуноглобулінів значно подовжило життя хворих на ЗВІД завдяки зниженню частоти та тяжкості інфекційних ускладнень. Виживаність становить близько 80 %. Найпоширенішими причинами смерті є хронічні захворювання легенів та новоутворення.

Транзиторна гіпогаммаглобулінемія у дітей
(повільний імунологічний старт)

Транзиторна гіпогаммаглобулінемія (ТГГ) – це тимчасове зниження рівня антитіл (імуноглобулінів, особливо IgG) в крові, яке зазвичай виникає у віці 5–6 місяців, коли материнські IgG, які дитина отримала через плаценту матері до цього віку вже катаболізувались, а продукція власних IgG «запізнюється». Тобто це повільне дозрівання імунної системи (зокрема Т-хелперів), що призводить до несвоєчасного переключення В-клітин на продукцію власних антитіл. Такий «природний імунодефіцитний стан» трапляється у 5–8 % немовлят. Частіше зустрічається у недоношених немовлят, бо вони отримують значно менше антитіл від матері, ніж доношені малюки. Коли імунна система дозріває (в середньому до 3–5 років життя), відбувається самостійне одужання: стан зазвичай минає без специфічного лікування. Рівень IgG, як правило, нормалізується до 2–4 років життя. Тобто більшість дітей «переростають» цей стан без наслідків. Це фізіологічний стан, а не справжній імунодефіцит.

У багатьох дітей стан може протікати безсимптомно. Проте іноді здорова (найчастіше 5–6-місячна) дитина раптово, без видимих причин починає хворіти на часті бактеріальні інфекції ЛОР-органів (отити, синусити та ін.), рецидивуючі інфекції дихальних шляхів (бронхіти, пневмонії) та ШКТ (діарея). Характерним є наявність незмінених лімфатичних вузлів і мигдаликів.

Оцінка відповіді на вакцинацію є важливим показником для діагностики стану: чи здатна дитина виробляти антитіла після щеплень (проти правця, дифтерії та ін.). Це допомагає відрізнити ТГГ від серйозніших первинних імунодефіцитів. Дитину з ТГГ вакцинують згідно з календарем щеплень. Додатково проводять щеплення проти пневмококу та грипу.

Діагностика базується на клінічних проявах, аналізі відповіді на вакцини та імунологічних тестах, які показують:

- рівень IgG нижче вікової норми (часто на 2 SD);
- нормальну кількість В-лімфоцитів (на відміну від ПІД);
- рівні IgA та IgM нормальні або помірно знижені.

Лікування

Стан зазвичай минає сам по собі і, як правило, необхідним є лише спостереження (більшість дітей потребують регулярного контролю рівнів імуно-

глобулінів (раз на 3–6 місяців) та адекватна антибіотикотерапія, особливо у недоношених немовлят при необхідності лікування бактеріальних інфекцій.

Важливим є мінімізація контактів з хворими людьми в період активного росту дитини.

Даних за ефективність замісної терапії при ТГГ недостатньо. Замісна терапія внутрішньовенним імуноглобуліном (ВВІГ) призначається рідко, лише при тяжких рецидивуючих інфекціях. Замісна терапія імуноглобулінами призначається при частих інфекційних захворюваннях з важким перебігом (пневмонія, менінгіт, сепсис) та зниженні рівня сироваткового IgG (нижче вікової норми на 2 SD) до нормалізації показників.

Селективний дефіцит імуноглобулінів
(дисгаммаглобулінемія)

Селективний дефіцит імуноглобулінів – це група первинних імунодефіцитів, що характеризуються значним зниженням у сироватці крові рівня одного або двох (не більше) основних класів Ig за нормального або підвищеного вмісту інших. Причина цього імунодефіциту може бути пов'язана з порушенням перемикання синтезу з IgG на IgA. Можуть хворіти як діти, так і дорослі.

Найчастіше трапляється селективний дефіцит IgA (СДIgA) (поширеність 1:500–700 осіб) і рідко – IgG та IgM.

СДIgA – це найпоширеніший ПІД, що характеризується ізольованим зниженням рівня сироваткового IgA при нормальних рівнях IgG та IgM, у пацієнтів віком понад 4 роки.

Етіопатогенез

На відміну від хвороби Брутона, де дефект відбувається на етапі пре-В-клітини, при СДIgA кількість В-лімфоцитів у периферійній крові **нормальна**.

Механізм: порушення термінальної диференціації В-клітин у плазматичні клітини, що секретують IgA.

Генетичний аспект: асоціація з гаплотипами HLA (A1, B8, DR3), що вказує на складну полігенну природу. Часто спостерігається зв'язок із геном *TNFRSF13B* (Tumor necrosis factor receptor superfamily member 13B*)*.

Клінічні фенотипи

Дефіцит IgA часто має безсимптомний перебіг. Проте у деяких пацієнтів, особливо при поєднанні з дефіцитом продукції IgG, він створює серйозні проблеми, такі як:

- рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів: синусити, отити, бронхіти; слід пам'ятати, що дефіцит секреторного IgA відкриває «ворота» для адгезії бактерій та вірусів на слизових.
- хронічні захворювання травного тракту (через відсутність місцевого захисту слизових): схильність до лямбліозу (*Giardiasis*), синдром мальабсорбції;

• розвиток алергічних захворювань: висока частота атопічного дерматиту, бронхіальної астми та харчової алергії;

• розвиток аутоімунних захворювань: целіакія, системний червоний вовчак (СЧВ) та підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень.

Діагностичні критерії за даними ESID

1. Рівень сироваткового IgA **< 0,07 г/л** (виміряний двічі).

2. Вік пацієнта **> 4 років** (виключення транзиторної гіпогаммаглобулінемії).

3. Нормальні рівні IgG та IgM.

4. Виключення вторинних причин (наприклад прийом препаратів: вальпроати, пеніциламін).

5. Нормальна відповідь антитіл на вакцинацію (диференційна діагностика із ЗВІД).

Терапевтична стратегія та «червоні прапорці»

• ***Заборона замісної терапії ВВІГ:*** препарати внутрішньовенного імуноглобуліну **не показані**, оскільки вони містять переважно IgG.

• ***Ризик анафілаксії:*** у 30–40 % пацієнтів із СДIgA виробляються антитіла **анти-IgA** (класу IgE або IgG); є ризик фатальних анафілактичних реакцій при переливанні препаратів крові, що містять IgA (через наявність антитіл до IgA).

Лікування

Лікування інфекцій антибіотиками

При необхідності гемотрансфузій – використання відмитих еритроцитів або крові від донорів із таким самим дефіцитом IgA.

СДIgA часто є динамічним станом. У 15–20% випадків він може трансформуватися у ЗВІД, що потребує щорічного моніторингу рівнів усіх класів імуноглобулінів.

Селективний дефіцит IgM

Селективний дефіцит IgM (СДIgM) – це рідкісний варіант ПІД, що характеризується ізольованим зниженням рівня сироваткового IgM нижче 2 стандартних відхилень від вікової норми (зазвичай < 0,4 г/л у дорослих) при нормальних рівнях IgG та IgA, а також відсутності дефектів клітинної ланки імунітету.

У хворих спостерігається підвищена чутливість до грамнегативних бактерій та інфекцій, що супроводжуються бактеріємією (сепсис, менінгіт).

Епідеміологія та етіологія

Поширеність СДIgM в загальній популяції оцінюється приблизно як 0,03 %. Стан може бути як первинним (генетично детермінованим), так і вторинним (внаслідок неоплазій В-клітинної лінії, застосування імуносупресорів або втрати білка).

Генетичний базис залишається гетерогенним; описані випадки мутацій у генах, відповідальних за рекомбінацію та переключення класів антитіл, проте специфічного єдиного локусу не визначено.

Патогенез

IgM є «першою лінією захисту» і відіграє критичну роль у таких процесах:

- аглютинація патогенів та активація комплементу за класичним шляхом;
- опсонізація інкапсульованих бактерій (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*);
- регуляція аутоімунітету: природні IgM допомагають у кліренсі апоптотичних клітин, запобігаючи розвитку системного запалення.

Клінічна картина

Значна частина пацієнтів залишається асимптомною до певного часу. Проте у клінічній практиці ми найчастіше стикаємося з такими проявами:

1. Рецидивуючі інфекції: переважно синопульмональні (синусити, отити, пневмонії) та інфекції сечовивідних шляхів. Характерна схильність до тяжкого перебігу грибкових та вірусних захворювань.

2. Атопічні стани: висока частота алергічного риніту, бронхіальної астми та екземи.

3. Аутоімунні захворювання: СЧВ, ревматоїдний артрит, аутоімунна тиреоїдопатія.

4. Спленомегалія: часто спостерігається при поєднанні з лімфопроліферативними розладами.

Діагностика

Для встановлення діагнозу необхідно дотримуватися наступного алгоритму:

- рівень IgM: двічі підтверджене зниження < 2 SD від норми;
- рівні IgG та IgA: повинні бути в межах норми (диференційна діагностика із ЗВІД;
- оцінка специфічної відповіді: визначення титрів антитіл до полісахаридних антигенів (наприклад до пневмокока) після вакцинації; часто у пацієнтів із СДIgM виявляється порушення продукції специфічних IgG;
- проточна цитометрія: кількість CD19+ (В-клітин) зазвичай в нормі, проте може спостерігатися зниження кількості В-клітин пам'яті (CD27+).

Лікування

Єдиного протоколу лікування СДIgM не існує, терапія має бути індивідуалізованою:

- спостереження: асимптомні пацієнти з нормальною відповіддю на вакцинацію;
- антибіотикотерапія: раннє та агресивне лікування бактеріальних інфекцій; у важких випадках – профілактичні дози антибіотиків;
- вакцинація: кон'юговані вакцини проти пневмокока та менінгокока є обов'язковими; контроль титрів після щеплення;
- замісна терапія ВВІГ: не є стандартною, оскільки IgM не міститься в препаратах IgG; призначається лише за умови супутнього дефіциту специфічних антитіл IgG та частих інфекцій;

Важливо! *Завжди слід підозрювати селективний дефіцит IgM у пацієнтів з важким перебігом менінгококової інфекції або сепсисом, викликаним інкапсульованою флорою, навіть якщо загальний рівень гамма-глобулінів виглядає стабільним.*

Найважчі клінічні прояви спостерігаються при **селективному дефіциті субкласів IgG.** Загальний рівень IgG може залишатися в межах норми, але знижується рівень одного або декількох субкласів (найчастіше IgG2 або IgG3). Часто поєднується з дефіцитом IgA. Хворі страждають на рецидивні гнійні отити, синусити та пневмонії.

Епідеміологія та поширеність

Статистика щодо селективного дефіциту IgG суттєво варіює залежно від популяції та критеріїв діагностики. На відміну від селективного дефіциту IgA, дефіцит субкласів IgG трапляються рідше, але часто в комбінації з ним.

Загальна популяція: поширеність оцінюється в межах **1:2 000–1:5 000**.

Групи ризику: серед пацієнтів із рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів цей показник може сягати **10–20 %.**

Частота за субкласами:

1. **IgG1:** трапляється вкрай рідко як ізольована форма, зазвичай супроводжує загальний варіабельний імунодефіцит (ЗВІД).

2. **IgG2:** найчастіший у дітей (часто асоційований із дефіцитом IgA та порушенням відповіді на полісахаридні антигени).

3. **IgG3:** найчастіший у дорослих.

В *табл. 2* представлена диференційна діагностика селективного дефіциту субкласів IgG: мішені та клінічні прояви.

Таблиця 2

Диференційна діагностика селективного дефіциту субкласів IgG: мішені та клінічні прояви

Субклас	Основна мішень (антигени)	Клінічні прояви
IgG1	Білкові антигени (віруси, токсини)	Важкі піогенні інфекції (рідко ізольовано)
IgG2	Полісахаридні антигени (S. pneumoniae)	Рецидивуючі отити, синусити у дітей
IgG3	Білкові антигени, віруси	Хронічні бронхолегеневі захворювання у дорослих
IgG4	Хронічна антигенна стимуляція	Часто безсимптомно (якщо не частина IgG4-асоційованої хвороби)

Алгоритм діагностики селективного дефіциту субкласів IgG

Діагностика не повинна ґрунтуватися виключно на поодинокому вимірюванні концентрації ізотипів. Важливо дотримуватися етапності, щоб уникнути гіпердіагностики транзиторних станів.

Етап І: Клінічний відбір (Критерії включення).

Обстеження на субкласи IgG показане пацієнтам, які мають:

1) рецидивуючі бактеріальні інфекції дихальних шляхів (понад 6 отитів/рік, 2 синусити/рік або 2 пневмонії/рік);

2) нормальні показники загального IgG, IgA та IgM (або ізольоване помірне зниження IgA);

3) відсутність вторинних причин імуносупресії (прийом ГКС, цитостатиків, білкова втрата).

Етап II: Лабораторна верифікація (Кількісний аналіз).

Визначення рівнів IgG1, IgG2, IgG3 та IgG4 методом радіальної імунодифузії або нефелометрії.

Важливо! *Діагноз встановлюється лише при зниженні рівня субкласу нижче 2 стандартних відхилень (-2SD) від вікової норми, зафіксованому* ***двічі*** *з інтервалом в 1–3 місяці.*

Етап III: Оцінка функціональної здатності (Золотий стандарт).

Це критичний етап. Низький рівень субкласу без порушення антитілоутворення часто не потребує лікування.

- ***Тест на специфічну відповідь:*** оцінка титрів антитіл до білкових (правцевий / дифтерійний анатоксин) та полісахаридних (*S. pneumoniae*) антигенів.
- ***Пробна вакцинація:*** якщо вихідні титри низькі, проводиться вакцинація (наприклад «Пневмо-23» або ПКВ-13) з повторним вимірюванням титрів через 4–6 тиж.

Алгоритм диференційної діагностики та тактика ведення пацієнтів при виявленні дефіциту субкласів IgG представлено в *табл. 3.*

Таблиця 3

Алгоритм диференційної діагностики та тактика ведення пацієнтів при виявленні дефіциту субкласів IgG

Клінічна ситуація	Ймовірний діагноз	Тактика
↓ IgG субкласу + ↓ відповідь на вакцинацію	Селективний дефіцит субкласу	Диспансерне спостереження, імунокорекція
↓ IgG субкласу + нормальна відповідь на вакцинацію	Варіант норми / Лабораторний феномен	Лікування як імунокомпетентного пацієнта
↓ IgG1 + ↓ IgG2 + ↓ IgA	Підозра на ЗВІД (CVID)	Глибоке генетичне / фенотипове обстеження

Примітка: ↓ – зниження показника нижче вікової норми (менше -2SD) у двох послідовних вимірюваннях.

Моніторинг стану

Пацієнти повинні проходити обстеження кожні **6–12 міс**:

- спірометрія (контроль функції дихання);
- КТ легень високої роздільної здатності (за підозри на бронхоектази – 1 раз на 2–3 роки);
- повторний контроль рівнів IgG та субкласів (особливо у дітей, оскільки можливе спонтанне одужання з віком – так зване «дозрівання» імунної системи).

У *додатку 3* представлена Пам'ятка для батьків пацієнтів із підозрою або встановленим діагнозом «Селективний дефіцит субкласу IgG / Дефіцит специфічних антитіл».

Дефіцит специфічних антитіл (SAD) – стан, при якому рівні всіх класів імуноглобулінів у нормі, але організм не здатний виробляти ефективні антитіла проти конкретних антигенів (найчастіше – полісахаридних оболонок бактерій, наприклад пневмокока).

З метою діагностики SAD проводять скринінг рівнів IgA, IgM, IgG та їх субкласів методом електрофорезу білків сироватки або імуноферментного аналізу.

До специфічних імунологічних порушень відносять наступні:

1) слідові кількості IgA (за умов його дефіциту) при нормальному або зниженому рівні IgG;

2) нормальний або підвищений рівень IgM у сироватці крові;

3) кількість В-лімфоцитів, як правило, у межах норми;

4) у деяких випадках спостерігається зниження кількості Т-хелперів та підвищення рівня Т-супресорів.

Лікування

Терапія симптоматична: антибіотикотерапія при інфекціях. Основний метод лікування SAD – замісна терапія, особливо при дефіциті IgG або комбінованих дефіцитах. Замісна терапія ВВІГ призначається лише при дефіциті субкласів IgG або специфічних антитіл, якщо є важкі бактеріальні інфекції. ВВІГ призначається у дозі 200−400 мг/кг маси тіла дитини 1 раз на 3–4 тиж. Контроль ефективності: рівень IgG у периферичній крові пацієнта має підтримуватися не нижче 3 г/л. При ізольованому дефіциті IgA ВВІГ протипоказана.

Важливі застереження:

- Слід дотримуватися обережності через ризик розвитку анафілактичного шоку. Це пов'язано з можливістю продукції анти-IgA-антитіл у пацієнтів з дефіцитом IgA.
- Для замісної терапії SAD у таких випадках потрібно використовувати препарати, що не містять IgA.
- Вакцинація (крім живих вакцин у важких випадках).

Диференційна діагностика селективного дефіциту субкласів IgG та дефіциту специфічних антитіл представлена в *табл. 4.*

Таблиця 4

Диференційна діагностика селективного дефіциту субкласів IgG та дефіциту специфічних антитіл

Ознака	Селективний дефіцит субкласів IgG	Дефіцит специфічних антитіл
Кількісний рівень IgG	Знижений один або декілька субкласів (найчастіше IgG2 або IgG3)	Нормальний (загальний IgG та всі субкласи в межах вікової норми)
Відповідь на білкові антигени (правцевий анатоксин)	Зазвичай збережена	Збережена
Відповідь на полісахариди (пневмококова вакцина)	Часто знижена (особливо при дефіциті IgG2)	Завжди знижена або відсутня (це головний критерій)
Патогенез	Порушення перемикання класів імуноглобулінів або дозрівання В-клітин	Дефект розпізнавання складних цукрів (полісахаридів) на поверхні бактерій
Вік встановлення діагнозу	Можливо з 2 років (після фізіологічної гіпогаммаглобулінемії)	Не раніше 2 років (до цього віку відповідь на полісахариди фізіологічно слабка)

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ З ДЕФІЦИТОМ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ

Дефіцит клітинного імунітету (Т-ланки) становить 5–10 % загальної кількості імунодефіцитів і проявляється різними симптомокомплексами.

Синдром Ді Джорджі

Синдром Ді Джорджі – це генетичне захворювання, причиною якого є мікроделеція (видалення невеликої ділянки) частини 22-ї хромосоми, найчастіше у локусі 22q11.2, що впливає на гени, важливі для розвитку, та призводить до формування вроджених вад серця, проблем з імунною системою, порушень розвитку тимусу, щитоподібної і паращитоподібних залоз та проявляється характерними рисами обличчя. У більшості випадків виникає спонтанно і не успадковується. Клінічна картина синдрому Ді Джорджі зумовлена комбінованим дефіцитом Т-лімфоцитів та порушенням розвитку паращитоподібних залоз та інших органів.

Основні прояви синдрому Ді Джорджі включають:

- ***Імунодефіцит.*** У зв'язку з недорозвиненим або відсутнім тимусом відбувається зниження кількості та функції Т-лімфоцитів і зниження здатності продукувати антитіла за нормальної кількості В-лімфоцитів. Внаслідок дефіциту Т-клітин пацієнти страждають від рецидивуючих інфекцій, спричинених широким спектром патогенів: віруси, паразити, деякі бактерії та гриби.
- ***Ендокринні та неврологічні прояви.*** Ознаки дисфункції паращитоподібних залоз (гіпопаратиреоїдизм). Недорозвинення (гіпоплазія) паращитоподібних залоз призводить до різкого зниження рівня кальцію в крові (гіпокальціємія) та виникнення судом, що є одним із найбільш ранніх симптомів захворювання.
- ***Вроджені вади та дисморфія.*** Синдром Ді Джорджі пов'язаний із порушенням ембріонального розвитку третьої та четвертої глоткових кишень, що призводить до множинних вад.

Дисморфія обличчя: неправильно сформовані та низько посаджені вуха, маленька нижня щелепа, порушення розвитку піднебіння (розщелина, вовча паща), антимонголоїдний розріз очей (зовнішній кут ока нижчий за внутрішній). Фенотипічні ознаки дітей із синдромом Ді Джорджи представлено на *рис. 7*.



Рис. 7. Діти із синдромом Ді Джорджи
https://dnk-center.kz/di_george_syndrome.php

Вади розвитку внутрішніх органів:

– атрезія (відсутність або недорозвинення) стравоходу;
– недорозвинення нирок і сечоводів;
– вади розвитку порожнистих вен;
– вроджені вади серця (дефекти перегородок, тетрада Фалло).

• ***Затримка психомоторного та мовного розвитку,*** труднощі у навчанні. У деяких випадках можуть спостерігатися психічні та/або поведінкові відхилення.

• ***Небезпечні (до летальної) реакції на живі, атенуйовані вакцини*** (наприклад проти кору, поліомієліту, БЦЖ).

Діагностика синдрому Ді Джорджі базується на клінічних ознаках та підтверджується генетичними тестами, передусім флуоресцентною гібридизацією in situ (FISH-методом) та хромосомним мікроматричним аналізом для виявлення делеції у 22-й хромосомі, а також біохімічними та імунологічними дослідженнями (кальцій, паратгормон, Т-клітини) й інструментальними обстеженнями (ехокардіографія (ЕхоКГ), рентгенографія грудної клітки), що допомагають оцінити функціонування органів.

1. Клінічна діагностика:

• огляд: виявлення характерних рис обличчя, розщелин піднебіння, низько посаджених вух, проблем із зубами;

• анамнез: часті інфекції (через імунодефіцит), судоми (через гіпокальціємію).

2. Лабораторні тести:

• біохімічне дослідження крові: гіпокальціємія та зниження рівня паратгормону;

• імунологічні тести: підрахунок загальних лімфоцитів, Т- та В-клітин, оцінка функції Т-клітин (зниження чи відсутність тимуса), рівень імуноглобулінів.

3. Інструментальні дослідження:

• ЕхоКГ: виявлення вроджених вад серця (наприклад тетрада Фалло);

• рентгенографія грудної клітки / УЗД: оцінка розміру та функцій тимуса (може бути відсутній або зменшений) та паращитоподібних залоз.

4. Молекулярно-генетичні тести для підтвердження делеції:

• FISH-метод – цитогенетичний тест для виявлення мікроделеції в локусі 22q11.2;

• хромосомний мікроматричний аналіз – сучасний метод, що виявляє делеції по всьому геному;

• мультиплексна лігаційно-залежна зондова ампліфікація.

Лікарі-спеціалісти вузького профілю (генетик, кардіолог, імунолог) комбінують ці методи для встановлення точного діагнозу та визначення ступеня ураження органів.

Лікування спрямоване на корекцію імунного та ендокринного дефіцитів.

1. ***Імунологічна корекція.*** Пересадка тимуса є основним методом відновлення Т-клітинного імунітету у випадках повної аплазії тимуса. Введення гормонів

тимуса використовується із замісною метою для стимуляції дозрівання існуючих Т-клітин або їх попередників.

2. ***Симптоматична терапія*** спрямована на усунення клінічних проявів захворювання. Основними напрямками лікування є корекція гіпокальціємії для запобігання розвитку судом, які можуть бути спричинені дисфункцією паращитоподібних залоз (гіпопаратиреоїдизмом). Крім того, необхідне ефективне лікування рецидивуючих інфекцій, що є ключовою проблемою для пацієнтів.

Прогноз (наявні спостереження). Згідно з наявними клінічними спостереженнями у дітей із частковим дефіцитом тимуса (якщо дитина доживає до п'ятирічного віку) прояви синдрому Ді Джорджі (зокрема імунні порушення) поступово нівелюються (зменшуються або зникають), оскільки Т-клітинний імунітет може частково відновитися.

Хронічний слизово-шкірний кандидоз

Хронічний слизово-шкірний кандидоз є класичним прикладом селективного (вибіркового) дефіциту Т-клітинної відповіді, спрямованої винятково проти антигенів грибів роду *Candida*. Суть дефекту полягає саме в цій вибірковій недостатності реакції Т-клітин. Важливо, що при цьому гуморальний імунітет, який відповідає за синтез антитіл, залишається непорушеним.

Захворювання характеризується хронічним і рецидивуючим ураженням, спричиненим грибом *Candida albicans* з наступною локалізацією: шкіра, нігті, волосиста частина голови та слизові оболонки (ротова порожнина, статеві органи) (*рис. 8*). Часто супроводжується аутоімунними ендокринними захворюваннями (гіпопаратиреоз, хвороба Аддісона та ін.).



Рис. 8. Кандидоз шкіри рук, слизової ротової порожнини, стравоходу

Імуно-лабораторні особливості:

1. Незмінена кількість Т-лімфоцитів.

2. Загальна Т-клітинна функція: нормальна проліферативна відповідь Т-лімфоцитів на неспецифічні мітогени, такі як фітогемаглютинін.

Специфічний дефект Т-клітин: різке зниження здатності Т-лімфоцитів активуватися та продукувати лімфокіни (цитокіни, які координують імунну відповідь), зокрема фактор, який пригнічує міграцію макрофагів у присутності антигену *Candida albicans*.

Важливо! *Відповідь на інші антигени та мітогени може бути не порушена (селективний дефект*).

3. Шкірні тести гіперчутливості уповільненого типу на антиген *Candida* негативні.

4. Гуморальна відповідь на антиген *Candida* не порушена (тобто антитіла до *Candida* продукуються).

Лікування

1. Протигрибкова терапія. Використовуються системні та місцеві антифунгальні препарати для контролю хронічної інфекції.

2. Імунокорекція.

3. Пересадка тимуса.

ХАРАКТЕРИСТИКА КОМБІНОВАНИХ Т- і В-ІМУНОДЕФІЦИТІВ

Комбіновані Т- і В-імунодефіцити становлять 10–25 % загальної кількості первинного імунодефіциту.

Тяжкий комбінований імунодефіцит

Тяжкий комбінований імунодефіцит (ТКІД) – це група найбільш тяжких ПІД, що характеризуються глибоким порушенням функції та/або кількості як Т-, так і В-лімфоцитів.

Виділяють два типи ТКІД: Х-зчеплений та аутосомно-рецесивний.

На Х-зчеплений тип ТКІД хворіють переважно хлопчики, оскільки локалізація дефекту відбувається на локусі Xq13-21.1 (ген розташований на Х-хромосомі). Захворювання має наступні специфічні ознаки:

- порушення диференціювання стовбурової клітини у В- і Т-лімфоцити;
- основний дефект: мутація гена, що кодує гамма-ланцюг рецептора до ІЛ-2 та інших цитокінів, таких як ІЛ-4, ІЛ-7, ІЛ-9, ІЛ-15, ІЛ-21, на Т-лімфоцитах;
- порушення функції гамма-ланцюга: це трансдуктор сигналу при зв'язуванні рецептора з цитокінами (ІЛ-2 та ін.), необхідними для проліферації та виживання лімфоцитів.

Аутосомно-рецесивний тип ТКІД розвивається внаслідок такого специфічного дефекту, як мутація гена тирозинкінази ZAP-70. Це транскодуктор сигналу в Т-лімфоцитах, необхідний для їхньої проліферації та активації. Характерною ознакою є відсутність CD8+ клітин у периферичній крові.

Клінічні особливості ТКІД

Для ТКІД характерно: еритродермія, десквамація шкіри (*рис. 9*), алопеція, хронічна діарея, лімфаденопатія та гепатоспленомегалія. Діти, хворі на ТКІД, мають затримку фізичного розвитку.





Рис. 9. Еритематозні та папуло-сквамозні висипи на тулубі та обличчі немовляти при ТКІД
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1027811711000322

ТКІД часто називають «синдром хлопчика в бульбашці» через необхідність забезпечення стерильних умов для виживання дитини.

Хворі, як правило, помирають у перші 1–2 роки життя від генералізованої інфекції, якщо не отримують лікування. Характерні рецидивуючі та тяжкі інфекційні захворювання (вірусні, бактеріальні, протозойні та мікози). На рентгенограмі грудної клітки відсутня тінь тимуса (*рис. 10*).



Рис. 10. Оглядова рентгенограма органів грудної клітки немовляти з ТКІД. Візуалізується симптом «вузького середостіння» внаслідок аплазії тимуса
https://radiologykey.com/of-the-pediatric-thymus-and-thymic-disorders/

Лабораторна картина відображає глибоке порушення обох ланок імунітету:

- лімфоцитопенія: значне зниження загальної кількості лімфоцитів;
- знижена кількість і функція Т-лімфоцитів;
- зниження рівня В-лімфоцитів (або вони можуть бути присутні, але не функціональні, як при Х-зчепленому типі тяжкого комбінованого імунодефіциту);
- гіпогаммаглобулінемія (зниження рівня Ig у сироватці крові);
- знижені шкірні тести гіперчутливості уповільненого типу та знижена продукція антитіл.

Лікування

ТКІД є невідкладним станом, що вимагає агресивного та часто радикального лікування:

- трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) є основним і єдиним радикальним методом лікування, оскільки дозволяє відновити дефектну гемопоетичну систему;
- антибіотикотерапія використовується для лікування та профілактики інфекцій;
- ВВІГ використовується як замісна терапія для забезпечення пасивного гуморального захисту;
- експериментальні / альтернативні методи: генна терапія сьогодні стає високоефективним методом лікування ТКІД поряд із ТГСК; введення гормонів тимуса, пересадка клітин ембріональної печінки й тимуса практично на застосовуються.

Синдром Луї-Бар

(атаксія-телеангіектазія)

Синдром Луї-Бар – це комбінований Т- і В-імунодефіцит з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Захворювання діагностується у віці 5–7 років однаково часто як у хлопчиків, так і у дівчаток. Прогноз варіабельний: деякі пацієнти доживають до 20 і навіть до 40 років. До неврологічних та судинних проявів відносять прогресуючу мозочкову атаксію (порушення координації рухів (*рис. 11*), яка є першим і найбільш характерним симптомом, що схильний до прогресування з часом. Також характерна наявність телеангіектазій – розширення дрібних кровоносних судин (судинних «зірочок») на шкірі та кон'юнктиві (*рис. 12*).



Рис. 11. Дитина із синдромом Луї-Бар
https://www.mif-ua.com/archive/article/40079

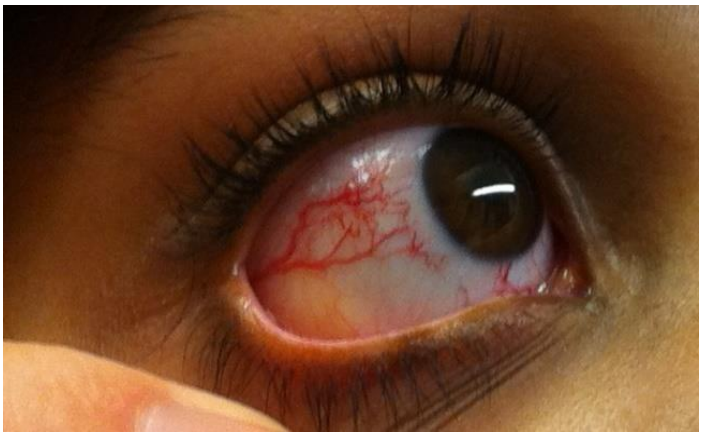


Рис. 12. Телеангіектазія ока
https://mdsearchlight.com/neurology/ataxia-telangiectasia-louis-bar-syndrome/

До імунодефіцитних проявів відносять рецидивуючі інфекції приносових пазух і легень вірусної та бактеріальної етіології. Внаслідок частих інфекцій розвивається бронхоектатична хвороба, а як довгострокові ускладнення – ураження нервової, ендокринної та судинної систем.

Хворі мають високий ризик розвитку злоякісних пухлин (лімфоми, лейкемії та рак шлунка) через порушення репарації ДНК. Діти із синдромом Луї-Бар мають відставання в розумовому розвитку. Характерні також загальмованість, адинамія та обмеженість інтересів.

Специфічні імунологічні порушення:

- мутація в гені ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated), розташованому на хромосомі 11q 22.3; цей ген відповідає за відновлення пошкоджень ДНК і регуляцію клітинного циклу;
- порушення функції Т- і В-лімфоцитів;
- гіпоплазія (недорозвинення) вторинних лімфоїдних органів: тимуса, селезінки, лімфатичних вузлів та мигдаликів;
- знижений рівень IgA, IgE та IgG у сироватці крові;
- підвищений рівень альфа-фетопротеїну.

Лікування

1. Замісна ВВІГ вважається «золотим стандартом» лікування дітей із синдромом Луї-Бар.

2. Симптоматичні терапія: неврологічна підтримка, реабілітаційні заходи.

3. Трансплантація кісткового мозку(ТКМ) застосовується вкрай рідко через екстремальну чутливість до радіо- та хіміотерапії.

4. Призначення гормонів тимуса. На сьогодні клінічна ефективність при синдромі Луї-Бар вважається низькою.

Синдром Віскотта – Олдріча

Переважно хворіють хлопчики. Перші прояви можливі з 1,5-місячного віку, але повна клінічна картина зазвичай розвивається пізніше.

Синдром Віскотта – Олдріча класично характеризується *тріадою симптомів:*

1) екзема: хронічне, часто тяжке ураження шкіри (*рис. 13*);

2) тромбоцитопенія: зниження кількості тромбоцитів, часто з малим розміром самих тромбоцитів;

3) рецидивуючі піогенні інфекційні захворювання: як правило, маніфестують з 6-місячного віку.



Рис. 13. Синдром Віскотта – Олдріча: екзема *https://kiai.com.ua/ua/archive/2018/7%28112%29/pages-48-52/sindrom-viskotta-oldricha-pervinniy-kombinovaniy-imunodeficit-u-praktici-dityachogo-alergologa-*

Додаткові прояви:

1. Геморагічний синдром проявляється плямисто-петехіальним висипом (*рис. 14*). В основі його розвитку лежить мікротромбоцитопенія, що клінічно маніфестує меленою (дьогтьоподібними випорожненнями), пурпурою, екхімозами та повторними носовими кровотечами.

2. Ускладнення. Згодом часто розвиваються аутоімунні захворювання (наприклад гемолітична анемія, васкуліт) та онкопатології (переважно лімфоми та лейкемії).



Рис. 14. Синдром Віскотта – Олдріча:
A – множинні петехіальні висипання на обличчі та підшкірна гематома під правим оком;
B – екзематозне ураження шкіри стопи
https://en.wikipedia.org/wiki/Wiskott%E2%80%93Aldrich_syndrome

Специфічні імунологічні порушення:

1. Генетичний дефект: мутація в гені WASP (Wiskott-Aldrich Syndrome Protein), розташованому на Х-хромосомі (локус Xp.11-11.3). Білок WASP є важливим для формування цитоскелета та сигналінгу в гемопоетичних клітинах.

2. Специфічні імунологічні порушення:

- дефект Т-клітинної ланки; порушена активація CD4+ і CD8+ клітин;
- порушення продукції IgM у відповідь на капсульовані бактерії (наприклад пневмококи), що призводить до слабкої відповіді на полісахаридні антигени;
- рівні IgA та IgE підвищені (особливо IgE, що корелює з екземою та алергічними проявами);
- рівень IgG у нормі;
- ізогемаглютиніни – знижені або відсутні (це IgM антитіла проти антигенів груп крові, що відображає дефект IgM відповіді);
- кількість В-лімфоцитів у нормі, але їхня функція порушена.

Лікування

1. ТКМ – це єдиний радикальний метод лікування, який може вплинути на імунодефіцит та тромбоцитопенію.

2. Генна терапія: введення функціональної копії гена WAS у власні стовбурові клітини пацієнта.

3. ВВІГ: замісна терапія для профілактики бактеріальних інфекцій.

4. Симптоматична терапія: лікування екземи, інфекцій, контроль геморагічного синдрому.

5. Імуномодулююча терапія: коректори Т- і В-ланки імунітету, що використовуються для підтримки імунної функції, хоча ТКМ є переважним методом.

Імунодефіцит із підвищеним рівнем імуноглобуліну М
(Hyper-IgM Syndrome)

Цей тип імунодефіциту успадковується зчеплено з Х-хромосомою (один із комбінованих Т- і В-імунодефіцитів), у зв'язку з чим хворіють переважно хлопчики. Характерним проявом є рецидивуючі бактеріальні інфекції. Підвищена частота опортуністичних інфекцій, зокрема спричинених *Pneumocystis carinii* (що вказує на дефект Т-клітинної функції, оскільки Т-хелпери не можуть повністю активуватися).

До **специфічних імунологічних порушень** відносять генетичний дефект, який полягає у відсутності CD40-ліганду (CD154) на поверхні Т-хелперів і локалізований у локусі Xq 26.27. Ген розташований на Х-хромосомі.

Взаємодія між CD40-лігандом (Т-клітина) та CD40 (В-клітина) є критичною подією. Вона необхідна для перемикання ізотипу – перемикання В-клітин із синтезу IgM на синтез імуноглобулінів інших ізотопів (IgG, IgA, IgE), формування пам'яті – формування клону плазматичних клітин відповідної специфічності. Без цього сигналу В-клітини продовжують синтезувати лише IgM, що спричиняє надлишок цього імуноглобуліну при дефіциті інших.

Імуно-лабораторні зміни:

- рівень IgM у сироватці крові підвищений або нормальний (ключова ознака);
- рівні IgG, IgA та IgE низькі (через нездатність до ізотипового перемикання).

Лікування

1. Замісна терапія шляхом проведення ВВІГ з метою заміщення дефіцитних ізотипів (IgG, IgA, IgE) та забезпечення пасивного захисту.

2. Профілактична та лікувальна антибактеріальна терапія з частим включенням профілактики *Pneumocystis carinii*.

3. Як експериментальну терапію застосовують введення розчинного CD40-ліганда з метою стимуляції В-клітин.

4. Радикальне лікування: ТГСК на сьогодні є єдиним методом, що може радикально усунути дефект імунної системи.

Імунодефіцит, що супроводжується карликовістю
Синдром хрящово-волосистої гіпоплазії
(метафізарна хондродисплазія Мак-К'юзика)

Синдром Мак-К'юзика, також відомий як метафізарна хондродисплазія або синдром коротконогих карликів, є рідкісним аутосомно-рецесивним генетичним захворюванням, яке характеризується поєднанням імунодефіциту та карликовості.

Клінічна картина включає низку характерних проявів, які зазвичай виявляються з народження. Характерними є зміни в будові тіла, а саме його непропорційність з народження, карликовість, короткі та потовщені кінцівки; виражені шкірні складки навколо шиї та кінцівок. Специфічними вважаються певні скелетні аномалії (такі як сплющені тіла хребців), поперековий лордоз, сплющення грудної клітки з викривленням нижніх ребер назовні, викривлення нижніх кінцівок та гіпермобільність суглобів, що супроводжується розширенням амплітуди рухів (*рис. 15*). У хворих також спостерігаються тонка структура волосся (гіпоплазія волосся), деформація нігтів, аномалії зубів та виражений синдром кишкової мальабсорбції, часто включаючи целіакію.

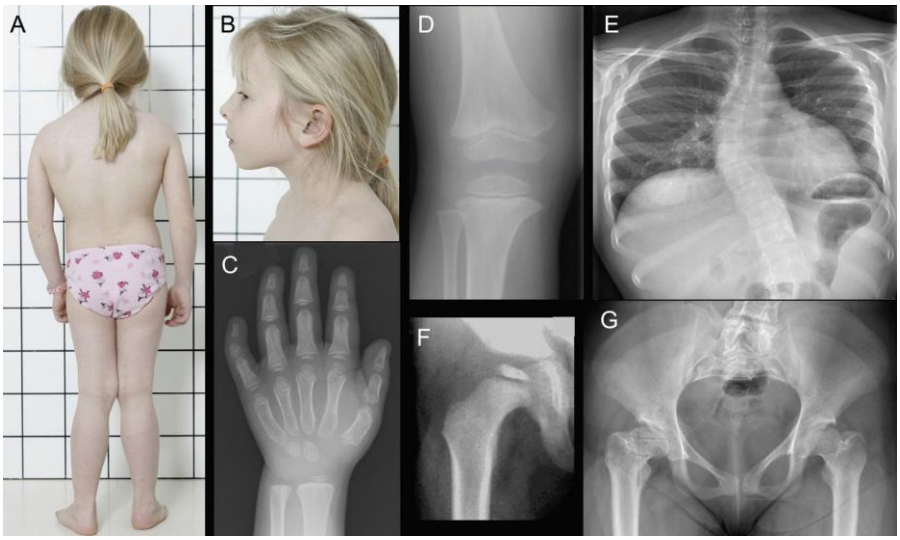


Рис. 15. Дівчинка 7 років з діагнозом «метафізарна хондродисплазія Мак-К'юзика» (без гіпоплазії волосся і змінами хребта)
https://jmg.bmj.com/content/57/1/18

У віці 7 років у дівчинки спостерігалися низький зріст із вкороченням кінцівок, вальгусна деформація колінних суглобів, а також довге густе волосся ***(A)***. Риси обличчя, вії та брови були в нормі ***(B)***. На рентгенограмах не виявлено метафізарних порушень у ділянці зап'ястка, кисті ***(C)*** або коліна ***(D)***, хоча в дистальному відділі стегна та проксимальному відділі великогомілкової кістки спостерігалося незначне розширення метафізарної зони. Епіфізи кисті ***(C)*** та коліна ***(D)*** були малими та плоскими. У пацієнтки розвинувся виражений сколіоз ***(E).*** Малі та плоскі епіфізи також візуалізувалися в ділянці кульшового суглоба ***(F)***, а до зрілого віку шийки стегнових кісток стали короткими, а проксимальні відділи стегон – деформованими ***(G)***.

Ключовою особливістю синдрому є стан імунодефіциту, що проявляється рецидивуючими інфекційними захворюваннями.

До *специфічних імуно-лабораторних змін* відносяться:

- лімфопенія;
- Т-лімфоцити з низькою функціональною активністю (порушення клітинного імунітету);
- В-клітини, імуноглобуліни та природні кілери (NK-клітини) зазвичай у нормі (збереження гуморального імунітету та активності природних кілерів).

Лікування спрямоване на боротьбу з інфекціями та підтримку імунної системи: корекція імунодефіциту. Для лікування рецидивуючих інфекційних захворювань проводиться антибіотикотерапія.

Синдром активації PI3K-δ 1 типу

(Activated PI3K Delta Syndrome type 1, APDS1)

Синдром активації фосфоінозитид-3-кіназа дельта (PI3K-δ) 1 типу є моногенним захворюванням, що зумовлене мутаціями в одному гені PIK3CD (phosphoinositide-3-kinase catalytic subunit delta) і є типовим для більшості ПІД. Успадковується за аутосомно-домінантним типом. Характерні порушення як в гуморальній, так і в клітинній ланках імунітету внаслідок надмірної і нерегульованої активності ферменту PI3Kδ, що спричиняє дисфункцію Т- і В-лімфоцитів. Мутація відбувається в гені PIK3CD, що кодує каталітичну субодиницю p110δ ферменту PI3Kδ.

Встановлено, що надмірна активність ферменту PI3Kδ викликає дисфункцію В- і Т-клітин, порушуючи дозрівання, проліферацію та функцію основних компонентів адаптивного імунітету, а саме: В-клітини не можуть ефективно перетворюватися на плазматичні клітини і виробляти антитіла, Т-клітини стають «старіючими» і мають порушену функцію.

Для таких хворих характерними є рецидивуючі та тяжкі інфекції бактеріального та/або вірусного походження, лімфопроліферативний синдром – неконтрольоване розростання лімфоїдної тканини (лімфаденопатія, спленомегалія), аутоімунний синдром – підвищений ризик аутоімунних захворювань та лімфоми.

Встановлення діагнозу ґрунтується на таких ключових критеріях: генетичний аналіз, патогенез, клінічна картина. Ключовим є генетичний аналіз, який включає секвенування гена PIK3CD. Підтверджений діагноз має вирішальне значення, оскільки він відкриває можливість застосування таргетної терапії, зокрема інгібіторами PI3Kδ (наприклад леніолісиб), які спеціально розроблені для лікування цього генетичного дефекту.

Надзвичайно важливим для діагностики вважається проведення сімейного скринінгу. Обов'язково враховується, що цей синдром успадковується домінантно і генетичний аналіз необхідний для обстеження всіх членів сім'ї пацієнта, навіть якщо вони є безсимптомними носіями або мають лише легкі прояви.

Синдром Незертона

Синдром Незертона – це рідкісний ПІД із синдромальними проявами, зумовлений мутаціями гена SPINK5, при якому провідною ланкою імунопатогенезу є дефект епітеліального бар'єра. У сучасній класифікації Міжнародної спілки імунологічних товариств (IUIS) він відноситься до групи «вроджених помилок імунітету з синдромальними проявами». Історично захворювання розглядалося як дерматологічна патологія (іхтіоз), однак нині визнано його системний імунологічний характер.

Етіопатогенез

Хоча первинний дефект локалізований в епітелії, він викликає глибокі системні порушення імунної відповіді:

В основі лежить мутація гена **SPINK5** (локус 5q32), що кодує білок **LEKTI** (інгібітор серинових протеаз типу Казла).

Дефіцит LEKTI призводить до неконтрольованої активності протеаз (KLK5, KLK7, KLK14) та передчасного руйнування міжклітинних зв'язків (десмосом), що викликає важку десквамацію епідермісу.

Вивільнення прозапальних цитокінів (IL-1β, TNF-α) та активація шляху **IL-23/IL-17/IL-36** зумовлює псоріазоподібний та атопічний фенотипи одночасно.

Синдром Незертона може бути асоційований з підвищеною захворюваністю дихальних шляхів і системними інфекційними захворюваннями. Цей синдром є класичним прикладом системної патології шкіри, що маніфестує з перших днів життя.

Клінічні прояви:

• ***Іхтіозіформна еритродермія.*** Найчастіше проявляється як *Ichthyosis linearis circumflexa* – мігруючі еритематозні вогнища з подвійним краєм лущення (*рис. 16, А*).

• ***Trichorrhexis invaginata («бамбукове волосся»)*** – патогномонічна аномалія стрижня волосся, що спостерігається при синдромі Незертона. При цьому проксимальна частина стрижня волосся вклинюється в дистальну (інвагінація). Цю ознаку можна побачити лише під мікроскопом (*рис. 16, В*).



А *В*

Рис. 16. Клінічні прояви синдрому Незертона:
А – у новонародженої дитині спостерігається еритродермія та поверхневе лущення шкіри (*https://www.researchgate.net/figure/Erythema-and-Scaling-in-the-Skin-in-Netherton-Syndrome-Patient-III1-had-erythroderma-and_fig1_294108993*);
В – *Trichorrhexis invaginata,* або «Бамбукове волосся», спричинене інвагінацією дистальної частини волосяного стрижня в проксимальну частину; скронева ділянка шкіри голови (320-кратне збільшення оригінального зображення) (*https://www.researchgate.net/publication/263861543_Rapid_and_Easy_Diagnosis_of_Netherton_Syndrome_with_Dermoscopy*)

Імуно-лабораторна діагностика:

• виражена еозинофілія;

• екстремально високий рівень IgE (іноді понад 10 000 МО/мл), що ріднить його із синдромом Гіпер-IgE;

• гіпогаммаглобулінемія (зниження рівнів IgG, IgA, IgM) або селективний дефіцит антитіл;

• дефіцит LEKTI призводить до неконтрольованої активності протеаз, які активують прозапальні цитокіни (TSLP, IL-33).

Диференційну діагностику в педіатрії проводять з наступними захворюваннями:

- атопічний дерматит;
- себорейний дерматит;
- псоріаз;
- синдром Оменна (через виражену еритродермію та імунні порушення).

Лікування

Традиційна терапія (ретиноїди, стероїди) часто малоефективна. Проривом у лікуванні є наступне:

- *дупілумаб (анти-IL-4Rα):* блокує Th2-шлях, значно знижує свербіж та еритродермію;
- *інгібітори IL-17 та IL-23:* враховуючи псоріазоподібний компонент;
- *замісна терапія ВВІГ* показана при підтвердженому дефіциті антитіл та рецидивуючих інфекціях.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ З ДЕФІЦИТОМ СИСТЕМИ ФАГОЦИТІВ

Хронічний гранулематоз

Хронічний гранулематоз (ХГ) – це спадковий ПІД фагоцитарної системи, що характеризується нездатністю нейтрофілів та макрофагів ефективно знищувати поглинені мікроорганізми.

Дефект пов'язаний зі спадковим порушенням киснезалежного метаболізму («респіраторного вибуху») у нейтрофілах. Внаслідок зниження активності нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-оксидази (НАДФН-оксидази) фагоцити не можуть генерувати супероксидний аніон та перекис водню (H_2O_2) – активні радикали, необхідні для знищення бактерій.

Хронічний гранулематоз характеризується рецидивуючими інфекційними захворюваннями та схильністю до утворення гранульом у різних органах. Нездатність фагоцитів руйнувати поглинені мікроорганізми призводить до формування запальних гранульом та абсцесів зазвичай у шкірі (*рис. 17*), печінці та легенях (*рис. 18*). Прояви можуть виникати як у дітей раннього віку, так і в дорослих. Переважно збудниками інфекційної патології виступають як грамнегативні (*Escherichia, Serratia, Klebsiella* та ін.), так і грампозитивні (*Staphylococcus aureus* та ін.) бактерії і гриби. Нехарактерними для таких хворих є вірусні та паразитарні інфекції. Найчастіше відстежується ураження легень, збудником якого є *Aspergillus fumigatus,* що часто стає причиною затяжних гнійно-продуктивних процесів у легенях.

Встановлені так звані ранні ознаки захворювання, а саме гнійничкові інфільтрати на шкірі та явища екзематозного дерматиту, типовою локалізацією яких є зони навколо рота, носа та вух. Поступово починають розвиватися гепато- і спленомегалія і збільшуються лімфатичні вузли.



Рис. 17. Дитина з папуло-пустульозними ураженнями шкіри з еритематозною основою, розкидані по верхніх та нижніх кінцівках
https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2018.00429/full



Рис. 18. Комп'ютерна томограма легень з гранульомами

До *специфічних імунологічних порушень* відносять наступні генетичні дефекти (*табл. 5*).

Таблиця 5

Генетична гетерогенність та молекулярні дефекти при специфічних імунологічних порушеннях

Тип дефекту	Локалізація дефекту	Специфічне порушення
Х-зчеплений (найпоширеніший)	Xp21.1	Дефект 91-кД β-ланцюга мембранного компонента цитохрому b558
Аутосомно-рецесивний (1)	1q25	Зниження активності НАДФН-оксидази; порушення травної активності нейтрофілів
Аутосомно-рецесивний (2)	7q11-23	Дефект нейтрофільного цитоплазматичного фактора I і II цитохрому b558

Імуно-лабораторна діагностика:

- Порушення киснево залежного метаболізму нейтрофілів виявляється за допомогою НСТ-тесту (тест відновлення нітросинього тетразолію).
- Функція В- і Т-клітин, а також рівень комплементу зазвичай залишаються в межах норми.

Лікування є симптоматичним та спрямоване на профілактику та лікування інфекцій:

- антибактеріальна терапія з обов'язковим урахуванням чутливості збудників;
- імуномодуляція: гамма-інтерферон;
- з метою профілактики призначають котримоксазол.

Синдром Чедіака – Хігасі

Синдром Чедіака – Хігасі (СЧХ) – це рідкісний, важкий аутосомно-рецесивний первинний імунодефіцит фагоцитарної системи.

Характеризується тяжкими рецидивуючими піогенними інфекціями, спричиненими переважно стрептококами та стафілококами. Типовими ознаками СЧХ є частковий (окулокутанний) альбінізм (*рис. 19*) та фоточутливість шкіри, що є наслідком порушення формування меланосом (які також є своєрідними лізосомами). Основний генетичний дефект пов'язаний із порушенням функції лізосом у різних клітинах.



Рис. 19. Синдром Чедіака – Стейнбрінка – Хігасі
https://askhematologist.com/chediak-higashi-syndrome/

Специфічні порушення при СЧХ

Дефект фагоцитів. Нейтрофіли та інші фагіоцити містять гігантські лізосоми (гранули). Хоча ці лізосоми зберігають здатність зливатися з фагосомами (міхурами, що містять поглинені мікроорганізми), вони втрачають здатність ефективно вивільняти свої травні ферменти всередину фаголізосоми. Це призводить до порушення травної (бактерицидної) здатності фагоцитів.

Порушення хемотаксису. Спостерігається значне порушення хемотаксису (руху клітин до місця інфекції) нейтрофілів.

Порушення функції NK-клітин. Характерний дефіцит (порушення функції) NK-клітин, що впливає на противірусний та протипухлинний імунітет.

Гуморальний та клітинний імунітет: функція В- і Т-клітин, а також рівень комплементу зазвичай залишаються в межах норми.

Імуно-лабораторні зміни:

- виявлення гігантських лізосом у нейтрофілах та інших клітинах;
- порушення хемотаксису та фагоцитозу нейтрофілів;
- дефіцит природних кілерів.

Функція В- і Т-клітин та рівень комплементу залишаються нормальними.

Зазвичай пацієнти помирають не пізніше 7 років від важких бактеріальних інфекцій або рано виникаючих лімфопроліферативних пухлин.

Лікування є переважно симптоматичним і включає використання відповідних антибіотиків для боротьби з рецидивуючими інфекціями.

Синдром гіперімуноглобулінемії Е (синдром Джоба)

Синдром Джоба – це рідкісний ПІД, що характеризується різко підвищеним рівнем сироваткового IgE та порушенням хемотаксису нейтрофілів. Синдром отримав свою назву на честь біблійного Іова (Job), який страждав від виразок.

Специфічні імунологічні порушення

Центральним порушенням, яке лежить в основі описаного стану, є дисбаланс у відповіді Т-хелперів. Цей дисбаланс починається зі зниженої продукції гамма-інтерферону Т-хелперами 1-го типу, що у свою чергу призводить до підвищення функції Т-хелперів 2-го типу. Активність Т-хелперів 2-го типу є вирішальною, оскільки вона стимулює гіперпродукцію IgE, рівні якого можуть досягати надзвичайно високих значень. Надлишок IgE запускає подальші патологічні процеси, спричиняючи вивільнення гістаміну. Гістамін, на жаль, має ефект, який блокує розвиток нормальної запальної реакції та пригнічує хемотаксис нейтрофілів. Саме цей механізм – порушення запалення та хемотаксису є ключовим і лежить в основі всіх клінічних проявів захворювання.

Клінічні особливості

- *Холодні абсцеси*. Характерні рецидивуючі, так звані «холодні» стафілококові абсцеси. Вони називаються «холодними» через відсутність нормальної запальної реакції (почервоніння, набряку, підвищення температури), що є наслідком порушеного хемотаксису.
- *Шкірні прояви:* хронічна екзема (*рис. 20*).
- *Інфекції:* рецидивуючі інфекційні захворювання, зокрема запалення середнього вуха.



Рис. 20. Хронічна екзема

Імуно-лабораторні зміни:

- IgE: рівень сироваткового IgE різко підвищений;
- нейтрофіли: виявляється порушення хемотаксису нейтрофілів, проте їхня поглинальна та перетравлювальна активність зберігається (фагоцити можуть знищувати мікроорганізми, але не можуть ефективно дістатися до місця інфекції);
- інші показники: можлива еозинофілія.

Лікування є симптоматичним та включає антибактеріальну терапію для боротьби з рецидивуючими інфекціями. Використання емолієнтів та топічних кортикостероїдів для зменшення запалення.

WHIM-синдром

WHIM-синдром – це рідкісний аутосомно-домінантний ПІД, зумовлений мутацією в гені **CXCR4**, яка порушує здатність імунної системи (зокрема Т-лімфоцитів та дендритних клітин) ефективно розпізнавати та знищувати ВПЛ.

У нормі цей зв'язок утримує незрілі клітини в депо. При WHIM-синдромі рецептор стає гіперактивним: він «не відпускає» зрілі нейтрофіли та лімфоцити в системний кровотік. Як результат, кістковий мозок переповнений зрілими, але дегенерованими клітинами (**мієлокахексія**), тоді як у периферійній крові спостерігається глибока панцитопенія.

Клінічна картина (розшифровка акроніму WHIM)

W – Warts (бородавки): виражена схильність до інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини (ВПЛ). Бородавки з'являються в дитячому або підлітковому віці, мають поширений характер (*рис. 21*), часто стійкі до стандартної терапії та мають ризик малігнізації (переходу в рак шкіри або шийки матки).

H – Hypogammaglobulinemia (гіпогаммаглобулінемія): зниження рівнів IgG, рідше IgA. Це пов'язано з порушенням виходу В-лімфоцитів із кісткового мозку та їх дозрівання.

I – Infections (інфекції): рецидивуючі бактеріальні інфекції (синусити, отити, пневмонії), спричинені переважно *S. pneumoniae* та *S. aureus* на фоні нейтропенії.

M – Myelokathexis (мієлокахексія): специфічна морфологічна ознака. При біопсії кісткового мозку виявляють гіперклітинність із великою кількістю зрілих нейтрофілів, що мають гіперсегментовані ядра та довгі цитоплазматичні містки між частками ядер.



Рис. 21. Численні, масивні бородавки на кисті у пацієнтки з WHIM-синдромом *https://www.medpagetoday.com/allergyimmunology/allergy/109871*

Діагностичні критерії

• *ЗАК:* стійка нейтропенія (часто < 0,5 × 10^9/л) та лімфоцитопенія.

• *Мієлограма:* гіперклітинний кістковий мозок із ознаками мієлокахексії (дегенеративні зміни зрілих нейтрофілів).

• *Імунограма:* помірна гіпогаммаглобулінемія.

• *Генетика:* виявлення мутації в гені **CXCR4** (хромосома 2q21).

Сучасні підходи до лікування

1. *Стандартна терапія:* ГКСФ (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор) для підняття рівня нейтрофілів та ВВІГ для корекції дефіциту антитіл.

2. *Інноваційна терапія:* використання специфічних **антагоністів рецептора CXCR4** (наприклад плексифор / мозобіл). Це патогенетичне лікування, яке «відмикає замок» і дозволяє клітинам вийти з кісткового мозку. У 2024 р. FDA схвалило капсули мавориксафору (Xolremdi) як перший препарат для лікування синдрому WHIM з 12 років.

3. *Профілактика:* обов'язкова вакцинація проти ВПЛ для зниження ризику онкологічних ускладнень.

Дефіцит експресії молекул адгезії

(лейкоцитарний адгезивний дефіцит, LAD-1)

Дефіцит експресії молекул адгезії – це рідкісний первинний імунодефіцит, спричинений порушенням функцій фагоцитів через нездатність їх прилипати до ендотелію судин та ефективно мігрувати до вогнища запалення.

Специфічні імунологічні порушення

Генетичний дефект. Локалізація дефекту – хромосома 21q 22.3 (ген ITGB2).

Молекулярний механізм. Порушення зумовлене зниженням експресії або відсутністю β-субодиниці (95 KD) молекул адгезії (інтегринів), таких як LFA-1, Mo-1 (CR3) та p150,95.

Функціональний наслідок. Дефіцит цих молекул, критичних для взаємодії між лейкоцитами та ендотелієм, призводить до важкого порушення адгезії та хемотаксису фагоцитів (зокрема нейтрофілів). Це унеможливлює ефективну міграцію лейкоцитів із кров'яного русла до місця інфекції.

Клінічні особливості

Через нездатність нейтрофілів потрапляти до місця запалення пацієнти страждають від тяжких інфекцій, але з атиповим перебігом.

Інфекції: рецидивуючі бактеріальні інфекції, зокрема: шкірні абсцеси, целюліт (розлите гнійне запалення), пневмонія, ураження шлунку та кишок.

Спектр збудників: широкий спектр причинних мікроорганізмів.

Атипове запалення. Характерна ознака – відсутність формування гною у вогнищах інфекції. Це пояснюється тим, що гній складається переважно

з мертвих нейтрофілів, які не можуть дістатися до вогнища запалення. Затримка відпадіння пуповинного залишку (понад 30 днів) з розвитком омфаліту дозволяє запідозрити хворобу ще в неонатальному періоді.

Імуно-лабораторні зміни: лейкоцитоз. Спостерігається виражений лейкоцитоз, оскільки нейтрофіли, які не можуть мігрувати в тканини, накопичуються в периферичній крові.

Діагностика. Підтвердження діагнозу проводиться шляхом виявлення відсутності або зниження експресії молекул адгезії (CD18) на поверхні лейкоцитів (наприклад методом проточної цитометрії).

Лікування є антибактеріальним та симптоматичним. Для тяжких форм єдиним радикальним методом є ТГСК.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ З ДЕФІЦИТОМ СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ

Система комплементу є ключовим каскадним компонентом вродженого імунітету, що складається з понад 30 розчинних та мембранозв'язаних білків. Вона виконує три головні функції: лізис чужорідних клітин шляхом формування мембраноатакувального комплексу (МАК), опсонізацію патогенів для полегшення фагоцитозу та хемотаксис ефекторних клітин імунітету у вогнище запалення.

Активація комплементу відбувається трьома незалежними шляхами:

1) ***класичний*** – запускається переважно комплексами антиген–антитіло (імуноглобулінами IgM або IgG);

2) ***лектиновий*** – активується через зв'язування манозозв'язуючого лектину (MBL) з вуглеводними залишками на поверхні мікроорганізмів;

3) ***альтернативний*** – запускається безпосередньо при контакті з чужорідною поверхнею патогенів за участю факторів B, D та пропердину.

Усі три шляхи конвергують на рівні розщеплення центрального компонента **C3** і завершуються формуванням мембраноатакувального комплексу (**MAC, C5b–C9**), що спричиняє осмотичний лізис і руйнування клітин-мішеней.

Епідеміологія

Дефіцити системи комплементу належать до рідкісних ПІД і становлять приблизно 1–6 % у структурі всіх ПІД. Особливістю цієї групи патологій є те, що залежно від локалізації дефекту клінічна картина може варіювати від тяжких рецидивних бактеріальних інфекцій до важких системних аутоімунних та імунокомплексних захворювань.

Частота окремих дефектів значно варіює:

- ***дефіцит C2*** – найпоширеніший серед дефектів класичного каскаду в європейській популяції;
- ***дефіцити C5–C9*** – рідкісні, проте мають чітку етнічну кумуляцію (наприклад дефіцит C9 часто реєструється в Японії);

• ***дефіцит С1-інгібітора*** – найчастіший серед регуляторних дефектів, що є причиною розвитку спадкового ангіоневротичного набряку.

Класифікація дефіцитів системи комплементу представлено в *табл. 6*.

Таблиця 6

Класифікація дефіцитів системи комплементу

Група дефіциту	Компоненти	Основні клінічні прояви
Дефіцит ранніх компонентів класичного шляху	C1q, C1r, C1s, C2, C4	Системний червоний вовчак (СЧВ) та СЧВ-подібні синдроми, аутоімунні прояви, рецидивуючі піогенні інфекції
Дефіцит альтернативного шляху	Пропердин (Properdin), Фактор D (Factor D), Фактор B (Factor B)	Рецидивуючі та блискавичні менінгококові інфекції
Дефіцит центральних компонентів	C3	Тяжкі, генералізовані гнійно-бактеріальні інфекції, імунокомплексний гломерулонефрит
Дефіцит термінальних компонентів	C5–C9	Генералізовані менінгококові інфекції (менінгіт, сепсис), викликані рідкісними серогрупами *N. meningitidis*
Регуляторні дефекти	C1-INH (C1-інгібітор), Фактор H, Фактор I	Спадковий ангіоневротичний набряк (САН), атиповий гемолітико-уремічний синдром (аГУС), C3-гломерулопатії

Основні клінічні синдроми

1. Дефіцит ранніх компонентів класичного шляху (С1, С2, С4).

Критично важливі для солюбілізації та кліренсу циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). При їхньому дефіциті нерозчинні ЦІК відкладаються у тканинах, запускаючи хронічне автозапалення.

• ***Клінічні прояви:*** рецидивуючі синопульмональні інфекції (синусити, отити, пневмонії), аутоімунні захворювання, гломерулонефрит, васкуліти, системний червоний вовчак.

• ***Особливості: дефіцит С2*** – найчастіший дефіцит комплементу. Близько половини пацієнтів мають виражені аутоімунні порушення, СЧВ-подібний синдром (характеризується раннім дебютом, проте менш агресивним перебігом ураження нирок, ніж при дефіциті C1q чи C4) та васкуліти. Повний дефіцит **C1q** асоційований із розвитком важкого люпус-нефриту в понад 90 % випадків.

2. Дефіцит С3-компонента.

С3 є центральною віссю всього каскаду комплементу, де сходяться всі три шляхи активації.

• ***Клінічні прояви:*** ранній дебют (з перших місяців життя): сепсис, гнійний менінгіт, деструктивні пневмонії, тяжкі рецидивуючі інфекції шкіри та внутрішніх органів, викликані інкапсульованими патогенами (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus*). Також характерні нефропатії (мезангіокапілярний гломерулонефрит) та імунокомплексні захворювання.

• ***Особливість:*** один із найтяжчих дефіцитів системи комплементу, що клінічно поєднує в собі ознаки важкого дефекту антитілоутворення та фагоцитозу.

3. Дефіцит термінальних компонентів (C5–≥C9).

За наявності дефекту блокується формування МАК, що унеможливлює прямий осмотичний лізис грамнегативних бактерій з тонкою капсулою.

- ***Клінічні прояви:*** повторні епізоди генералізованої менінгококової інфекції (менінгіт, септичний артрит, менінгококцемія), дисемінована гонококова інфекція.
- ***Діагностична настороженість:*** обов'язково запідозрити дефіцит компонентів МАК (C5–C9) за таких умов:

✓ ≥ 2 епізодів менінгококової інфекції в анамнезі;

✓ розвиток менінгіту, викликаного рідкісними серогрупами *N. meningitidis* (Y, W-135, X);

✓ тяжкий перебіг менінгококцемії в підлітковому або дорослому віці;

✓ наявність аналогічних випадків у сімейному анамнезі.

4. Дефіцит пропердину.

- ***Успадкування:*** єдиний дефект системи комплементу, що має **Х-зчеплений** тип успадкування (хворіють виключно хлопчики). Пропердин стабілізує С3-конвертазу альтернативного шляху.
- ***Клініка:*** блискавичні (фульмінантні) менінгококові інфекції з розвитком синдрому Уотерхауса – Фридериксена (гострої надниркової недостатності) та надзвичайно високим ризиком летальності при першому ж контакті з патогеном.

5. Дефіцит С1-інгібітора (спадковий ангіоневротичний набряк, САН).

Обумовлений мутацією гена *SERPING1* (аутосомно-домінантний тип успадкування). Відсутність контролю за С1-естеразою та калікреїном призводить до гіперпродукції **брадикініну**, який викликає масивну судинну проникність.

- ***Характеризується:*** рецидивуючими щільними набряками без свербежу; повною **відсутністю кропив'янки** (уртикарій) та еритеми; тривалістю набряку від 2 до 5 днів; абсолютною резистентністю до антигістамінних засобів, глюкокортикоїдів та адреналіну.
- ***Типові локалізації:*** обличчя, губи, язик, кінцівки, кишечник (супроводжується важким абдомінальним синдромом – гострим болем у животі, нудотою, блюванням, що симулює «2гострий живіт»), верхні дихальні шляхи.
- ***Критичний стан:*** набряк гортані розвивається стрімко та є життєзагрозливим станом, який за відсутності специфічної терапії призводить до асфіксії.

«Червоні прапорці» дефіцитів комплементу

Необхідно негайно направити пацієнта на консультацію до дитячого імунолога / імунолога при наявності:

- повторних (2 і більше разів) епізодів менінгококової інфекції будь-якої локалізації;

• рецидивуючих тяжких бактеріальних інфекцій дихальних шляхів та м'яких тканин (при нормальних рівнях імуноглобулінів);

• раннього розвитку СЧВ або вовчакоподібного синдрому у дитячому віці;

• аутоімунних нефропатій та стійких гломерулонефритів невстановленої етіології;

• епізодів щільного, безболісного ангіоневротичного набряку без супутньої кропив'янки;

• обтяженого сімейного анамнезу щодо ранньої смертності від блискавичних інфекцій або верифікованих дефіцитів комплементу.

Лабораторна діагностика дефектів комплементу

Алгоритм обстеження дитини із підозрою на дефект системи комплементу будується за етапним принципом.

Скринінгові тести (перший етап):

1. *Гемолітична активність комплементу (CH50):* оцінює функціональну цілісність класичного та термінального шляхів (C1–C9). Для тесту використовують еритроцити барана, опсонізовані антитілами. Якщо хоча б один компонент відсутній, показник CH50 буде близьким до нуля.

2. *Альтернативна гемолітична активність (AH50):* оцінює функціональний стан альтернативного шляху (фактори B, D, пропердин та МАК). Використовує неушкоджені еритроцити кролика.

3. *Скринінг лектинового шляху (MBL):* імуноферментний аналіз (ІФА) для визначення манозозв'язуючого лектину.

Верифікаційні тести (другий етап):

1. При зниженні CH50/AH50 проводять кількісне визначення окремих компонентів методом радіальної імунодифузії або ІФА (**C3, C4**).

2. *Специфічний алгоритм для діагностики САН:*

• визначення рівня **C4 компонента** комплементу (у 98 % пацієнтів із САН рівень C4 критично знижений навіть між нападами, тому C4 є ідеальним та доступним скринінговим маркером);

• кількісний ІФА-тест на **C1-INH** (рівень знижений при I типі);

• функціональний тест на **активність C1-INH** (активність знижена при I та II типах).

3. *Генетичне тестування:* Таргетне секвенування або панелі NGS для точної ідентифікації мутацій.

У *табл. 6* представлено узагальнену диференційно-діагностичну характеристику змін лабораторних показників при різних дефектах системи комплементу.

Таблиця 6

Диференційно-діагностична характеристика змін лабораторних показників при різних дефектах системи комплементу

Імовірний дефект	Показник CH50 (класичний шлях)	Показник AH50 (альтернативний шлях)	Рівень C3 білка плазми	Рівень C4 білка плазми
Дефект класичного шляху (C1, C2)	Знижений / 0	Норма	Норма	Норма
Дефект класичного шляху (C4)	Знижений / 0	Норма	Норма	**Знижений / 0**
Дефект альтернативного шляху *(фактори B, D, пропердин)*	Норма	Знижений / 0	Норма	Норма
Дефект регуляторів альтерн. шляху *(фактори H, I)*	Знижений або норма	Знижений / 0	**Знижений** *(через споживання)*	Норма
Дефіцит компонента C3	Знижений / 0	Знижений / 0	**Критично знижений / 0**	Норма
Дефект термінального каскаду (C5–C9)	**0** *(гемоліз відсутній)*	**0** *(гемоліз відсутній)*	Норма	Норма
САН	**Знижений** *(через споживання C4)*	Норма	Норма	**Критично знижений** *(у 98 % випадків)*

Примітка. *Для остаточної верифікації діагнозу після скринінгових тестів (CH50, AH50, C3, C4) проводиться визначення кількості та функціональної активності C1-INH (при САН), а також молекулярно-генетичне тестування (NGS, секвенування панелі генів комплементу) для точного виявлення мутації.*

Алгоритм орієнтовної інтерпретації:

• **↓ CH50 + нормальний AH50** → дефект ранніх компонентів класичного шляху (потрібно диференціювати із САН за рівнем C4 та C1-INH).

• **↓ AH50 + нормальний CH50** → дефект компонентів альтернативного шляху.

• **↓ CH50 (до 0) + ↓ AH50 (до 0) за нормальних рівнів C3 та C4** → патогномонічний маркер дефекту термінальних компонентів МАК (C5–C9).

• **↓ CH50 (до 0) + ↓ AH50 (до 0) на тлі критичного падіння C3** → ізольований дефіцит компонента C3.

Лікування

Стратегія терапевтичного менеджменту є персоніфікованою та залежить від типу виявленого дефекту.

1. Профілактика інфекційних ускладнень.

• *Антибіотикопрофілактика.* Пацієнтам із дефіцитом C3, пропердину та термінальних компонентів (C5–C9) показаний довготривалий (іноді пожиттєвий) прийом профілактичних доз антибактеріальних препаратів (переважно групи пеніцилінів або макролідів) для зниження ризику інвазивних інфекцій.

• *Рання агресивна терапія.* Будь-яке підвищення температури тіла або поява симптомів інфекції у таких хворих розцінюється як потенційно життєзагрозливий стан і потребує негайного призначення терапевтичних доз антибіотиків широкого спектра дії.

2. Вакцинопрофілактика.

Пацієнтам із дефіцитами системи комплементу дозволені та є строго обов'язковими всі живі та інактивовані вакцини згідно з Національним календарем щеплень. Критично необхідною є додаткова розширена вакцинація проти інкапсульованих бактерій. Схема включає обов'язкове введення:

- кон'югованої пневмококової вакцини (ПКВ-13) з наступним бустером полісахаридною вакциною (ППВ-23);
- квадривалентної кон'югованої менінгококової вакцини проти серогруп A, C, W, Y;
- специфічної вакцини проти менінгококу серогрупи B;
- вакцини проти *Haemophilus influenzae* типу b (Hib-вакцина).

3. Лікування САН.

- Внутрішньовенне введення концентрату нативного плазмового або рекомбінантного C1-інгібітора. За його відсутності – підшкірне введення антагоніста брадикінінових рецепторів (ікатібант). У разі повної недоступності таргетних препаратів як альтернатива застосовується свіжозаморожена плазма (джерело C1-INH, проте містить і субстрати для брадикініну, тому потребує обережності). При набряку гортані – готовність до екстреної інтубації чи конікотомії.
- *Довготривала профілактика:* регулярне введення препаратів C1-INH або використання сучасних моноклональних антитіл (наприклад ланаделумаб – інгібітор плазмового калікреїну). Аттенуйовані андрогени (даназол) наразі мають обмежене застосування через значну кількість побічних ефектів, особливо в педіатричній практиці.

4. Таргетна патогенетична терапія при аутоімунних проявах.

При розвитку атипового гемолітико-уремічного синдрому (аГУС), пов'язаного з дефектами регуляторних білків альтернативного шляху (факторів H, I), препаратом першої лінії є **екулізумаб** – гуманізоване моноклональне антитіло, що блокує розщеплення C5 та зупиняє формування МАК, захищаючи ендотелій судин нирок від руйнування.

Прогноз безпосередньо залежить від молекулярного варіанта дефіциту, своєчасності встановлення діагнозу, адекватності проведення рутинної вакцинопрофілактики та доступності сучасних засобів таргетної терапії. За умови раннього виявлення та систематичного спостереження більшість пацієнтів мають задовільну якість життя та сприятливий життєвий прогноз.

КЛІНІЧНІ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ КРИТЕРІЇ ПІДОЗРИ НА НАЯВНІСТЬ ПЕРВИННОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ

Наявність принаймні однієї з ознак:

1. Еритродермія у дітей віком до 1 року

2. Ранній дебют (до 1 місяця) та тяжкий перебіг екземи.

3. Тяжка інтерстиційна пневмонія (наприклад викликана *Pneumocystis jiroveci*, ЦМВ).

4. Тяжка ЦМВ-інфекція: генералізована форма ураження внутрішніх органів з тяжкими функціональними порушеннями.

5. Хронічна діарея (мальабсорбція, кишкова інфекція, аутоімунна ентеропатія чи запальне захворювання кишечника) у дітей до 2 років.

6. Генералізована БЦЖ-інфекція у дітей до 1 року.

7. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз.

8. Інвазивні інфекції: сепсис, менінгіт, абсцес легень, печінки, селезінки, остеомієліт, гранульоми, пневматоцеле, гнійний лімфаденіт.

9. Незадовільний результат неонатального скринінгу.

10. Виражена лімфопенія на 1-му році життя < 2000 кл/мкл.

11. Герпетичний енцефаліт, викликаний вірусом простого герпесу, у раніше здорових осіб.

12. Фебрильна нейтропенія (≤ 500 кл в 1 мкл).

13. Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (персистуюча лихоманка та цитопенія).

14. Повторна менінгококова інфекція.

Наявність принаймні двох з ознак:

1. Наявність в родині хворих на ПІД або смерть дитини в ранньому віці від інфекції.

2. Рецидивні пневмонії (≥ 2 за життя або хоча б одна, якщо дитина потребувала інтенсивної терапії).

3. Рецидивний гострий середній отит: ≥ 8 за життя або ≥ 2, якщо була піорея, або ≥ 1, якщо був мастоїдит або внутрішньочерепні ускладнення або хронічний середній отит.

4. Рецидивні гнійні синусити ≥ 2 рази на рік.

5. Рецидивні інвазивні інфекції шкіри та м'яких тканин: омфаліт, фурункульоз, флегмона, абсцес, ячмінь, парапроктит, панариций.

6. Затримка відпадіння пуповинного залишку (пізніше 14-ї доби), погане загоєння ран.

7. Поширені або рецидивні вірусні інфекції шкіри: контагіозний молюск, бородавки, герпес.

8. Інвазивний дерматофітоз.

9. Хронічна або рецидивна діарея (мальабсорбція / кишкова інфекція / аутоімунна ентеропатія чи запальне захворювання кишечника) зі втратою маси тіла

10. Туберкульоз, атипові мікобактеріози або ускладнений перебіг вакцинації БЦЖ або *Mycobacterium leprae* (проказа).

11. Опортуністичні інфекції (*Burkholderia cepacia, Chromobacterium violaceum, Serratia marcescens, Histoplasma sp* або *Paracoccidioides sp, Salmonella no typhi, Cryptosporidium*, ентеровірусний менінгоенцефаліт).

12. Тяжкий перебіг грипу або COVID-19, або інфекції, викликані вірусом Епштейна – Барр, або людським герпесом 8 типу (саркома Капоші).

13. Шистосомоз або трипаносомоз.

14. Бронхоектази або хронічний бронхіт у дітей.

15. Букальні або генітальні афтозні ураження.

16. Повторна (рецидивна, що регулярно виникає) фебрильна гарячка без видимої причини з обов'язковою наявністю запальних змін у крові (лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, С-реактивного білка).

17. Перманентна фебрильна гарячка без видимої причини, що триває понад 2 тижні з обов'язковою наявністю запальних змін у крові (лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, С-реактивного білка) за відсутності аутоантитіл.

18. Алергія (бронхіальна астма, алергічний риніт, екзема, харчова алергія, кропив'янка, набряк Квінке).

19. Аномалії селезінки: аспленія / гіпоспленія, спленомегалія з/без гепатомегалії.

20. Лімфаденопатія (> 3 груп периферичних лімфовузлів, тривалість > 3 місяців, неінфекційна, незлоякісна).

21. Аутоімунна цитопенія (синдром Еванса – Фішера) або хронічна ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, або аутоімунна гемолітична анемія, або аутоімунна нейтропенія у дітей старше 4 років.

22. Аутоімунні ендокринопатії: аутоімунний тиреоїдит, гіпопаратиреоз, хвороба Аддісона, гіпогонадотропний гіпогонадизм, цукровий діабет 1 типу.

23. Аутоімунні ураження ШКТ: стоматит, аутоімунний ентерит, запальні захворювання кишечника, аутоімунний гепатит, атрофічний гастрит, глютенова ентеропатія.

24. Інші орган-специфічні аутоімунні прояви: алопеція, вітиліго, інтерстиційне ураження легень, міокардит.

25. Системний червоний вовчак, дискоїдний вовчак, гломерулонефрит, артрит, васкуліт, синдром Шегрена.

26. Аплазія / гіпоплазія тимуса або тимома.

27. Рецидивний ангіоневротичний набряк без уртикарної висипки або повторні епізоди болю в животі та блювання без встановленої патології ШКТ.

28. Затримка фізичного розвитку.

29. Неінфекційні синдромальні риси, асоційовані з ПІД.

30. Неоплазії (лімфома, лейкоз, карцинома).

ПОКАЗНИКИ СКРИНІНГОВИХ ІМУНОЛОГІЧНИХ ТЕСТІВ, ЯКІ ВКАЗУЮТЬ НА ПЕРВИННИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ

1. Нейтропенія ≤ 0,5 Г/л щонайменше у 3 гемограмах або < 1,0 Г/л принаймні у 3 гемограмах при інфекційному синдромі.

2. Постійний лейкоцитоз > 20 Г/л, що зростає при інфекціях.

3. Лейкопенія < 4,0 Г/л.

4. Лімфопенія ≤ 1,0 Г/л.

5. Моноцитопенія < 200 кл/мкл.

6. Еозинофілія > 0,2 Г/л.

7. Рівень IgG у сироватці крові нижче: 2 г/л у немовлят віком < 12 місяців; 5 г/л у дітей віком > 12 місяців.

8. IgE > 10 разів перевищує норму для віку.

9. Активність комплементу (CH50) менше 10 % від контрольного значення.

10. Тромбоцитопенія ≤ 180 Г/л або тромбоцитопатія.

11. АТ до ВІЛ.

КРИТЕРІЇ НАЯВНОСТІ ПІД ВІД ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ (ESID)

Наказ МОЗ України від 31.12.2021 № 2952 "Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Діагностика та лікування первинних імунодефіцитів»" (https://moz.gov.ua/uploads/7/35185-dn_2952_31_12_2021_dod_1.pdf).

Клінічні насторожливі ознаки ПІД у дітей та дорослих представлені в *табл. 7.*

Таблиця 7

Клінічні насторожливі ознаки ПІД у дітей та дорослих

Критерії для дорослих	Критерії для дітей віком 1 рік і старше
Чотири або більше інфекційних захворювань (отит, бронхіт, синусит, пневмонія) з необхідністю терапії антибіотиками за один рік	Патологічна схильність до інфекційних захворювань ELVIS*
Рецидивуючі інфекції або інфекція з необхідністю пролонгованої терапії антибіотиками	Призначена терапія антибіотиками не мала лікувального ефекту
Два та більше тяжких бактеріальних захворювань (остеомієліт, менінгіт, сепсис або інфекції м'яких тканин)	Порушення розвитку дитини (із хронічною діареєю або без неї)
Дві та більше зафіксовані в результаті променевої діагностики пневмонії протягом 3 років	Ускладнення після щеплення живими вакцинами (інфікування вакцинним патогеном)
Інфекція у незвичному місці або викликана незвичним збудником	Патології в родинному анамнезі (наприклад, імунодефіцит, патологічна схильність до інфекційних захворювань, випадки смерті з нез'ясованих причин)
Наявність ПІД в родині	Лабораторні дослідження: наприклад, лімфопенія < 1500/мкл; нейтропенія < 500/мкл, знижені імуноглобуліни (норми за віком!)
	Додаткові насторожуючі ознаки у немовлят: стійкий дерматит, особливо при появі до 2-го місяця життя, пізнє відпадання залишку пуповини

***** ELVIS – збудник, локалізація, перебіг, інтенсивність, сума (Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe) – ознаки патологічної схильності до інфекційних захворювань.

Алгоритм візуального скринінгу та фізикального обстеження при підозрі на синдромальні форми ПІД наведено в *табл. 8.*

Таблиця 8

Алгоритм візуального скринінгу та фізикального обстеження при підозрі на синдромальні форми ПІД

Ймовірний ПІД	Патогномонічна тріада ознак	Код МКХ
Синдром Ді Джорджі	Вади серця + гіпокальціємія + дисморфія обличчя	D82.1
Синдром Віскотта – Олдріча	Екзема + тромбоцитопенія + гнійні інфекції	D82.0
Синдром Луї-Бар	Атаксія + телеангіектазії + дефіцит IgA	G11.3
Синдром Джоба	«Холодні» абсцеси + пневматоцеле + гіпер-IgE	D82.4
Синдром Мак-К'юзика	Карликовість + тонке волосся + інфекції	Q82.2
WHIM-синдром	Стійкі бородавки + нейтропенія + мієлокахексія	D72
Дефіцит адгезії (LAD-1)	Затримка відпадіння пуповини (> 3 тижнів) + лейкоцитоз (нейтрофілія) у крові + відсутність гною в місцях запалення	D71
Синдром Незертона	Ламке волосся + еритродермія + IgE ↑	Q82.8

ПЕРЕЛІК КЛІНІЧНИХ ОЗНАК, ПІДОЗРИ ПЕРВИННОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ ДЛЯ ЛІКАРІВ РІЗНИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ (НЕ ІМУНОЛОГІВ)

Даний перелік адаптовано та систематизовано відповідно до додатка до Стандартів медичної допомоги «Діагностика та лікування первинних імунодефіцитів», затверджених наказом МОЗ України від 31.12.2021 № 2952.

АЛЕРГОЛОГІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Тяжко контрольована астма	Селективний дефіцит IgA. Загальний варіабельний імунодефіцит. Дефіцит специфічних антитіл
Екзема	Синдром Віскотта – Олдріча. WIP дефіцит. Гіпер-IgE синдроми (синдром Джоба, PGM3 дефіцит, CARD11 LOF). Синдром Омена. IPEX (імунна дисрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений синдром). Синдром Незертона (іхтіозиформна еритродермія, лінеарний іхтіоз, бамбукове волосся). Дефіцит MALT1
Повторний ангіоневротичний набряк	Спадковий ангіоневротичний набряк (дефіцит С1-інгібітора / естерази)
Тяжка алергія на їжу та/або ліки	DOCK8 дефіцит (аутосомно-рецисивний гіпер-IgE синдром). PGM3 дефіцит

ВНУТРІШНЯ МЕДИЦИНА / ПЕДІАТРІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Ранній атеросклероз	Імуно-кісткова дисплазія Шимке
Відставання у фізичному розвитку	Тяжкий комбінований імунодефіцит. Якобсен синдром (11q23). Синдром Ді Джорджі. Синдром Ніймеген. Синдром Барта
Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз	Дефекти у PRF1, MUNC13-4, STXBP2
Непереносимість голоду	Глікогеноз типу 1б.

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Ожиріння	Синдром COHEN
Рекурентні респіраторні інфекції, інтерстиційна пневмонія, гранулематоз, аутоімунітет	Загальний варіабельний імунодефіцит. POLD1/POLD2 дефіцит. POLE1 дефіцит
Тимома та гіпогаммаглобулінемія	Синдром Гуда

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Абсцеси печінки	Хронічна гранулематозна хвороба
Аутоімунний коліт	IPEX (імунна дизрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений синдром). CD25 дефіцит. Синдром Омена. XLP тип 2 (XIAP дефіцит). IL-10R дефіцит. NEMO синдром. IL-21 дефіцит. ARPC1B дефіцит. Глікогеноз типу 1б
Аутоімунний гепатит	Хронічний шкірно-слизовий кандидоз
Гастроентерит	BCL10 дефіцит. Дефіцит MHC класу II, група A. ICOS дефіцит
Ентеропатія	SAMD9
Запальні захворювання кишечника	Хронічна гранулематозна хвороба. IPEX. IL-10 дефіцит. IL-10RA дефіцит. IL-10RB дефіцит. NEMO синдром. CD25. STAT5b. XIAP (can test NOD signaling with MDP or TriDAP). Автозапальні синдроми. NOD2. Х-зчеплена агаммаглобулінемія
Захворювання печінки та жовчовивідних шляхів	CD40L/CD40 дефіцит. MHC класу II дефіцит. IL-21R дефіцит
Кандидоз стравоходу	Комбіновані імунодефіцити. Дефіцити фагоцитозу. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз та асоційовані дефекти (APECED, IL-17F, IL-17RA, CARD9, STAT1)
Кишкова лімфангіектазія / ексудативна ентеропатія	Синдром Ханнекам
Лямбліоз, який важко лікувати	Дефіцити антитілоутворення, включаючи селективний дефіцит IgA, загальний варіабельний імунодефіцит, Х-зчеплена агаммаглобулінемія
Множинні атрезії кишечника	
Нейрональна дисплазія кишечника	Гіпоплазія хрящів / волосся
Панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю	Синдром Швахмана – Даймонда
Рецидивні напади болю в животі (імітують гострий живіт) без гарячки	Спадковий ангіоневротичний набряк (дефіцит C1-інгібітора / естерази)

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Рецидивні напади болю в животі (імітують гострий живіт) з гарячкою	Сімейна середземноморська гарячка
Хронічна діарея	Дефіцити антитіло утворення. Комбіновані імунодефіцити (ICOS, TCR дефіцит). IPEX (імунна дизрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений синдром). CD25 дефіцит. Хронічна гранулематозна хвороба. IL10R дефіцит. Трихогепатоентеричний синдром. Імунодефіцит з центромерною нестабільністю і аномаліями обличчя, ICF1. Синдром гіпоплазії хрящів / волосся
Целіакія / глютенова ентеропатія	Селективний дефіцит IgA. Загальний варіабельний імунодефіцит
Хвороба Гіршпрунга	Гіпоплазія хрящів / волосся
Шлунково-кишкові кровотечі внаслідок судинної ектазії	CTC1 дефіцит

ГЕМАТОЛОГІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Апластична анемія	Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром тип 1 (SAP дефіцит). Вроджений дискератоз
Аутоімунні цитопенії	Загальний варіабельний імунодефіцит. AID (активатор-індукована цитидин деаміназа) дефіцит. PNP дефіцит. LRBA дефіцит. IPEX. CD25 дефіцит. Аутоімунний лімфопроліферативний синдром. CD40L дефіцит. MST1 дефіцит. TFRC дефіцит. Віскотта –Олдріча синдром. ICF1
Вроджена аспленія	Синдром Івемарка
Вроджена тромбоцитопенія з малими тромбоцитами	Синдром Віскотта – Олдріча. Х-зчеплена тромбоцитопенія. WIP дефіцит
Вроджена тромбоцитопенія з нормальними тромбоцитами	WIP дефіцит. ARPC1B дефіцит
Вроджена тромбоцитопенія з великими тромбоцитами	Синдром Бернара – Сурьє при Ді Джорджі синдромі (синдромі делеції 22q 11 2)
Гемолітична анемія	Дефіцит пурин нуклеозид фосфорилази (PNP). Синдром Віскотта – Олдріча. IPEX. Загальний варіабельний імунодефіцит. CD40L дефіцит
Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, фульмінантна або хронічна інфекція, викликана вірусом Епштейна – Барр	Сімейний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз. Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром типів 1 або 2. Itk дефіцит. CD27 дефіцит. Дефекти магнієвих каналів. MST1 дефіцит. Синдром Чедіака – Хігасі

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Еритроїдна аплазія	Гіпоплазія хрящів / волосся
Захворювання подібне до лейкемії	NRAS / KRAS дефіцит
Значний лейкоцитоз	Дефект (дефіцит) адгезії лейкоцитів. Аутоімунний лімфопроліферативний синдром
Лімфаденопатія та гепатоспленомегалія	Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром. Аутоімунний лімфопроліферативний синдром. AID (активатор-індукована цитидин деаміназа) дефіцит. UNG дефіцит. Комбіновані імунодефіцити (LAT дефіцит, MST1 дефіцит). Хронічна гранулематозна хвороба. CTLA4. Синдром активації P3IK-дельта. MOPD1 дефіцит. FCHO1 дефіцит. Гіпер-IgM синдром. Загальний варіабельний імунодефіцит
Лімфома Ходжкіна, неходжкінські лімфоми	Rhoh дефіцит. MST1 дефіцит. Віскотта – Олдріча синдром. Синдром Ніймеген. Синдром Блума. PMS2 дефіцит. MCM4 дефіцит. Лігази I дефіцит. Гіпоплазія хрящів / волосся. Аутоімунний лімфопроліферативний синдром. Гіпер-IgM синдром
Мегалобластна анемія	MTHFD1 дефіцит (гіпергомоцистеїнемія). Дефіцит транскобаламіну 2. SLC46A1 / PCFT дефіцит
Мієлодисплазія	MYSM1 дефіцит. Вроджений дискератоз. SAMD9: мієлодиспластичний синдром з аберацією 7 хромосоми. SAMD9L: мієлодиспластичний синдром з аберацією 7 хромосоми. Гіпоплазія хрящів / волосся
Мієлокахексія	WHIM синдром
Моноцитоз	NRAS / KRAS дефіцит
Недостатність кісткового мозку	Синдром Блума. ERCC6L2 (Hebo дефіцит). Гіпоплазія хрящів / волосся. MYSM1 дефіцит. Імуно-кісткова дисплазія Шимке. CTC1 дефіцит (трьохлінійна)
Нейтропенія	Тяжка вроджена нейтропенія. Циклічна нейтропенія. Х-зчеплена агаммаглобулінемія. WHIM синдром (W – бородавки, H – гіпогаммаглобулінемія, I – інфекції, M – мієлокахексія). Ретикулярний дизгенез (AK2 дефіцит). Ikaros дефіцит. Х-зчеплена нейтропенія (WASP мутація посилення функції). CD40L / CD40 дефіцит. MST1 дефіцит. Moesin дефіцит.

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
	TFRC дефіцит. GINS1 дефіцит. Дефіцит метилен-тетрагідрофолат дегідрогенази 1 (MTHFD1). Синдром Барта. Синдром Чедіака – Хігаші. Синдром Германскі – Пудлака 2 типу. Синдром пойкілодермії з нейтропенією. Синдром COHEN. Глікогеноз типу 1б
Тромбастенія Глансмана з ейкемоїдною реакцією	Дефіцит адгезії лейкоцитів III типу

ГЕНЕТИКА

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Брахідактилія	PGM3 дефіцит
Дисморфічні риси обличчя	Ді Джорджі синдром (синдром делеції 22q.11.2). Дефіцит Cernunnos, лігази IV, etc. Синдром Ніймеген. Синдром Блума. STAT3 дефіцит (гіпер-IgE синдром). BCL11B дефіцит. Імунодефіцити з центромерною нестабільністю і аномаліями обличчя, ICF1 – ICF4. RNF168 дефіцит. POLE1 дефіцит. POLE2 дефіцит. Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS). MOPD1 дефіцит. AD-Гіпер-IgE синдроми (синдром Джоба): широке перенісся, груба пориста шкіра. PGM3 дефіцит. Імуно-кісткова дисплазія Шимке. Якобсен синдром (11q23). Синдром Барта. Синдром COHEN
Клінодактилія	Синдром Блума
Коротка статура	Гіпоплазія хрящів / волосся (карлик з короткими ногами). STAT5b дефіцит. Синдром Блума. MCM4 дефіцит. RNF168 дефіцит. POLE1 дефіцит. Лігази I дефіцит. MYSM1 дефіцит. EXTL3 дефіцит. Імуно-кісткова дисплазія Шимке (короткі шия і тулуб). Синдром Комель – Незертона. PGM3 дефіцит. POLD1/POLD2 дефіцит
Короткі теломери	Вроджений дискератоз. CTC1 дефіцит
Маколголосія	Імунодефіцити з центромерною нестабільністю і аномаліями обличчя, ICF1 – ICF4
Мікроцефалія	Синдром Ніймеген. Синдром Блау.

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
	Cernunnos дефіцит. Дефіцит ДНК лігази IV. Дефіцит ДНК лігази I. Вроджений дизкератоз. Синдром Коена. RNF168 дефіцит. MOPD1 дефіцит
Скелетні аномалії	STAT3 дефіцит: сколіоз, деформація грудної клітки, гіпермобільність суглобів. PGM3 дефіцит. Ретикулярний дизгенез (AK2 дефіцит): дефект кістково-хрящових з'єднань ребер. Шимке імуно-кісткова дисплазія: спондилоепіфізарна дисплазія, диспластичні стегна, малий епіфіз голівки стегнової кістки. Гіпоплазія хрящів / волосся: деформації грудної клітки, фіксована контрактура ліктьових суглобів, довга малогомілкова кістка, конусоподібні епіфізи фаланг. MYSM1 дефіцит. MOPD1 дефіцит: спондилоепіфізарна дисплазія. EXTL3 дефіцит: платиспондилія, кіфоз, варіабельні дисплазії скелета
Цитогенетичні відхилення (наприклад мультирадіальні хромосоми, розриви, делеції, ізохромосоми)	ICF1, ICF2, ICF3, ICF4 (I – імунодефіцит, C – центромерна нестабільність та F – аномалії обличчя). Ді Джорджі синдром (синдром делеції 22q.11.2). Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS). NSMCE3 дефіцит. Синдром делеції хромосоми 11q (Jacobsen синдром)

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Алопеція	Хронічний шкірно-слизовий кандидоз. Синдром NEMO. NFKB2 дефіцит
Альбінізм частковий	Імунодефіцити з імунною дизрегуляцією та гіпопігментацією (Гріщелі синдром, Чедіака – Хігаші синдром, Германскі – Пудлака синдром)
Бамбукове волосся	
Бородавки (повторна інфекція вірусу папіломи людини)	WHIM синдром (W – бородавки, H – гіпогаммаглобулінемія, I – інфекції, M – мієлокахексія). Epidermodysplasia verruciformis. DOCK8 дефіцит (гіпер-IgE синдром). GATA2 дефіцит (Mono MAC синдром, DCML дефіцит). IRF8 дефіцит. Комбіновані імунодефіцити (Rhoh дефіцит, MST1 дефіцит). POLD1 / POLD1 дефіцит. Якобсен синдром (11q23)
Вітиліго	Хронічний шкірно-слизовий кандидоз
Вроджена алопеція / рідке волосся + + дистрофія нігтів	FOXN1 дефіцит. Вроджений дискератоз. CTC1 дефіцит
Гангренозний піодермія	Агаммаглобулінемія. PAPA (піогенний стерильний артрит, гангренозна піодермія, акне) синдром. MHC класу I дефіцит
Гіпереластоз шкіри	C1r дефіцит. C1s дефіцит.

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Гіперкератоз долонь / підошов	Х-зчеплений вроджений дискератоз через дефіцит. Дескерину. Синдром пойкілодермії з нейтропенією
Гіперпігментація шкіри	Х-зчеплений вроджений дискератоз через дефіцит Дескерину
Гранульоми	Синдром Блау. Гіпоплазія хрящів / волосся
Груба пориста шкіра	Гіпер-IgE синдроми (синдром Джоба)
Дисемінований фузаріоз	STAT1 мутація з посиленням функції
Екзема або еритродермія	Синдром Віскотта – Олдріча. WIP дефіцит. Гіпер-IgE синдроми (синдром Джоба, PGM3 дефіцит, CARD11 LOF). Синдром Омена. IPEX (імунна дизрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений синдром). Синдром Незертона (іхтіозиформна еритродермія, лінеарний іхтіоз, бамбукове волосся). Дефіцит MALT1. FOXN1 deficiency
Ектодермальна дисплазія (рідке волосся, тонка шкіра, гіпогідроз, дефектне формування зубів, аномальні нігті)	NEMO дефіцит (ектодермальна дисплазія з імунодефіцитом). ІкВа дефіцит (ектодермальна дисплазія з імунодефіцитом)
Ектодермальна дистрофія	APECED (A – аутоімунна поліендокринопатія, C – кандидоз, E – ектодермальна, D – дистрофія)
Еритема-метелик	Синдром Блума
Інвазивний дерматофітоз	CARD9 дефіцит
Ліведо	POLE1 дефіцит. DADA2
Лімфедема	Синдром Хеннекам
Ліподистрофія	PSMB8 дефіцит (автозапальний синдром)
Пахіоніхія	Синдром пойкілодермії з нейтропенією
Плями «кава з молоком»	PMS2 дефіцит. Синдром Блума
Повторний або поширений контагіозний молюск	DOCK8 дефіцит (гіпер-IgE синдром). GATA2 дефіцит (Mono MAC синдром, DCML дефіцит). IRF8 дефіцит. Синдром Віскотта – Олдріча. Комбіновані імунодефіцити (Rhoh дефіцит). SPINK5 дефіцит (синдром Незертона). POLD1 / POLD1 дефіцит
Повторний ангіоневротичний набряк	Спадковий ангіоневротичний набряк (дефіцит С1-інгібітора / естерази)
Пойкілодермія	Синдром пойкілодермії з нейтропенією
Розріджене волосся, карликовість з короткими кінцівками, інфекції	Гіпоплазія хрящів / волосся
Розацеа	Хронічний шкірно-слизовий кандидоз
Телеангіектазії	Синдром Луї-Бар (атаксія-телеангіектазія)
Хронічний шкірно-слизовий кандидоз	STAT1 мутація з посиленням функції. CARD9 дефіцит. IL-17F дефіцит. IL17RA дефіцит. APECED (A – аутоімунна поліендокринопатія, C – кандидоз, E – ектодермальна, D – дистрофія). Дефект фагоцитів. AD-Гіпер-IgE синдроми (синдром Джоба)

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Чутлива до сонця телеангіетактична еритема	Синдром Блума
Шкірні гранульоми	MHC класу I дефіцит (B2M). Синдром Блау. Дефіцит HLA I класу

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Гіпоглікемічні напади	Глікогеноз типу 1б
Гіпокальціємічна тетанія або судоми новонароджених	Ді Джорджі синдром (синдром делеції 22q.11.2). Дефіцит кальцієвих каналів (ORAI1, STIM1)
Гіпопаратиреоз	APECED. Ді Джорджі синдром (синдром делеції 22q.11.2). Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS)
Гіпотиреоз	APECED (A – аутоімунна поліендокринопатія, C – кандидоз, E – ектодермальна, D – дистрофія). POLE2 дефіцит. Імуно-кісткова дисплазія Шимке. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз. Дефекти антитілоутворення
Дизгенезія гонад	APECED (A – аутоімунна поліендокринопатія, C – кандидоз, E – ектодермальна, D – дистрофія). Синдром Луї-Бар (атаксія-телеангіектазія). CHARGE синдром. Гіпоплазія хрящів / волосся (порушення сперматогенезу) SAMD9
Затримка фізичного розвитку	Тяжкий комбінований імунодефіцит. Якобсен синдром (11q23). Синдром Ді Джорджі. Синдром Ніймеген. Синдром Барта. Хронічна гранулематозна хвороба
Коротка статура	Гіпоплазія хрящів / волосся (карлик з короткими ногами). STAT5b дефіцит. Синдром Блума. MCM4 дефіцит. RNF168 дефіцит. POLE1 дефіцит. Лігази I дефіцит. MYSM1 дефіцит. EXTL3 дефіцит. Імуно-кісткова дисплазія Шимке (короткі шия і тулуб). Синдром Комель – Незертона. PGM3 дефіцит. POLD1/POLD2 дефіцит
Надниркова недостатність	APECED. MCM4 дефіцит. SAMD9
Неонатальний діабет	IPEX (імунна дизрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, X-зчеплений синдром)
Цукровий діабет 1 типу	POLE2 дефіцит

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Абсцес легені, пневматоцеле	STAT3 асоційований гіпер-IgE синдром
Абсцеси печінки	Хронічна гранулематозна хвороба
Бородавки (повторна інфекція вірусу папіломи людини)	WHIM синдром (W – бородавки, H – гіпогаммаглобулінемія, I – інфекції, M – мієлокахексія). Epidermodysplasia verruciformis. DOCK8 дефіцит (гіпер-IgE синдром). GATA2 дефіцит (Mono MAC синдром, DCML дефіцит). IRF8 дефіцит. Комбіновані імунодефіцити (MST1 дефіцит). POLD1/POLD2 дефіцит. Rhoh дефіцит
Важкий грип	IRF7 дефіцит
Важка інфекція, викликана Neisseria sp	Дефіцит комплементу (пізніх С-компонентів)
Важка інфекція, викликана Salmonella no typhi	Дефект шляху IFN- / IL-12. Хронічна гранулематозна хвороба. c-Rel дефіцит
Гангренозна піодермія	Агаммаглобулінемія PAPA (піогенний стерильний артрит, гангренозна піодермія, акне) синдром
Дисемінована інфекція, викликана Histoplasma sp або Paracoccidioides sp	Дефект шляху IFN- / IL-12. CD4OL дефіцит
Ентеровірусний менінгоенцефаліт	Агаммаглобулінемія
Енцефаліт, спричинений вірусом простого герпесу (Herpes simplex virus)	Дефект у шляху TLR3
Інфекції, викликані атиповими мікобактеріями (включаючи БЦЖ), дисемінований туберкульоз	Комбіновані імунодефіцити. NEMO дефіцит. Хронічна гранулематозна хвороба. Дефект шляху IFN- / IL-12. GATA2 дефіцит (Mono MAC синдром, DCML дефіцит). STAT1 дефіцит (аутосомно-домінантний). Дефіцит регуляторного фактору інтерферону 8 (IRF8). POLE2 дефіцит. c-Rel дефіцит
Інфекції, викликані Burkholderia cepacia, Chromobacterium violaceum, Serratia marcescens	Хронічна гранулематозна хвороба
Інфекція, викликана Cryptosporidium	Комбіновані імунодефіцити. CD40L/CD40 дефіцит. IL-21R дефіцит. NIK дефіцит
Інфекція, викликана Staphylococcus aureus	Гіпер-IgE синдром. Хронічна гранулематозна хвороба. Дефіцити антитіло утворення. IRAK4/MyD88 дефіцит
Менінгіт	POLE1 дефіцит
Пневмонії, отити та синусити, викликані капсульними бактеріями	Дефіцити антитіло утворення. Дефіцити комплементу. MHC класу I дефіцит (B2M)
Пневмонія, викликана Pneumocystis jiroveci	Комбіновані імунодефіцити (IL-21R дефіцит, CARD11 дефіцит (LOF). CD4OL дефіцит. Синдром Віскотта – Олдріча. Дефіцит метилен-тетрагідрофолат дегідрогенази 1 (MTHFD1)

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Повторний або поширений контагіозний молюск	DOCK8 дефіцит (гіпер-IgE синдром). GATA2 дефіцит (Mono MAC синдром, DCML дефіцит). IRF8 дефіцит. Синдром Віскотта – Олдріча. Комбіновані імунодефіцити. SPINK дефіцит (синдром Незертона). POLD1 / POLD2 дефіцит. Rhoh дефіцит
Трипаносомоз	APOL-I дефіцит
Фульмінантна або хронічна інфекція, викликана вірусом Епштейна – Барра, гемофагоцитарний лімфогістиоцитоз	Сімейний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз. Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром типів 1 або 2. Itk дефіцит. CD27 дефіцит. Дефекти магнієвих каналів
Шкірно-слизовий кандидоз	Комбіновані імунодефіцити. Дефіцити фагоцитозу. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз та асоційовані дефекти (APECED, IL-17F, IL-17RA, CARD9, STAT1). BCL10 дефіцит
HHV 8 інфекція	OX40 дефіцит

КАРДІОЛОГІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Аневризми коронарних і церебральних судин	AD-Гіпер-IgE синдроми (синдром Джоба)
Вроджена вада серця (перервана дуга аорти, атрезія легеневої артерії, аберантні підключичні артерії, тетрада Фалло)	Ді Джорджі синдром (синдром делеції 22q.11.2)
Вроджена вада серця (інша)	CHARGE синдром (колобома, вроджена вада серця, атрезія хоан, затримка росту, гіпоплазія статевих органів, аномалії вуха / глухота). Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS). MST1 дефіцит
	Синдром Івемарка (GDF1)
Серцева недостатність, дилятаційна кардіоміопатія, некомпактний міокард лівого шлуночка, ендокардіальний фіброеластоз та серйозні порушення серцевого ритму, такі як фібриляція шлуночків або тахікардія	Синдром Барта

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Гіпервітаміноз B12	Аутоімунний лімфопроліферативний синдром
Гіперлактацидемія	Глікогеноз типу 1б
Еозинофілія	DOCK8 дефіцит. Синдром Незертона. Синдром Омена. ARPC1B дефіцит.
Підвищення альфа-фетопротеїну	Атаксія-телеангіектазія
Підвищення подвійних негативних -T cells (> 5 %)	Аутоімунний лімфопроліферативний синдром

НЕВРОЛОГІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Аневризми церебральних судин	AD-Гіпер-IgE синдроми (синдром Джоба). Хронічний шкірно-слизовий кандидоз
Аномальні шийні хребці	Синдром делеції 22q11.2
Аплазія мозолистого тіла	Синдром Вічі. BCL11B дефіцит
Атаксія	Атаксія-телеангіектазія. Захворювання подібне до атаксії-телеангіектазії. PNP дефіцит
Внутрішньочерепна кальцифікація	CTC1 дефіцит
Гіпомієлінізація	PGM3 дефіцит
Гіпоплазія мозочка (синдром Хойреаль – Грейдарсона)	Вроджений дискератоз
Глухота	Ретикулярний дизгенез. ADA дефіцит. CHARGE синдром. Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS)
Дефект нервової трубки	FOXN1 дефіцит
Ентеровірусний менінгоенцефаліт	Агаммаглобулінемія
Енцефаліт, спричинений вірусом простого герпеса (Herpes simplex virus)	Дефект у шляху TLR3
Затримка розвитку	EXTL3 дефіцит. MYSM1 дефіцит
Когнітивні порушення та інтелектуальний дефіцит	Дефіцит аденозиндезамінази (ADA дефіцит). BCL11B дефіцит. RNF168 дефіцит. CHARGE синдром. Синдром Ніймеген. PGM3 дефіцит. Дефіцит транскобаламіну 2. SLC46A1/PCFT дефіцит. POLD1/POLD2 дефіцит. Синдром COHEN
Міопатія Дюшена	У пацієнтів з Х-зчепленою хронічною гранулематозною хворобою
Мікроцефалія	Синдром Ніймеген. Синдром Блау. Cernunnos дефіцит. Дефіцит ДНК лігази IV. Дефіцит ДНК лігази I. Вроджений дизкератоз. Синдром COHEN. RNF168 дефіцит. MOPD1 дефіцит
Нервово-м'язові порушення (скелетна міопатія, гіпотонія, затримка моторного розвитку, непереносимість фізичних вправ та аномальна втомлюваність)	Синдром Барта
Прогресивна церебелярна дисфункція	SAMD9L
Судоми	Дефіцит метилен-тетрагідрофолат дегідрогенази 1 (MTHFD1). Синдром делеції 22q11.2
Тетраплегія	PNP дефіцит
Тяжка нейроінфекція викликана Neisseria sp	Дефіцит комплементу (пізніх С-компонентів)
Церебральна ішемія	Імуно-кісткова дисплазія Шимке

НЕОНАТОЛОГІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Аплазія тимуса	Тяжкий комбінований імунодефіцит. Синдром Омена. Ді Джорджі синдром. TBX1. CHARGE синдром. Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS)
Вроджена алопеція та дистрофія нігтів	FOXN1 deficiency
Гіпокальціємічна тетанія або судоми новонароджених	Ді Джорджі синдром (синдром делеції 22q.11.2). Дефіцит кальцієвих каналів (ORAI1, STIM1)
Екзема або еритродермія	Синдром Омена. IPEX (імунна дизрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений синдром). Дефіцит MALT1. Синдром Віскотта – Олдріча. Гіпер-IgE синдром. Синдром Незертона (іхтіозиформна еритродермія, лінеарний іхтіоз, бамбукове волосся)
Затримка внутрішньоутробного розвитку	MOPD1 дефіцит (екстремальна). Імуно-кісткова дисплазія Шимке. Вроджений дискератоз. CTC1 дефіцит. GINS1 дефіцит. SAMD9
Лицевий дизморфізм	Ді Джорджі синдром. Дефіцит Cernunnos, лігази IV, etc. Синдром Ніймеген. Синдром Блума. STAT3 дефіцит (гіпер-IgE синдром). BCL11B дефіцит
Неонатальні зуби	BCL11B дефіцит
Неонатальний діабет	IPEX (імунна дизрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений синдром)
Омфаліт, відстрочене відділення пуповини (пізніше 40 днів)	Дефіцит адгезії лейкоцитів

НЕФРОЛОГІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Анатомічні аномалії нирок та сечовивідних шляхів	Синдром делеції 22q11.2
Атиповий гемолітико-уремічний синдром	Дефіцит комплементу
Гломерулонефрит	Дефіцит комплементу (C3). Дефіцит фіколіну 3. IPEX
IgA нефропатія	Синдром Віскотта – Олдріча
Нефропатія з нирковою недостатністю	Імуно-кісткова дисплазія Шимке
Ниркові захворювання	Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS)

ОНКОЛОГІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
EBV-пов'язані новоутворення	Атаксія-телеангіектазія. Синдром Віскотта – Олдріча. Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром
HPV-пов'язані новоутворення	Epidermodysplasia verruciformis. GATA2 дефіцит. DOCK8 дефіцит

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Лейкоз	Синдром Блума
Лімфома	Rhoh дефіцит. MST1 дефіцит. Віскотта – Олдріча синдром. Синдром Ніймеген. Синдром Блума. PMS2 дефіцит. MCM4 дефіцит. Лігази I дефіцит. Гіпоплазія хрящів / волосся. Аутоімунний лімфопроліферативний синдром. Гіпер-IgM синдром
Передракова оральна лейкоплакія	Х-зчеплений вроджений дискератоз через дефіцит Дескерину
Рак печінки	Глікогеноз типу 1б
Рак товстої кишки та/або рак мозку (включаючи спадкову неполіпозну карциному кишечника)	PMS2 дефіцит
Саркома Капоші	OX40 дефіцит
Чутливість до новоутворень	Синдром Блума (аденокарцинома, плоскоклітинний рак). Синдром Ніймеген. Атаксія-телеангіектазія. DOCK8 дефіцит. Імунодефіцити з центромерною нестабільністю і аномаліями обличчя, ICF1- ICF4. Гіпоплазія хрящів / волосся. Веруциформна епідермодистрофія (карцинома шкіри)

ОРТОПЕДІЯ І ТРАВМАТОЛОГІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Артрит / артропатія	NFAT5 дефіцит. CINCA / NOMID. Синдром Блау
Гіпермобільність суглобів	STAT3 дефіцит
Септичний артрит	Дефіцит антитіло утворення. IRAK4 / MyD88 / TIRAP дефіцит
Скелетні аномалії	STAT3 дефіцит: сколіоз, деформація грудної клітки, гіпермобільність суглобів. PGM3 дефіцит. Ретикулярний дизгенез (AK2 дефіцит): дефект кістково-хрящових з'єднань ребер. Шимке імуно-кісткова дисплазія: спондилоепіфізарна дисплазія, диспластичні стегна, малий епіфіз голівки стегнової кістки. Гіпоплазія хрящів / волосся: деформації грудної клітки, фіксована контрактура ліктьових суглобів, довга малогомілкова кістка, конусоподібні епіфізи фаланг. MYSM1 дефіцит. MOPD1 дефіцит: спондилоепіфізарна дисплазія. EXTL3 дефіцит: платиспондилія, кіфоз, варіабельні дисплазії скелета
Метафізарний дизостоз	Гіпоплазія хрящів / волосся. ADA дефіцит
Остеопенія / Остеопороз з переломами кісток	AD-Гіпер-IgE синдроми (синдром Джоба). CTC1 дефіцит
Хронічний артрит	Дефіцит антитіло утворення. Синдром Блау. COPA. Синдром делеції 22q11.2

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Атрезія хоан, глухота	CHARGE синдром
Велофарингеальна недостатність з/без розщелини піднебіння	Синдром делеції 22q11.2
Приглухуватість / глухота	Ретикулярна дизгенезія. ADA дефіцит. CHARGE синдром. Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS)
Повторні або ускладнені синусити	Дефіцит атитілоутворення
Повторні або ускладнені отити	Дефіцит атитілоутворення. Дефекти фагоцитозу
Тяжка носова кровотеча	Дефіцит адгезії лейкоцитів типу 3
Стридор	Синдром Ді Джорджі

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Аніридія	Синдром Омена
Гіперпігментація макули	Імуно-кісткова дисплазія Шимке
Дистрофія сітківки	MOPD1 дефіцит
Катаракта	MYSM1 дефіцит
Колобома	CHARGE синдром. Синдром Коена
Кон'юнктивальна телеангіектазія	Атаксія-телеангіектазія
Прогресивна хоріоретинальна дистрофія	Синдром COHEN
Ретинальна телеангіектазія	CTC1 дефіцит
	Синдром делеції 22q11.2
Ячмінь, блефарит, кон'юнктивіт	Дефекти фагоцитозу. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Абсцес легені, пневматоцеле	STAT3-асоційований гіпер-IgE синдром
Бронхоектатична хвороба	Дефіцити антитіло утворення. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз
Гранульоми легень	Хронічна гранулематозна хвороба. Rhoh дефіцит. Загальний варіабельний імунодефіцит
Інтестинальний пневмоніт	Загальний варіабельний імунодефіцит. STAT5b дефіцит
Інфекції, викликані атиповими мікобактеріями, (включаючи БЦЖ), дисемінований туберкульоз	Комбіновані імунодефіцити. NEMO дефіцит. Хронічна гранулематозна хвороба. Дефект шляху IFN- / IL-12. GATA2 дефіцит (Mono MAC синдром, DCML дефіцит). STAT1 дефіцит (аутосомно-домінантний). Дефіцит регуляторного фактору інтерферону 8 (IRF8)
Легеневий альвеолярний протеїноз	GATA2 дефіцит (Mono MAC синдром, DCML синдром). CSF2RA дефіцит. Дефіцит аденозин дезамінази (ADA дефіцит)
Легеневий аспергільоз	Хронічна гранулематозна хвороба. AD-Гіпер-IgE синдроми (синдром Джоба)
Пневмонії, отити та синусити, викликані капсульними бактеріями	Тяжкі комбіновані імунодефіцити. Дефіцити антитіло утворення. Дефіцити комплементу. Комбіновані імунодефіцити (IL-21 дефіцит)

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Пневмонія, викликана Pneumocystis jiroveci	Комбіновані імунодефіцити. CD4OL дефіцит. Синдром Віскотта – Олдріча. AD-Гіпер-IgE синдроми (Синдром Джоба)
Тяжкі захворювання легень (можливо, вірусні)	NSMCE3 дефіцит
Важко контрольована астма	Селективний дефіцит IgA. Загальний варіабельний імунодефіцит. Дефіцит специфічних антитіл

РАДІОЛОГІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Аспленія	SAMD9. Синдром Івемарка (GDF1)
Аневризми церебральних судин	AD-Гіпер-IgE синдроми (синдром Джоба). Хронічний шкірно-слизовий кандидоз
Аплазія тимуса	Тяжкий комбінований імунодефіцит. Синдром Омена. Ді Джорджі синдром. TBX1. CHARGE синдром. Синдром делеції хромосоми 10p13-p14 (10p13-p14DS)
Гетеротаксія	Синдром Івемарка (GDF1)
Гіпоплазія мозочка	Атаксія-телеангіектазія

РЕВМАТОЛОГІЯ

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Аутоімунні цитопенії	Загальний варіабельний імунодефіцит. AID (активатор-індукована цитидин деаміназа) дефіцит. PNP дефіцит. LRBA дефіцит. IPEX. CD25 дефіцит. Аутоімунний лімфопроліферативний синдром
Васкуліт	MHC класу I дефіцит. Синдром Віскотта – Олдріча. ARPC1B дефіцит. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз
Дискоїдний вовчак	C2 дефіцит
Повторна гарячка, серозит, артрит	Автозапальні захворювання
Септичний артрит	Дефіцит антитіло утворення. Дефіцит комплементу (Neisseria sp інфекція). IRAK4 / MyD88 дефіцит
Синдром подібний до системного червоного вовчака	Дефіцит комплементу (класичний шлях). PRKCD (PKC дефіцит). Аутоімунний лімфопроліферативний синдром
Системний червоний вовчак	C1q дефіцит. C1r дефіцит. C1s дефіцит. C2 дефіцит
Ювенільний ідіопатичний артрит	Дефіцит атитілоутворення. Синдром Блау. COPA. Синдром делеції 22q11.2

Клінічний прояв	Підозра на ПІД
Афтозний стоматит	Нейтропенія, STAT1 GOF
Виразки слизової рота	RelA haplosufficiency
Гіпоплазія емалі / рекурентний карієс	Синдром делеції 22q11.2
Дефектне формування зубів, конічні зуби	NEMO дефіцит (ектодермальна дисплазія з імунодефіцитом). ІкВа дефіцит (ектодермальна дисплазія з імунодефіцитом)
Зберігання первинного зубного ряду	STAT3 дефіцит (гіпер-IgE синдром)
Мікродонтія	Імуно-кісткова дисплазія Шимке
Неонатальні зуби	BCL11B дефіцит
Передракова оральна лейкоплакія	Х-зчеплений вроджений дискератоз через дефіцит Дескерину
Тяжке ураження періодонту	Нейтропенія. Дефіцит адгезії лейкоцитів. Хронічна гранулематозна хвороба. Синдром Папійона – Лефеврa / синдром Хаїма – Мунка

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ПРОВЕДЕННЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ІМУНОГЛОБУЛІНАМИ

Верифікація діагнозу ПІД є підставою для негайного визначення тактики лікування. Згідно з наказом МОЗ України від 31.12.2021 № 2952 "Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Діагностика та лікування первинних імунодефіцитів»" існують суворі критерії щодо проведення замісної терапії, які повинен знати кожен практикуючий лікар:

1. Перед початком терапії рекомендується перевірити реакцію на препарат, за винятком випадків агаммаглобулінемії або невідкладних станів.

2. Лікування імуноглобуліном є обов'язковим для всіх пацієнтів з агаммаглобулінемією (рівень IgG < 2 г/л).

3. Пацієнтам із гіпогаммаглобулінемією, низькою або відсутньою продукцією специфічних IgG та підвищеною сприйнятливістю до інфекцій (відповідно до критеріїв ELVIS) також призначають замісну терапію.

4. Терапія може бути розглянута у пацієнтів з гіпогаммаглобулінемією (наприклад при ЗВІД) та порушеннями імунної регуляції, особливо за наявності імуносупресії, навіть без підвищеної схильності до інфекцій.

5. Замісна терапія також може бути застосована при гіпогаммаглобулінемії та схильності до інфекцій, навіть якщо продукція специфічних IgG достатня.

6. У разі дефіциту підкласів IgG1-3 з інфекційною схильністю, терапія імуноглобуліном розглядається, якщо профілактика антибіотиками була неефективною.

7. При дефіциті IgA, селективному дефіциті IgM або ізольованому дефіциті IgG4, за умови адекватної продукції специфічних антитіл IgG, замісна терапія не використовується.

8. При комбінованих імунодефіцитах замісна терапія недостатня; пацієнтам потрібне направлення до спеціалізованого центру для діагностики та лікування (у тому числі для ТГСК).

9. Препарати полівалентних імуноглобулінів різних виробників є ефективно еквівалентними.

10. Внутрішньом'язове введення полівалентних імуноглобулінів для замісної терапії не рекомендується.

11. Підшкірне введення спеціально розроблених для цього препаратів імуноглобуліну еквівалентне внутрішньовенному.

12. Місячна доза імуноглобуліну однакова для обох шляхів введення і коригується індивідуально, враховуючи схильність до інфекцій.

13. Дозування для пацієнтів з ожирінням спочатку розраховується на основі ідеальної або скоригованої маси тіла.

Важливо! *При призначенні замісної терапії ВВІГ або підшкірним імуноглобуліном пацієнтам із ожирінням розрахунок дози виключно на фактичну вагу може призвести до надмірно високих концентрацій препарату в плазмі.*

Основний принцип розрахунку дози імуноглобуліну для пацієнтів з ожирінням

- *Розподіл препарату:* імуноглобуліни розподіляються переважно в судинному руслі та позасудинному просторі (тканинній рідині), а не в жировій тканині.
- *Економічна доцільність:* запобігання необґрунтованому використанню великої кількості флаконів.
- *Профілактика ускладнень:* зниження ризику гіперволемії та гострого ураження нирок.

Алгоритм дій лікаря

1. Визначте фактичну вагу пацієнта.

2. Розрахуйте ідеальну масу тіла (IBW), використовуючи вікові центильні таблиці або формули.

3. Визначте скориговану масу тіла (AdjBW), якщо фактична вага перевищує ідеальну більш ніж на 20 %.

Формула для розрахунку AdjBW

Для дорослих та підлітків часто використовується формула:

$$\text{AdjBW} = \text{IBW} + 0{,}4 \times (\text{Фактична вага} - \text{IBW}).$$

Приклад: Якщо IBW = 50 кг, а фактична вага = 90 кг:

$AdjBW = 50 + 0{,}4 \times (90 - 50)$

$AdjBW = 66$ *кг*

14. Стартова доза завжди коригується індивідуально, залежно від клінічної відповіді та схильності до інфекцій. Моніторинг клінічної ефективності та рівня IgG у сироватці крові проводиться кожні 3 місяці протягом першого року терапії, а потім щонайменше кожні 6 місяців, якщо рівень IgG стабільний.

ВАКЦИНАЦІЯ ДІТЕЙ З ІМУНОДЕФІЦИТНИМИ СТАНАМИ

З 1 січня 2026 р. в Україні набрала чинності оновлена редакція **наказу МОЗ № 595** «Про порядок проведення профілактичних щеплень». Наказ МОЗ України **№ 396 від 05.03.2025** є одним із засадничих документів, що впроваджували масштабну реформу системи щеплень, результати якої внесено в оновлений календар 2026 року.

Цей наказ офіційно затвердив **«Стратегію розширення національної програми імунізації до 2030 року»** та вніс критичні правки до інструкцій з організації вакцин.

Для дітей із ПІД оновлений календар профілактичних щеплень передбачає особливі умови безпеки та схеми введення.

1. Заборона на живі вакцини.

При більшості імунодефіцитів (особливо дефектах Т-клітинної ланки, ТКІД, агаммаглобулінемії Брутона) категорично заборонено використання живих вакцин:

- БЦЖ (ризик генералізованої БЦЖ-інфекції);
- КПК (за винятком певних станів при ВІЛ, де CD4+ > 15 %);
- ротавірусна вакцина.

2. Специфіка вакцинації проти вірусу папіломи людини (ВПЛ).

Відповідно до наказу МОЗ-2026, дівчатам, які мають **первинний імунодефіцит**, вакцинація проти ВПЛ проводиться за **3-дозною схемою** (замість стандартної 1-дозної для здорових однолітків). Вакцинацію рекомендовано розпочинати якомога раніше – з **9 років**.

3. Перехід на інактивовану поліомієлітну вакцину (ІПВ).

Повна відмова від оральної поліомієлітної вакцини (ОПВ) у 2026 р. знімає ризик вакциноасоційованого паралітичного поліомієліту (ВАПП) у пацієнтів із ПІД та членів контактних осіб. Тепер усі 5 доз **(у 2, 4, 6, 18 місяців та 6 років)** проводяться безпечною ІПВ.

4. Рекомендовані щеплення (поза обов'язковим переліком).

Для дітей з імунодефіцитами критично важливими (хоча й не завжди державними) є наступні вакцини:

- *пневмококова:* обов'язкова для цієї групи, оскільки вони вкрай вразливі до інкапсульованих бактерій.
- *менінгококова:* особливо при дефіциті компонентів комплементу.

Грип: щорічно інактивованою вакциною.

Згідно з актуальним календарем та додатковими рекомендаціями, створення безпечного епідемічного оточення пацієнта (стратегія «кокона») досягається шляхом планової та додаткової вакцинації всіх членів родини інактивованими препаратами

Замісна терапія і вакцинація: на фоні введення ВВІГ вакцинація живими вакцинами (наприклад КПК) відкладається на 8–11 місяців через ризик інактивації вакцинного вірусу пасивними антитілами.

Необхідність суворого дотримання інтервалу (8–11 місяців) між замісною терапією та застосуванням живих вакцин.

Вакцинація при різних типах ПІД представлена в *табл. 9.*

Таблиця 9

Вакцинація при різних типах ПІД

Тип імунодефіциту	Живі вакцини	Інактивовані вакцини	Особливості
Дефіцити гуморальної ланки	Протипоказана ОПВ; КПК та вітрянка з обережністю	Рекомендовані	Ефективність оцінюється за клінічним станом, а не за титром антитіл (якщо пацієнт на замісній терапії IG)
Т-клітинні та комбіновані дефекти	Категорично протипоказані	Дозволені	Ризик розвитку вакциноасоційованих хвороб
Дефіцит комплементу та фагоцитозу	Дозволені	Обов'язкові	Особливий акцент на захист від інкапсульованих бактерій

СХЕМА ІСТОРІЇ ХВОРОБИ ДИТИНИ З ІМУНОДЕФІЦИТОМ

Під час курації хворих необхідно правильно оцінити скарги, які має хвора дитина та/або її батьки, ретельно зібрати анамнез захворювання, анамнез життя.

СКАРГИ

АНАМНЕЗ ХВОРОБИ

I. Рецидивні вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів, з рецидивами

_____ разів протягом року.

_____ тяжка або тривала інфекція дихальних шляхів протягом року.

II. Рецидивні бактеріальні інфекції 2 і більше протягом року

1. Захворювання ЛОР-органів:
   - гнійні отити (так, ні),
   - синусити (так, ні);
   - гайморити (так, ні);
   - фронтити (так, ні);
   - етмоїдити (так, ні);
   - мастоїдити (так, ні).

2. Захворювання нижніх дихальних шляхів:
   - пневмонія (так, ні);
   - бронхіт (так, ні);
   - формування бронхоектазів (так, ні).

3. Захворювання шкіри:
   – піодермія (так, ні);
   – абсцеси (так, ні);
   – омфаліт (так, ні);
   – фурункульоз (так, ні).
4. Інвазивні інфекції:
   – остеомієліт (так, ні);
   – сепсис (так, ні);
   – менінгіт (так, ні);
   – перитоніт(так, ні).
5. Хронічні інфекції сечовивідних шляхів (так, ні).
6. Хронічний рецидивуючий стоматит (так, ні).
7. Інфекції, спричинені опортуністичними та незвичайними мікроорганізмами:
   – ЦМВ (так, ні);
   – герпес (так, ні);
   – вірус Епштейна – Барр (так, ні);
   – хламідії (так, ні);
   – мікоплазма (так, ні);
   – токсоплазма (так, ні);
   – пневмоциста (так, ні).
8. Кандидоз:
   – ротової порожнини (так, ні);
   – шкіри (так, ні);
   – стравоходу (так, ні);
   – генералізований (так, ні).

9. Шлунково-кишковий тракт:

   – хронічна діарея (так, ні);
   – синдром мальабсорбції (так, ні);
   – лямбліоз, що важко лікується.

10. Часті рецидивні герпетичні висипання на шкірі (так, ні).
    Афтозні стоматити з частими загостреннями (так, ні).
11. Наявність первинних імунодефіцитів у сім'ї (так, ні).
12. Вакцинальний анамнез:
   – побічні реакції на живі вакцинації (так, ні);
   – ускладнений перебіг.
13. Температура невідомої етіології (так, ні).
14. Перенесені дитячі інфекції з ускладненнями (так, ні).

АНАМНЕЗ ЖИТТЯ

1. Дитина від якої за рахунком вагітності_____, з ускладненим / неускладненим перебігом (токсикози, TORCH інфекції, операції, медикаментозна терапія).

2. Період новонародженості:

закричала_____

прикладена до грудей _____

смоктання _____

виписана з пологового будинку на _____ добу,

жовтяниця_____

відпадіння пуповинного залишку _____

(норма до 14 діб; затримка > 30 діб – підозра на LAD-1)

захворювання на першому місяці життя _____ вигодовування:

А. Природне до _____

Б. Штучне до _____

В. Змішане до _____

Дані об'єктивного огляду (особливості):

Фізичний розвиток:

- затримка росту (так, ні)
- ознаки прогерії (так, ні)
- коротконога карликовість (так, ні)

Аномалії фізичного розвитку: так/ні:

Дисморфізм обличчя:

- «пташине обличчя» (синдром Ніймеген): так/ні:
- низько посаджені вуха :так/ні:
- розщелина піднебіння: так/ні:
- антимонголоїдний розріз очей: так/ні:

Аномалії:

- скелета: череп, грудна клітка, кінцівки, суглоби
- внутрішніх органів
- нервової системи
- серцево-судинної системи
- дихальної системи
- ШКТ
- сечовидільної системи
- статевої системи
- ендокринної системи
- кровотворної системи

Лімфоїдна тканина: мигдалики та периферичні лімфовузли:

- відсутні (так/ні))
- гіпоплазія (так/ні)
- гіперплазія (так/ні)
- лімфаденопатія (так/ні)
- збільшені, які групи_____

Атаксія з блефаритом і телеангіектазії (так, ні)

Фотофобія (так, ні)

Волосся:

- тонке (так, ні)
- ламке («бамбукове») (так, ні)
- алопеція (так, ні)

Пігментація:

- альбінізм (так, ні)
- вітиліго (так, ні)
- телеангіектазії (так, ні)

Екзема важка, з раннім дебютом (так, ні)

Бородавки (по всьому тілу, багато) (так, ні)

Гіпоплазія хрящів, волосся

Низькорослість (так, ні)

Родовід дитини

Дата народження_____

Адреса_____

Батько _____ Дата народження

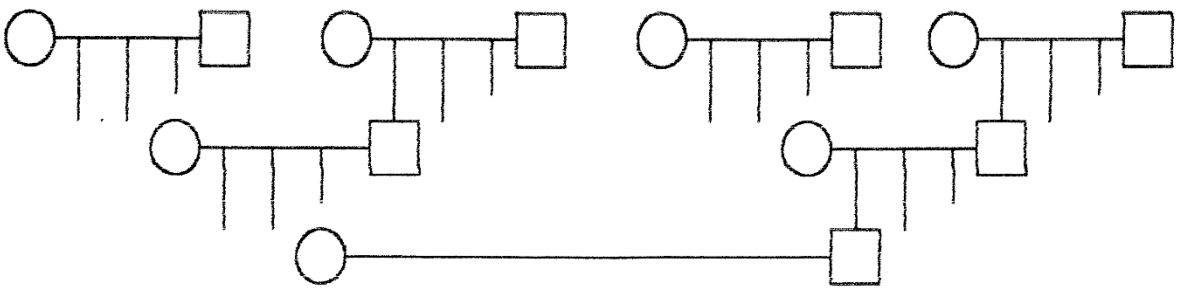
Мати _____ Дата народження

Додаткові відомості про родичів не вказані на схемі

_____

_____

_____



ОБ'ЄКТИВНИЙ ОГЛЯД ХВОРОГО

1. Загальний стан

_____

2. Статура

_____

3. Шкіра

_____

нігті, волосся

_____

видимі слизові оболонки

_____

підшкірно-жировий шар

_____

4. Лімфатична система (периферійні лімфовузли, мигдалики)

_____

5. М'язова система

_____

6. Кісткова система

_____

7. Органи дихання
огляд

_____

перкусія

_____

аускультація

_____

8. Серцево-судинна система

_____

межі відносної серцевої тупості

_____

тони серця

_____

9. Порожнина рота: зуби

_____

10. Органи травлення:
язик

_____

живіт

_____

пальпація

_____

печінка

_____

дефекація

_____

11. Селезінка

_____

12. Система сечовиділення: сечовипускання

_____

симптом Пастернацького

_____

13. Зовнішні статеві органи

_____

14. Нервова система: парези, атаксії

_____

менінгеальні симптоми

_____

15. Психічна сфера, свідомість

_____

Контактність, комунікабельність

_____

16. Ендокринна система, порушення обміну
Щитоподібна залоза

_____

17. Органи чуттів

_____

Зовнішні прояви та синдромальні форми ПІД

Дані обстеження	Попередній діагноз
Клінічна картина цього стану характеризується тріадою основних ознак: 1. **Природжені вади серця** (вроджені аномалії будови серця). 2. **Гіпопаратиреоїдизм** (знижена функція паращитоподібних залоз, що призводить до гіпокальціємії). 3. **Типові риси обличчя** (специфічні дисморфічні ознаки)	Синдром Ді Джорджі
1. **Холодні абсцеси.** Ця ознака найбільш характерна для синдрому гіперімуноглобулінемії Е (синдром Джоба). **Холодні абсцеси:** гнійні утворення (зазвичай стафілококові), які не супроводжуються класичними ознаками запалення (почервоніння, жар), оскільки порушений хемотаксис нейтрофілів не дозволяє їм ефективно мігрувати до місця інфекції. Повітряна кіста легені.	Гіпер-IgE-синдром

Дані обстеження	Попередній діагноз
2. **Хронічний гранулематоз (ХГ).** Ця ознака є частиною ускладнень, що розвиваються при хронічних легеневих інфекціях у пацієнтів із порушенням фагоцитарної функції. **Хронічний гранулематоз:** пацієнти страждають від рецидивуючих інфекцій, спричинених каталаза-позитивними організмами (наприклад *Aspergillus fumigatus*). Хронічне запалення легень іноді призводить до утворення легеневих гранульом, які можуть прогресувати до абсцесів та, в окремих випадках, до повітряних кіст (пневматоцеле)	
Повільне або відсутнє загоєння пупкового залишку є важливою ранньою клінічною ознакою, особливо у поєднанні з іншими симптомами	Дефіцит експресії молекул адгезії (лейкоцитарний адгезивний дефіцит, LAD-1).
Екзема	Синдром Віскотта – Олдріча
Атаксія-телеангіектазія (АТ)	Синдром Луї-Бар
Альбінізм шкіри та очей	Синдром Чедіак – Хігасі
Аномалії кількості та аномалії форми розвитку ребер	Дефект аденозиндезамінази
Поєднання хронічного ураження шкіри та слизових оболонок грибами роду *Candida* порушеннями з боку ендокринної системи (ендокринопатіями)	Хронічний шкірно-слизовий кандидоз

ПОПЕРЕДНІЙ ВИСНОВОК

На основі клінічних ознак запідозрено наявність імунодефіцитного стану: ІДС:

первинного_____

вторинного_____

Передбачуваний дефект імунітету:

- Недостатність гуморального імунітету
- Недостатність клітинного імунітету
- комбінована імунологічна недостатність
- Дефект макрофагально-фагоцитарної системи
- Недостатність системи комплементу
- Вторинна імунологічна недостатність.

Наступним етапом діагностики є інтерпретація лабораторних досліджень, зокрема імунологічних.

У разі підозри на ПІД лабораторна діагностика повинна бути послідовною: **базова** – загальний аналіз крові, протеїнограма, визначення рівня імуноглобулінів (IgM, IgG, IgA, IgE) в сироватці крові, аналіз на ВІЛ-інфекцію.

Додаткові методи обстеження:

Лабораторні:_____

_____

_____

Інструментальні:_____

_____

_____

_____

Консультації фахівців:

_____

_____

_____

_____

Обґрунтування діагнозу з урахуванням додаткових методів обстеження:

Клінічний діагноз:

_____

_____

_____

_____

Рекомендовані методи верифікації діагнозу:

_____

_____

Код за МКХ_____

ПРИКЛАДИ ДІАГНОСТИКИ ДЕЯКИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ У ДІТЕЙ

1. Приклад встановлення діагнозу: Агаммаглобулінемія Брутона.

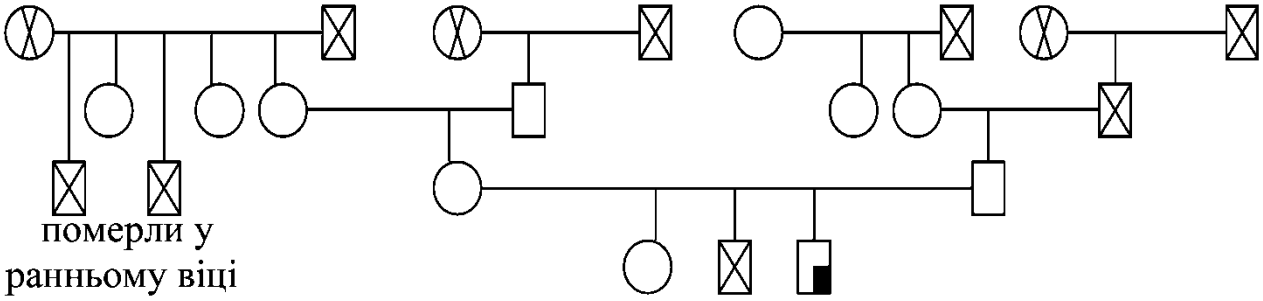
Хлопчик М., 3 роки. Батьки мають скарги на наявність рецидивуючих запальних гнійних вогнищ інфекції протягом 2 років життя.

Дані анамнезу

Хлопчик від III вагітності, яка протікала на тлі гестозу, 3-х пологів у терміні 40 тижнів. Маса тіла при народженні 3800 г. У періоді новонародженості не хворів. Отримував грудне вигодовування до 1 місяця життя. З перших місяців життя дитина страждає на атопічний дерматит з інфікуванням, рецидивуючі ГРЗ, пневмонії. У 5 місяців хлопчик переніс сальмонельоз, який ускладнився гострим гнійним парапроктитом; лівобічний гнійний середній отит. У 2,5 роки дитина перенесла інфекційно-алергічний артрит правого колінного суглоба, гострий пієлонефрит. У 3 роки – двобічна вогнищева пневмонія, ускладнена

правобічним фібринозним плевритом. За 2 місяці після одужання – повторна лівобічна пневмонія.

Родовід дитини



Лабораторні імунологічні показники:

Відмічено зниження імуноглобулінів всіх класів від народження:

- сироватковий IgG – різке зниження: < 100–200 мг/дл (значно нижче норми для віку);
- сироваткові IgA, IgM, IgE – практично не визначаються;
- поствакцинальні специфічні антитіла відсутні;
- В-лімфоцити (CD19+ або CD20+) – повністю відсутні у периферичній крові;
- Т-лімфоцити (CD3+) – кількість нормальна;
- співвідношення CD4+/CD8+ – нормальне.

Генетичне дослідження*:* виявлена патогенна мутація в гені тирозинкінази Брутона (BTK) на Х-хромосомі.

Таким чином, на підставі комплексного аналізу даних, що включав:

1. Анамнестичні дані та клінічне спостереження:

- наявність рецидивуючих запальних гнійних вогнищ інфекції;
- наявність випадків смерті родичів у ранньому дитинстві від гнійних інфекцій (що вказує на генетичний характер захворювання);
- клінічне спостереження дитини в динаміці.

2. Лабораторно-інструментальні дані:

- імунологічний статус: різке зниження всіх класів імуноглобулінів та зменшення рівня глобулінів у сироватці крові у 6 разів;
- генетичне обстеження: виявлення мутації, характерної для Х-зчепленої агаммаглобулінемії.

Встановлено остаточний діагноз: первинний імунодефіцит: Х-зчеплена гіпогаммаглобулінемія (хвороба Брутона) (D80.0), ускладнений хронічним бронхітом і бронхоектатичною хворобою.

Лікування: регулярна імунозамісна терапія ВВІГ із розрахунку 300–400 мг на 1 кг маси тіла 21–28 днів.

2. Приклад встановлення діагнозу: Синдром активації PI3K-δ 1 типу.

Дівчинка Л. Скарги*:* збільшення живота (з народження), шумне дихання (з 1,5-річного віку), збільшення лімфатичних вузлів, кашель, лихоманка, які виникли на тлі прийому цефподоксиму 10 мг/кг/добу.

Анамнез. Від II нормальної вагітності матері, що протікала на тлі анемії, з двійні. I вагітність – здорова дівчинка. Пологи II, шляхом планового кесаревого розтину на 38 тижні. Маса тіла при народженні 2290 г, довжина тіла 51 см. Виписана на 3-ю добу. Вакцинована БЦЖ, проти гепатиту В (без ускладнень).

На другому місяці перенесла: гострий гематогенний остеомієліт лівої великогомілкової кістки, флегмона гомілковостопного суглоба, вторинна полісегментарна септична правостороння пневмонія, гепатоспленомегалія, резидуальна енцефалопатія.

6 міс – анемія (Нв 88–92 г/л), розцінена як дефіцитна, гепатоспленомегалія, збільшення внутрішньочеревних лімфовузлів.

7 міс – вперше встановлено хронічний вірусний гепатит С (РНК HCV негат.). Діагностовано герпетичну мікст-інфекцію.

1–2 роки – гемолітична анемія, гострий ринофарингіт, гіпертрофія піднебінних мигдаликів II–III ст.

2 років 9 міс – об'ємне утворення черевної порожнини, двосторонній шийний лімфаденіт.

2 років 10 міс. Діагноз: Лімфобластна лімфома?

Імуногістохімія лімфовузлів: реактивна фолікулярна гіперплазія.

2 років 11 міс – стафілококовий абсцес в ділянці пупка.

2 років 11 міс. Діагноз: Анемія тяжкого ступеня. Лімфопроліферативне захворювання (лімфома?). Хронічний аденотонзиліт. Гострий ринофарингіт. Цитопенія (лейкопенія, тяжка нейтропенія, тяжка анемія – Нв 64–74 г/л, тромбоцитопенія 91–100 г/л).

3 років 1 міс – лігатурна нориця післяопераційного рубця.

3 років 2 міс – лігатурна нориця післяопераційного рубця.

3 років 3 міс – лімфопроліферативний синдром, ВЕБ асоційований, проведено каріотипування, курсова терапія препаратом Rituximab.

3 років 4 міс – позалікарняна двобічна полісегментарна пневмонія, ДН I ст., важка анемія.

3 років 6 міс – позагоспітальна двобічна пневмонія; правостороння верхньочасткова вогнищево-зливна пневмонія, інтерлобіт.

3 років 7 міс – лімфопроліферативний синдром, що асоціюється з ВЕБ, з високим ризиком переходу в лімфому. Спленомегалія +12 см.

4 років 6 міс – діагноз: Правобічна пневмонія, поліорганна недостатність, коагулопатія споживання, тяжка анемія (Нв 72 г/л), тромбоцитопенія (134 г/л).

4 років 8 міс – лівобічна вогнищева пневмонія нижньої частки легені.

4 років 10 міс. Вперше встановлено діагноз: імунодефіцит, пов'язаний із значним дефектом, неуточнений (лімфопроліферативний синдром). Персистуюча вірусна інфекція. Хронічний гепатит В та С. Позагоспітальна лівобічна пневмонія. Аденоїдні вегетації II–III ст. Гіпертрофія піднебінних мигдаликів II–III ст. Вторинна кардіопатія. Мінімальна мозкова дисфункція.

5 років. Негоспітальна вторинна правобічна вогнищева пневмонія, середньо-важкий перебіг. Реактивний плеврит. Післязапальний дифузний пневмофіброз. Супутній діагноз: легка гіпохромна анемія, синдром згущення жовчі, двосторонній секреторний отит.

Проконсультована у спеціалізованому медико-генетичному центрі. Висновок: не можна виключити органічну ацидурію, рідкісні форми порушень із групи хвороб накопичення.

Імунологічні тести: субпопуляції лімфоцитів, імуноглобуліни, НСТ та фагоцитоз в нормі.

Остаточним методом діагностики типу ПІД, на що вказують зазначені вище клінічні та параклінічні ознаки, є генетичне дослідження.

В результаті генетичного обстеження було виявлено первинний імунодефіцит – синдром активації PI3K-δ 1 типу у (APDS1), зумовлений гетерозиготною gof мутацією в гені PIK3CD.

Характерними клінічними ознаками є: генералізована лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, важка гіперплазія лімфоглоткового кільця із синдромом обструктивного апное, нодулярна гіперплазія кишечника, імунні цитопенії) (I84.8). Двосторонній хронічний гнійний середній отит (I66.3). Хронічний бронхіт, стадія загострення (J41). Пневмофіброз (J84.1). Хронічний гепатит високої реплікативної активності, генотип lb (B18.2). Вірусний гепатит: неактивне носійство HBsAg (Bl8.1). Синдром біліарного сладжу, калькульозний холецистит (K80.8). Каріозне ураження зубів (K02).

3. Приклад встановлення діагнозу: Синдром Незертона.

Дівчинка Г., 4 місяці. Батьки звернулися зі скаргами на постійне почервоніння шкіри, сильне лущення та поганий набір маси тіла.

Дані анамнезу. Дитина від I вагітності, фізіологічних пологів. З народження відмічалася універсальна еритродермія (шкіра яскраво-червона, «палаюча»). Попередньо встановлювався діагноз «атопічний дерматит, важка форма», проте дієтотерапія та місцеві гормональні мазі давали лише короткочасний ефект. Дитина двічі госпіталізувалася з приводу стафілококової піодермії та одноразово з гіпернатріємічною дегідратацією.

Об'єктивно: шкіра дифузно еритематозна, вкрита дрібними лусочками. Волосся на голові та бровах дуже рідке, коротке, ламке.

Лабораторні імунологічні показники:

- сироватковий IgE: екстремально високий (> 5 000 МО/мл);
- IgG, IgA: помірно знижені;
- ЗАК: еозинофілія (15 %);
- мікроскопія волосся: виявлено *Trichorrhexis invaginata* (деформація за типом "бамбукового волосся").

Генетичне дослідження: виявлено мутацію в гені **SPINK5**.

Остаточний діагноз: ПІД: Синдром Незертона (D84.8). Іхтіозиформна еритродермія.

Лікування: висококалорійна дієта, постійне застосування емолієнтів, місцеві інгібітори кальциневрину, при тяжких інфекціях – ВВІГ.

4. Приклад встановлення діагнозу: WHIM-синдром

Хлопчик Д., 6 років. Скарги на множинні бородавки на руках та стопах, що не піддаються лікуванню, рецидивуючі отити.

Дані анамнезу. Дитина з 2-річного віку часто хворіє на гнійні отити та синусити (до 6–8 разів на рік). З 4 років з'явилися вірусні бородавки, кількість яких постійно зростає. В загальних аналізах крові з раннього дитинства випадково виявляли низький рівень лейкоцитів.

Лабораторні імунологічні показники:

- ЗАК: глибока нейтропенія (абсолютна кількість нейтрофілів < 500/мкл) та лімфопенія;
- мієлограма (пункція кісткового мозку): явища мієлокатексису (велика кількість зрілих нейтрофілів з ознаками дегенерації, які не виходять у периферичну кров);
- імуноглобуліни: помірна гіпогаммаглобулінемія (зниження IgG).

Генетичне дослідження: виявлена мутація в гені рецептора **CXCR4**.

Остаточний діагноз: ПІД: WHIM-синдром (D82.8). Рецидивуючий гнійний середній отит. Множинний папіломатоз шкіри.

Лікування: терапія Г-КСФ (препарати гранулоцитарного колоніїстимулюючого фактора), регулярне введення ВВІГ, специфічні антагоністи CXCR4.

5. Приклад встановлення діагнозу: Синдром Віскотта – Олдріча.

Хлопчик С., 8 місяців. Скарги на криваві випорожнення, висип на шкірі, часті простудні захворювання.

Дані анамнезу. З періоду новонародженості відмічалася кровоточивість із залишку пуповини. У 3 місяці з'явилася важка екзема на обличчі та згинах кінцівок. Батьки помітили появу дрібних синяків та петехій навіть при мінімальному тиску. Двічі лікувався в стаціонарі з приводу кривавої діареї. Старший брат матері помер у віці 5 років від крововиливу в мозок.

Лабораторні імунологічні показники:

- ЗАК: виражена тромбоцитопенія (40–50 тис/мкл), мікротромбоцитоз (зменшення середнього об'єму тромбоцитів – MPV);
- імунограма: низький рівень IgM, високий рівень IgA та IgE.

Генетичне дослідження: мутація в гені **WASP** (Х-хромосома).

Остаточний діагноз: ПІД: Синдром Віскотта – Олдріча (D82.0). Тромбоцитопенія. Важка екзема.

Лікування: трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), до цього – ВВІГ та профілактика кровотеч.

6. Приклад встановлення діагнозу: Лейкоцитарний адгезивний дефіцит (LAD-1).

Дівчинка Т., 2 місяці. Скарги на незагоєння пупкової ранки, появу гнійників на шкірі без утворення гною.

Дані анамнезу. Дитина від II вагітності. Пуповинний залишок відпав лише на **45-у добу** життя. На місці пупка сформувалася виразка з некротичними краями, яка не гоїться, попри місцеву антисептичну терапію.

Об'єктивно. Ознак класичного запалення (почервоніння) навколо виразки немає. Температура тіла фебрильна.

Лабораторні імунологічні показники:

- ЗАК: виражений лейкоцитоз (30–50 тис/мкл) за рахунок нейтрофілів, навіть поза періодом гострої інфекції;
- проточна цитометрія: відсутність експресії молекул CD11b/CD18 на поверхні лейкоцитів.

Генетичне дослідження: виявлено мутацію в гені **ITGB2**.

Остаточний діагноз: ПІД: Дефіцит адгезії лейкоцитів тип 1 (LAD-1) (D84.8). Омфаліт, затяжний перебіг.

Лікування. Трансплантація кісткового мозку, антибактеріальна та протигрибкова терапія.

7. Приклад встановлення діагнозу: Хронічна гранулематозна хвороба.

Хлопчик Д., 3,5 роки. Скарги на рецидивуючі абсцеси лімфовузлів та печінки.

Дані анамнезу. У віці 1 року переніс гнійний лімфаденіт шийної групи, який потребував хірургічного втручання. У 3 роки виявлено абсцес правої частки печінки, викликаний *Serratia marcescens*. Також дитина страждає на важку форму стоматиту та гінгівіту.

Лабораторні імунологічні показники:

- НСТ-тест (тест із нітросинім тетразолієм): негативний (фагоцити не здатні виробляти активні форми кисню);
- проточна цитометрія (DHR-тест): відсутність окислювального вибуху в нейтрофілах.

Генетичне дослідження: виявлено мутацію в гені **CYBB** (Х-зчеплена форма).

Остаточний діагноз: ПІД: Хронічна гранулематозна хвороба (D71). Рецидивуючий абсцес печінки.

Лікування: пожиттєва профілактика антибіотиками (триметоприм / сульфаметоксазол) та антимікотиками (ітраконазол), терапія інтерфероном-гамма.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Відсутність В-лімфоцитів в периферійній крові є диференційною ознакою наступної хвороби:

A. Хвороби Брутона.
B. Гіпер-IgM синдрому.
C. Загального варіабельного імунодефіциту.
D. Дефіциту субкласів імуноглобуліну G.
E. Селективного дефіциту імуноглобуліну A.

2. До переважно якої фракції білків сироватки крові відносяться антитіла?

A. Альфа.
B. Бета.
C. Гамма.
D. Дельта.
E. Альбумінів.

3. Вкажіть переважаючий клас імуноглобулінів (Ig) в сироватці крові:

A. IgM.
B. IgG.
C. IgA.
D. IgE.
E. IgD.

4. Який з класів імуноглобулінів (Ig) здатний проникати через плаценту?

A. IgA.
B. IgM.
C. IgE.
D. IgG.
E. Немає вірної відповіді.

5. Які імуноглобуліни (Ig) першими утворюється під час імунної відповіді?

A. IgA.
B. IgM.
C. IgE.
D. IgG.
E. Немає вірної відповіді.

6. Імуноглобуліни (Ig) якого класу відомі під назвою «реагіни»?

A. IgA.
B. IgM.
C. IgE.
D. IgG.
E. Немає правильної відповіді.

7. Який клас імуноглобулінів (Ig) переважає в секретах слизових оболонок?

A. IgA.
B. IgM.
C. IgE.
D. IgG.
E. IgD.

8. Яке з наступних тверджень є правильним щодо імунітету при локалізованій вірусній інфекції на слизових оболонках?

A. Т-клітини відіграють провідну роль у імунній відповіді організму.
B. Захист проти реінфекції слизових оболонок звичайно найбільш корелює з титрами місцевого імуноглобуліну А.
C. Сироваткові антитіла є основним фактором в боротьбі з цими інфекціями.
D. Клітини натуральні кілери, відіграють провідну роль у відповіді організму, оскільки вони визначаються на секреторних поверхнях під час вірусної інфекції.
E. Макрофаги є ключовими клітинами в імунітеті слизових оболонок.

9. На відміну від периферичних лімфовузлів, у пейєрових бляшках кишківника містяться наступні клітини

A. Т-лімфоцити.
B. В-лімфоцити.
C. Макрофаги.
D. М-клітини.
E. Дендритні клітини.

10. Які клітини відіграють головну роль у реалізації імунної відповіді клітинного типу?

A. В лімфоцити.
B. Т лімфоцити.
C. Як Т-, так і В-лімфоцити.
D. Ендотеліальні клітини.
E. Клітини шкіри.

11. Вкажіть правильне визначення поняття антигену:

A. Речовина, що здатна викликати імунну відповідь.
B. Речовина, що здатна індукувати імунну відповідь після приєднання до носія.
C. Молекула, що посилює імунітет.
D. Препарат для замісної терапії.
E. Специфічний білок, що синтезується у відповідь на інфекцію.

12. Антиген повинен мати всі перераховані властивості, за винятком:

A. Антигенності.
B. Імуногенності.
C. Специфічності.
D. Реактивності.
E. Немає вірної відповіді.

13. Які з перерахованих речовин мають найбільшу імуногенність?

A. Ліпіди.
B. Нуклеїнові кислоти.
C. Полісахариди.
D. Білки.
E. Амінокислоти.

14. Як називаються неповні антигени?

A. Епітопи.
B. Алогени.
C. Гаптени.
D. Детермінанти.
E. Немає вірної відповіді.

15. Де локалізуються антигени груп крові людини?

A. На поверхні еритроцитів.
B. У сироватці крові.
C. На поверхні еритроцитів та в сироватці крові.
D. В лімфі.
E. На поверхні лейкоцитів.

16. Який тип реакцій гіперчутливості відповідає виділенню медіаторів з тучних клітин внаслідок зв'язування антигену з IgE?

A. 1 тип.
B. 2 тип.
C. 3 тип.
D. 4 тип.
E. 5 тип.

17. До неспецифічних факторів захисту слизових оболонок належать:

A. Секреторний імуноглобулін А.
B. Імуноглобулін А (IgA).
C. Т-цитотоксичні лімфоцити.
D. В-лімфоцити.
E. Нормальний біоценоз.

18. Вкажіть, вміст яких класів імуноглобулінів з віком не збільшується?

A. Сироваткових IgG.
B. Сироваткових IgM.
C. Сироваткових IgA.
D. Сироваткових IgE.
E. Сироваткових IgG та IgA.

19. З якого віку починається зменшення маси тимуса за фізіологічних умов?

A. З 1-го місяця життя.
B. З періоду статевого дозрівання.
C. У зрілому віці.
D. У похилому віці.
E. Відразу після народження.

20. Які сироваткові імуноглобуліни у період новонародженості можуть мати материнське походження?

A. IgA.
B. IgM.
C. IgE.
D. IgG.
E. Немає вірної відповіді.

21. Кількість альвеолярних макрофагів у новонародженого:

A. Менша, ніж у дорослих.
B. Більша, ніж у дорослих.
C. Така ж, як у дорослих.
D. Правильної відповіді немає.
E. Постійно зменшується протягом першого року життя.

22. В якому віці показник лейкоцитів в аналізі крові 15×10^9/мл може вважатися нормою?

A. 1 рік.
B. 1 місяць.
C. 1 тиждень.
D. 2 дні.
E. 3 роки.

23. До якого віку відсоток лімфоцитів перевищує відсоток нейтрофілів?

A. До 1 року.
B. До 4–5 років.
C. До 1 місяця.
D. До 1,5 років.
E. До 10 років.

24. Які з білкових фракцій найбільш інформативні при автоімунному процесі?

A. Альфа 1-глобуліни.
B. Альфа 2-глобуліни.
C. Бета-глобуліни.
D. Гамма-глобуліни.
E. Загальний білок сироватки крові.

25. Який головний механізм вродженого імунітету при грибкових інфекціях?

A. Активація альтернативного шляху системи комплементу.
B. Цитотоксичний ефект натуральних кілерів.
C. Виділення цитокінів лімфоцитами.
D. Фагоцитоз грибів нейтрофілами та макрофагами.
E. Немає вродженого імунітету при грибкових інфекціях.

26. Постінфекційний імунітет при кору, поліомієліті, паротиті найчастіше є:

A. Короткочасним.
B. Тривалим.
C. Довічним.
D. Імунітет не утворюється.
E. Пасивним природним.

27. До яких тестів належить визначення концентрації імуноглобулінів сироватки крові класів A, G, M?

A. Розширених тестів для діагностики комбінованих імунодефіцитів.

B. Скринінгових тестів для діагностики дефектів антитілоутворення.

C. Тестів для аналізу активності комплементу.

D. Тестів на дефіцитну анемію.

E. Тестів першого рівня для оцінки Т-клітинної ланки імунітету.

28. Для щеплення проти дифтерії використовують:

A. Вбиті цілі мікроорганізми.

B. Анатоксини.

C. Складові частини мікроорганізмів.

D. Живі вірулентні штами.

E. Живі послаблені штами.

29. Для щеплення проти краснухи використовують:

A. Внутрішньом'язове введення вбитих мікроорганізмів.

B. Внутрішньом'язове введення анатоксину.

C. Внутрішньом'язове введення полісахаридного комплексу з білковим носієм.

D. Пероральний прийом послабленого живого вірусу.

E. Підшкірне введення послабленого живого вірусу.

30. Через дві години після введення вакцини АКДП у 4-місячного хлопчика підвищилась температура до 38,3 °С, з'явився загальний неспокій. Яка тактика лікаря при огляді цього пацієнта у 5 місяців?

A. Відкласти щеплення проти кашлюка та ввести правцевий та дифтерійний анатоксини.

B. Відкласти щеплення проти кашлюка і ввести дифтерійний та правцевий анатоксини у зниженій дозі (АДП-М).

C. Ввести половину звичайної дози вакцини АКДП.

D. Відкласти щеплення до 12-місячного віку.

E. Ввести вакцину АКДП, рекомендуючи превентивне лікування з метою попередження гіпертермічної реакції.

31. На момент обстеження дитина здорова, вік – 10 міс. У 3 та 4 місяці дворазово щеплена АКДП, у 8 міс перенесла пневмонію. Як вчинити з подальшим щепленням?

A. Вважати, що раніше проведене щеплення втратило дію, заново почати триразове щеплення АКДП.

B. Продовжувати вакцинацію, зробити третє щеплення АКДП.

C. Вважати два щеплення достатнім, через 1–1,5 року зробити ревакцинацію АДП.

D. Продовжити щеплення АДП-М анатоксином.

E. Подальші щеплення протипоказані.

32. На 2-у добу після щеплення АКДП вакциною у дитини з'явилося підвищення температури до 37,5 °С, на місці ін'єкції – трохи болюче ущільнення. З найбільшою вірогідністю це може бути розцінено як:

A. Нормальний перебіг вакцинального процесу.
B. Порушення процедури введення вакцини.
C. Гіперчутливість до вакцини, у подальшому необхідно відмовитися від щеплення.
D. Реакція на ін'єкцію.
E. Поствакцинальне ускладнення у вигляді анафілактичного шоку.

33. ВІЛ-інфіковані діти (без клінічних проявів СНІДу) не можуть бути щеплені:

A. АКДП вакциною.
B. Живою поліомієлітною вакциною.
C. Коровою вакциною.
D. Вакциною проти грипу.
E. Пневмококовою вакциною.

34. У травматологічний пункт звернувся підліток 13 років з рваною раною кисті. Проти правця дитина вакцинована відповідно до віку за календарем. Як слід вчинити?

A. Ввести АП анатоксин.
B. Ввести АДП-М анатоксин.
C. Ввести протиправцевий імуноглобулін.
D. Ввести АП анатоксин та протиправцевий імуноглобулін.
E. Не проводити негайної профілактики правця.

35. 14-річний школяр, катаючись на роликових ковзанах на подвір'ї школи, впав та подряпав собі шкіру в ділянці колінного суглоба. Останнє щеплення АДП дитина отримала у віці 6 років. Яка імунізація повинна бути проведена?

A. АП анатоксином.
B. АДП анатоксином.
C. АДП-М анатоксином.
D. Правцевим анатоксином та протиправцевим імуноглобуліном.
E. Імунізація не потрібна.

36. Яка з вакцин може викликати ускладнення, якщо буде введена дитині з вродженим комбінованим імунодефіцитом?

A. АКДП вакцин.
B. Вакцина проти кору.
C. Інактивована вакцина проти поліомієліту.
D. Вакцина проти гепатиту В.
E. Пневмококова вакцина.

37. Вкажіть, яка з біологічних рідин становить найбільший ризик трансмісії вірусу імунодефіциту людини новонародженому:

A. Грудне молоко.
B. Слина.
C. Піт.
D. Сльози.
E. Сеча.

38. З яким дефектом імунної системи найбільш часто поєднується селективний дефіцит імуноглобуліну А(IgA)?

A. Відсутністю В-лімфоцитів.
B. Дефіцитом IgG2.
C. Дефіцитом компоненту комплементу С7.
D. Дефіцитом CD4+ лімфоцитів.
E. Дефіцитом IgE.

39. В імунограмі у дитини відмічено: сироватковий IgG – 1,2 г/л, сироватковий IgA – 0,01 г/л, сироватковий IgM – 0,1 г/л, функція Т-клітин – нормальна, функція паратиреоїдних залоз – нормальна. Підберіть синдром або захворювання, при якому цей патологічний стан зустрічається.

A. Спадкова гіпогаммаглобулінемія Брутона.
B. Синдром Ді Джорджі.
C. Синдром Віскотта – Олдріча.
D. Синдром гіперімуноглобулінемії Е.
E. Тяжкий комбінований імунодефіцит.

40. Хворі на загальний варіабельний імунодефіцит найбільш чутливі до:

A. Вірусних інфекцій.
B. Інфекцій, що викликаються високовірулентними бактеріями.
C. Грибкових інфекцій.
D. Простіших збудників.
E. Інфекцій, викликаних внутрішньоклітинними паразитами.

41. Вкажіть вік, коли може маніфестувати загальний варіабельний імунодефіцит:

A. У будь-якому віці.
B. Після статевого дозрівання, у другій чи третій декаді життя.
C. У 5–8 років.
D. Від 1 до 3 років.
E. У перші 6 місяців життя.

42. Для хворих із загальним варіабельним імунодефіцитом найбільш типовим є розвиток:

A. Виразки 12-палої кишки.

B. Нодулярної лімфоїдної гіперплазії тонкого кишківника.

C. Гострого гастриту.

D. Гострого панкреатиту.

E. Поліпозу товстої кишки.

43. Для клінічного перебігу вибіркового дефіциту підкласів імуноглобуліну G (IgG) найбільш характерним є розвиток:

A. Рецидивуючих бактеріальних інфекцій дихальних шляхів (отитів, синуситів, пневмоній).

B. Частих гострих вірусних інфекцій.

C. Пневмоцистної пневмонії.

D. Рецидивуючої герпетичної інфекції.

E. Генералізованого кандидозу слизових оболонок.

44. Який дефект в імунній системі людини найбільш часто супроводжується пневмококовими пневмоніями?

A. Нейтропенія.

B. Дефіцит Т-клітинного імунітету.

C. Селективний дефіцит імуноглобуліну А.

D. Дефіцит комплементу.

E. Аспленія.

45. Який дефект в імунній системі людини найбільш часто супроводжується інвазивними формами кандидозу, кандидозним ураженням печінки та селезінки?

A. Нейтропенія.

B. Дефіцит Т-клітинного імунітету.

C. Селективний дефіцит імуноглобуліну А.

D. Дефіцит комплементу.

E. Аспленія.

46. Яка нейтропенія характеризується найменшим ризиком розвитку важких системних бактеріальних інфекцій?

A. Циклічна нейтропенія.

B. Після інтеркурентних вірусних інфекцій.

C. Синдром Костмана.

D. Синдром Швахмана.

E. Цитостатична терапія.

47. Лімфопенія є однією з діагностичних ознак комбінованих імунодефіцитів, але, як правило, не спостерігається при:

A. Синдромі Віскотта – Олдріча.
B. Атаксії-телеангіектазії.
C. Синдромі Ді Джорджі.
D. Дефіциті аденозиндезамінази.
E. Ретикулярному дисгенезі.

48. Яке з тверджень щодо тяжкого комбінованого імунодефіциту (ТКІД) є не вірним?

A. Ураховуючи характер спадкування, ТКІД хворіють тільки хлопчики.
B. ТКІД, як правило, супроводжується лімфоцитопенією, але існують форми, при яких зниження кількості лімфоцитів не є значним.
C. Основним клінічним синдромом у хворих на ТКІД є рецидивуючі або персистуючі інфекції.
D. Лімфоцитопенія, як правило, є одним з перших лабораторних показників, що дозволяє запідозрити ТКІД.
E. Основним методом радикального лікування ТКІД є ТСГК.

49. При тяжкому комбінованому імунодефіциті (ТКІД) нормальна кількість Т-лімфоцитів може спостерігатись:

A. При Х-зчепленій формі ТКІД (Х-ТКІД).
B. При аутосомно-рецесивній формі ТКІД.
C. При ТКІД, незалежно від форми, завжди має місце Т-лімфоцитопенія.
D. Не спостерігається.
E. У разі наявності в кровообігу дитини значної кількості материнських Т-лімфоцитів.

50. Яка з характеристик тяжкого комбінованого імунодефіциту вказана невірно?

A. Дефект клітинного імунітету.
B. Дефект гуморального імунітету, незважаючи на можливу наявність В-лімфоцитів.
C. Дефект клітинного та гуморального імунітету може бути повною або частковою.
D. Без проведення трансплантації кісткового мозку до 2-річного віку, як правило, закінчується фатально.
E. Завжди спостерігається тимомегалія.

Правильні відповіді:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
A	C	B	D	B	C	A	B	D	B	A	D	D	C	C	A	E
18	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**	**33**	**34**
D	C	D	A	D	B	D	D	C	B	B	E	E	C	A	B	E
35	**36**	**37**	**38**	**39**	**40**	**41**	**42**	**43**	**44**	**45**	**46**	**47**	**48**	**49**	**50**	
C	B	A	B	A	B	A	B	A	E	A	B	C	A	C	E	

КЛІНІЧНІ ЗАВДАННЯ

Завдання 1

Анамнез. Хлопчик, 7 місяців. Надійшов зі скаргами на задишку, кашель та високу температуру. З 5-місячного віку тричі хворів на гнійний отит, один раз – на важку пневмонію.

Об'єктивно. Фізичний розвиток нижче 10 перцентиля. Пальпуються дуже дрібні, майже невідчутні периферичні лімфатичні вузли. Мигдалики практично відсутні.

Лабораторно:

- Загальний аналіз крові: лейкоцити – 8,0 Г/л, лімфоцити – 0,8 Г/л (норма > 2,5 для цього віку).
- IgG – 0,5 г/л, IgA – не визначається, IgM – 0,1 г/л.
- Рентген ОГК: відсутність тіні тимуса.

Питання:

1. Який найбільш імовірний діагноз (група захворювань)?
2. Яке дослідження методом проточної цитометрії слід призначити негайно?
3. Чи можна дитині проводити вакцинацію КПК (кір-паротит-краснуха)? Обґрунтуйте.

Завдання 2

Визначте тип дефекту імунної системи та вкажіть елемент, що «випадає» з логічного ряду.

При обстеженні у дитини виявлений набір мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus, Serratia marcescens, Aspergillus.*

Клінічно: рецидивуючі абсцеси печінки, остеомієліт.

Питання:

1. Для якого захворювання характерні ці збудники?
2. Який механізм порушення фагоцитозу лежить в основі цього стану?

Завдання 3

Опис. На прийомі дитина 2 років з розповсюдженою екземою, яка погано піддається лікуванню. В анамнезі – епізоди кривавої діареї та петехіальні висипи на гомілках.

Лабораторно: тромбоцитопенія (40 Г/л), середній об'єм тромбоцитів (MPV) значно знижений.

Питання:

1. Який ПІД слід запідозрити?
2. Яка тріада симптомів характерна для цього захворювання?
3. Який тип успадкування цього стану?

Завдання 4

Бліц-тест «Вакцинація та ПІД»

Оберіть правильну тактику для дитини, у якої після щеплення БЦЖ у пологовому будинку розвинувся остеомієліт, викликаний вакцинним штамом *M. bovis*.

Варіанти відповіді:

А. Це нормальна реакція на живу вакцину, лікування не потрібне.

Б. Підозра на дефект інтерферон-гамма / інтерлейкін-12 осі (MSMD).

В. Підозра на селективний дефіцит IgA.

Г. Необхідно терміново перевірити рівень комплементу C3.

Завдання 5

Заповніть пропуски в таблиці для встановлення діагнозу:

Показник	Результат	Інтерпретація	Ймовірний ПІД
CD3+ (Т-лімфоцити)	Норма	Т-ланка збережена	?
CD19+ (В-лімфоцити)	**0,1 % (різко знижені)**	Відсутність В-клітин	?
Імуноглобуліни	Всі класи низькі	Гіпогаммаглобулінемія	?

Завдання 6

Клінічна ситуація. Новонароджена дитина на 3-й день життя почала демонструвати судоми. Рівень кальцію в сироватці – 1,6 ммоль/л (норма 2,2–2,7). На Ехо-КГ виявлено переривання дуги аорти. При огляді: низько розташовані вушні раковини, розщеплення піднебіння.

Питання:

1. Який генетичний дефект (мікроделеція) найімовірніше став причиною цього стану?

2. Чому у такої дитини може бути відсутня тінь тимуса на рентгенограмі?

3. Яких заходів безпеки слід вжити при необхідності переливання еритроцитарної маси цій дитині? (Підказка: ризик реакції «трансплантат проти господаря».)

Завдання 7

Порівняйте два результати аналізів хлопчиків 5 років з рецидивуючими пневмоніями:

- Пацієнт А: CD19+ клітини (В-лімфоцити) – 0,2 %, IgG – 1,2 г/л, IgA – 0,1 г/л.
- Пацієнт Б: CD19+ клітини (В-лімфоцити) – 12 % (норма), IgG – 2,1 г/л, IgA – 0,2 г/л.

Питання:

1. Хто з пацієнтів має хворобу Брутона, а хто загальний варіабельний імунодефіцит?

2. У якому віці зазвичай маніфестує хвороба Брутона і чому вона не проявляється в перші 3–4 місяці життя?

Завдання 8

У дитини з рецидивуючими «холодними» абсцесами шкіри (без ознак класичного запалення) та грубими рисами обличчя в аналізі крові виявлено рівень IgE > 2000 МО/мл.

Питання:

1. Як називається цей синдром?

2. Яка ще характерна ознака з боку стоматологічного статусу (зубів) часто трапляється у таких пацієнтів?

3. Який тип порушення хемотаксису тут спостерігається?

Завдання 9

Дитині з агаммаглобулінемією масою 20 кг призначено внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ) у дозі 500 мг/кг.

Питання:

1. Які симптоми під час інфузії можуть свідчити про розвиток побічної реакції і яка перша дія медсестри / лікаря у такому разі?

2. Чи захищає замісна терапія імуноглобулінами від вірусних інфекцій (наприклад грипу) так само ефективно, як від бактеріальних?

Завдання 10

У пацієнта підліткового віку спостерігаються рецидивуючі епізоди менінгіту, викликані *Neisseria meningitidis*. Рівні імуноглобулінів та кількість лімфоцитів у нормі.

Питання:

1. Дефіцит якої ланки імунної системи слід запідозрити?

2. Який скринінговий тест (загальна активність комплементу) слід призначити?

Правильні відповіді:

Завдання 1. Тяжкий комбінований імунодефіцит (SCID). Потрібна проточна цитометрія (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56). Живі вакцини суворо протипоказані (ризик генералізації).

Завдання 2. Хронічна гранулематозна хвороба (ХГХ).

Завдання 3. Синдром Віскотта – Олдріча. Тріада: екзема, тромбоцитопенія (мікроцитарна), рецидивуючі інфекції. Успадкування: Х-зчеплене рецесивне.

Завдання 4. Б (MSMD – Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases).

Завдання 5. Агаммаглобулінемія (хвороба Брутона).

Завдання 6. Мікроделеція 22q11.2. Гіпоплазія тимуса (дефект 3-ї та 4-ї зябрових дуг). Потрібно використовувати **опромінені препарати крові**, щоб уникнути РТПХ.

Завдання 7. Пацієнт А – Брутон (немає В-клітин). Пацієнт Б – ОВІН (В-клітини є, але не працюють). Брутон маніфестує після 6 міс, коли вимиваються материнські антитіла.

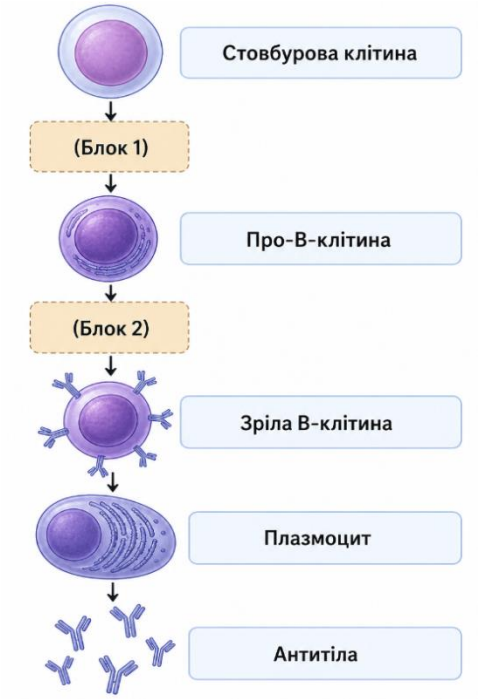
Завдання 8. Синдром гіпер-IgE (синдром Джоба). Затримка зміни молочних зубів на постійні.

Завдання 9. 10 г. Побічні: озноб, головний біль, висип; перша дія – зупинити інфузію. Замісна терапія менш ефективна проти вірусів (немає специфічної пам'яті до актуальних штамів та IgA на слизових).

Завдання 10. Дефіцит термінальних компонентів комплементу (C5–C9). Тест – CH50**.**

ГРАФІЧНІ ЗАВДАННЯ

Завдання 1



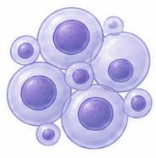
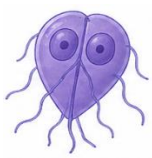
Вкажіть, на якому етапі (Блок 1 чи 2) відбувається дефект при хворобі Брутона (XLA)

_____

Напишіть назву ферменту, дефект якого спричиняє цей «блок»

_____

Завдання 2. З'єднайте лініями збудника та найбільш характерний для нього тип дефіциту.

Збудник (патоген)		**Зв'язок з ПІД (тип дефекту)**
	Pneumocystis jirovecii	Клітинний дефіцит (Т-ланка)
	Giardia lamblia	Дефект антитіл (В-ланка)
	Aspergillus	Дефект фагоцитозу

Завдання 3. Встановіть відповідність між патогенетичним механізмом (1–5) та назвою ПІД (А–Е).

№	Патогенетичний механізм	Відповідь	Літера	Назва ПІД
1	Порушення розвитку 3–4 зябрових кишень → аплазія тимуса і прищитоподібних залоз → Т-клітинний імунодефіцит + гіпокальціємія	◯	A	Синдром Ді Джорджі
2	Дефект WAS-білка → порушення цитоскелету лімфоцитів і тромбоцитів → комбінований імунодефіцит (↓ Т-клітин, ↓ Ig) + мікротромбоцити	◯	B	Синдром Віскотта – Олдріча
3	Блок дозрівання В-клітин на пре-В стадії (мутація BTK) → відсутні зрілі В-лімфоцити → відсутні імуноглобуліни (агаммаглобулінемія)	◯	C	Хвороба Брутона (Х-зчеплена агаммаглобулінемія)
4	Дефект NADPH-оксидази у фагоцитах → відсутність «кисневого вибуху» → → незнищення каталази + бактерій і грибів (утворення абсцесів)	◯	D	Хронічна гранулематозна хвороба (ХГХ)
5	Дефект адгезії лейкоцитів (мутація CD18, β2-інтегрини) → нейтрофіли не виходять у тканини → відсутність гною, затримка загоєння пупкової ранки, лейкоцитоз у крові	◯	E	Дефіцит адгезії лейкоцитів (LAD)

Завдання 4. Встановіть відповідність між імунними клітинами (1–8) та функціями (А–Н)**.**

№	Імунна клітина		Відповідь	Літера	Функція
1		**В-лімфоцит**		**A**	Знищення клітин, інфікованих вірусами (перфорин / гранзими)
2		**Т-хелпер (CD4+)**		**B**	Презентація антигену Т-лімфоцитам
3		**Т-цитотоксичний лімфоцит (CD8+)**		**C**	Продукція антитіл
4		**NK-клітина**		**D**	Фагоцитоз бактерій та утворення гною
5		**Нейтрофіл**		**E**	Координація імунної відповіді через цитокіни
6		**Макрофаг**		**F**	Неспецифічне знищення вірус-інфікованих та пухлинних клітин
7		**Дендритна клітина**		**G**	Фагоцитоз + презентація антигену
8		**Плазмоцит**		**H**	Перетворення В-клітини на клітину, що секретує Ig

Завдання 5. Знайдіть відповідність між клінічними маркерами (1–5) та назвами ПІД (А–Е).

№	Клінічні маркери (симптоми та знахідки)	Відповідь	Літера	Назва ПІД
1	Судоми (гіпокальціємія), вада серця, відсутність тіні тимуса		A	Синдром Ді Джорджі
2	Екзема, тромбоцитопенія мікроцитарна), кривава діарея		B	Синдром Віскотта – Олдріча
3	Гнійні отити та пневмонії після 6 місяців, відсутність мигдаликів		C	Хвороба Брутона (Х-зчеплена агаммаглобулінемія)
4	Рецидивуючі абсцеси печінки та легень (каталаза + флора)		D	Хронічна гранулематозна хвороба (ХГХ)
5	Затримка відпадіння пуповини (> 30 днів), високий лейкоцитоз		E	Дефіцит адгезії лейкоцитів (LAD)

Додаток 1

Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»

(Наказ МОЗ України від 31.12.2021 № 2952 "Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Діагностика та лікування первинних імунодефіцитів»")

D61.8	Інші уточнені апластичні анемії
D70	Агранулоцитоз, у тому числі
	Дитячий генетичний агранулоцитоз
	Дитячий генетичний агранулоцитоз
	Хвороба Костманна
	Нейтропенія: вроджена; циклічна
D71	Функціональні порушення поліморфноядерних нейтрофілія, у тому числі:
	Дефект рецепторного комплексу клітинної мембрани [CR3]
	Хронічний (дитячий) гранулематоз
D72	Інші порушення лейкоцитів
D72.8	Інші уточнені порушення лейкоцитів
D72.9	Порушення лейкоцитів, неуточнене
D76.1	Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз
D80.0	Спадкова гіпогаммаглобулінемія
D80.2	Вибірковий дефіцит імуноглобуліну А [IgA]
D80.3	Вибірковий дефіцит підкласів імуноглобуліну G [IgG]
D80.4	Вибірковий дефіцит імуноглобуліну М [IgM]
D80.5	Імунодефіцит з підвищеним рівнем імуноглобуліну М [IgM]
D80.6	Дефіцит антитіл з близьким до нормального рівнем імуноглобулінів або з гіперімуноглобулінемією
D80.7	Транзиторна гіпогаммаглобулінемія у дітей
D80.8	Інші імунодефіцити з переважним дефектом антитіл
D80.9	Імунодефіцит з переважним дефектом антитіл, неуточнений
D81.0	Тяжкий комбінований імунодефіцит [ТКІД] з ретикулярним дисгенезом
D81.1	Тяжкий комбінований імунодефіцит [ТКІД] з низькою кількістю Т- та В-клітин
D81.2	Тяжкий комбінований імунодефіцит [ТКІД] з низькою чи нормальною кількістю В-клітин
D81.3	Дефіцит аденозиндезамінази [ДАД]
D81.5	Дефіцит пуриннуклеозидфосфорилази [ПНФ]
D81.6	Дефіцит молекул класу I головного комплексу гістосумісності
D81.7	Дефіцит молекул класу II головного комплексу гістосумісності
D81.8	Інші комбіновані імунодефіцити (інший уточнений)
D81.9	Комбінований імунодефіцит, неуточнений
D82.0	Синдром Віскотта – Олдріча
D82.1	Синдром Ді Джорджі
D82.2	Імунодефіцит з карликовістю за рахунок коротких кінцівок
D82.3	Імунодефіцит внаслідок спадкового дефекту, зумовленого вірусом Епштейна – Барра
D82.4	Синдром гіперімуноглобуліну Е [IgE]
D82.8	Імунодефіцит, пов'язаний з іншими уточненими значними дефектами
D82.9	Імунодефіцит, пов'язаний зі значним дефектом, неуточнений
D83.0	Загальний варіабельний імунодефіцит з переважними порушеннями кількості та функції В-клітин
D83.1	Загальний варіабельний імунодефіцит з переважними порушеннями імунорегуляторних Т-клітин
D83.2	Загальний варіабельний імунодефіцит з аутоантитілами до В- та Т-клітин
D83.8	Інші загальні варіабельні імунодефіцити
D83.9	Загальний варіабельний імунодефіцит, неуточнений
D84.1	Дефект у системі комплементу, Недостатність інгібітору С1 естерази [С1- ІНГ]
D84.8	Інші уточнені імунодефіцити
D84.9	Імунодефіцит, неуточнений
D89.8	Інші уточнені розлади з залученням імунного механізму, не класифіковані в інших рубриках
D89.9	Розлад з залученням імунного механізму, неуточнений
E31.0	Аутоімунна полігландулярна недостатність
G11.3	Мозочкова атаксія з порушенням репарації ДНК
Q78.8	Інші уточнені остеохондродисплазії
Q82.8	Інші уточнені вроджені вади розвитку шкіри
T78.3	Ангіоневротичний набряк

Додаток 2

Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні

(Наказ МОЗ України від 05.03.2025 № 396) [12]

https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0443-25#Text

{Гриф затвердження із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 525 від 24.03.2025}

Зміни до глав 1, 2 розділу II Календаря профілактичних щеплень в Україні, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16 вересня 2011 року № 595

Глави 1, 2 розділу II викласти в такій редакції:

1. Щеплення за віком

{Абзац другий в редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я № 525 від 24.03.2025}

1) щеплення, які проводяться за рахунок коштів Державного бюджету України та/або інших джерел, не заборонених законодавством, а також за рахунок гуманітарної допомоги:

Щеплення проти	Вік										
	2 доби	2 міс	4 міс	6 міс	12 міс	18 міс	4 роки	6 років	Дівчата 12–13 років	16 років	Дорослі
Гепатиту В [1]		1-а доза	2-а доза	3-я доза		4-а доза					
Туберкульозу [2]	Одна доза										
Кашлюка, дифтерії, правця [3]		1-а доза	2-а доза	3-я доза		4-а доза		ДП		ДП	ДП
Поліомієліту [4]		1-а доза (ІПВ)	2-а доза (ІПВ)	3-я доза (ІПВ)		4-а доза (ІПВ)		ІПВ			
Інфекції, спричиненої *Haemophilus influenzae muny b* [5]		1-а доза	2-а доза	3-я доза		4-а доза					
Кору, епідемічного паротиту, краснухи [6]					1-а доза		2-а доза				
Папіломавірусної інфекції [7]									Одна доза		

[1] Планові профілактичні щеплення дітей проти гепатиту В проводяться у віці 2 місяці (1-а доза), 4 місяці (2-а доза), 6 місяців (3-я доза) та 18 місяців (4-а доза) незалежно від маси тіла при народженні. Щепленню проти гепатиту В у першу добу життя підлягають новонароджені незалежно від маси тіла при народжені в таких ситуаціях:

- якщо мати новонародженого HBsAg «+» (позитивна);
- якщо у матері новонародженого невизначений HBsAg статус. Щеплення новонародженого проводиться одночасно з дослідженням статусу матері за HBsAg. У разі отримання позитивного результату в матері профілактика гепатиту В у новонародженого проводиться як у випадку щеплення дитини, народженої від HBsAg «+» (позитивної) матері;

- якщо у матері новонародженого в анамнезі мав місце діагностований гепатит В або С (пролікований у тому числі);
- якщо мати новонародженого має позитивний результат лабораторного серологічного дослідження на вірусний гепатит С (антитіла / антиген);
- ВІЛ-експоновані діти; передчасно народжені діти;
- діти з низькою масою тіла при народженні (<2 000 г);
- якщо в сімейному оточенні є наявний ймовірний контакт з HBsAg «+» (позитивною) особою (спільне проживання або догляд за дитиною);
- якщо при обстеженні протягом антенатального / раннього постнатального періоду виявлена патологія, яка є показанням для хірургічного втручання / введення препаратів крові;
- схема щеплень дітей, які потребують отримання дози вакцини проти гепатиту В у першу добу життя: 0 (1-а доба, 0-а доза) – 2 місяці (1-а доза) – 4 місяці (2-а доза) – 6 місяців (3-я доза) життя дитини. 0-а доза вакцини вводиться в перші 12 годин життя дитини незалежно від маси тіла. Разом з щепленням, але не пізніше першого тижня життя, в іншу ділянку тіла вводиться специфічний імуноглобулін проти гепатиту В з розрахунку 40 МО/кг маси тіла, але не менше 100 МО.

[2] Щепленню для профілактики туберкульозу підлягають усі новонароджені діти, що не мають до цього протипоказань. Щеплення проводиться через 24 години від народження до виписки з пологового стаціонару вакциною для профілактики туберкульозу (далі – БЦЖ). Передчасно народжені діти, які народилися в строк гестації понад 31 тиждень, та діти з низькою вагою при народженні (< 2500 г, але не < 2000 г), підлягають щепленню БЦЖ. В іншому випадку щеплення проводиться після досягнення дитиною маси тіла 2 000 г.

Щеплення БЦЖ новонародженим не проводиться, якщо за результатами обстеження в антенатальний період чи при попередній вагітності була народжена дитина з підозрою / діагностованим первинним імунодефіцитом, який є протипоказанням до щеплення БЦЖ, або ж мали місце розвиток ускладнення від введення вакцини БЦЖ. В даному випадку питання про введення БЦЖ відтерміновується до консультації у дитячого імунолога / отримання результатів лабораторного обстеження щодо первинного імунодефіциту.

Діти, які не отримали БЦЖ в пологовому стаціонарі, повинні бути щеплені якомога швидше після виписки. Перед вакцинацією дітей віком до 2 місяців, не щеплених БЦЖ в пологовому стаціонарі, шкірні тести / тести вивільнення гамма-інтерферону не проводяться.

Діти, яким не виповнилося 7 місяців (до 6 місяців 29 днів включно), у разі відсутнього відомого контакту з людиною, яка хворіє на туберкульоз, отримують щеплення проти туберкульозу без попередньої діагностики туберкульозної інфекції шкірними тестами / тестами вивільнення гамма-інтерферону.

Дітям, яким виповнилося 7 місяців, щеплення проти туберкульозу проводяться після попередньої діагностики туберкульозної інфекції шкірними тестами / тестами вивільнення гамма-інтерферону в разі отримання негативного результату.

У разі прийняття рішення за результатами проведення шкірних тестів / тестів вивільнення гамма-інтерферону, щеплення має бути проведене протягом 2 місяців. При перевищені строку 2 місяці, якщо з будь-яких причин щеплення не було проведене, вакцинація проводиться після повторного проведення шкірних тестів / тестів вивільнення гамма-інтерферону, але не раніше ніж через 6 місяців від попереднього їх проведення.

Вакцинація проти туберкульозу невакцинованим раніше дітям проводиться до виповнення їм 18 років.

Діти, щеплені БЦЖ, у яких не сформувався рубчик, проте є достовірне підтвердження проведення щеплення, не підлягають повторній вакцинації. Не слід проводити подальшу вакцинацію в ділянку тіла, в яку була введена БЦЖ, принаймні протягом 3 місяців. Особливості вакцинації осіб, які не отримали щеплення відповідно до віку, який зазначений в цьому Календарі, наведено в главі 2 цього розділу.

[3] Щеплення для профілактики дифтерії (Д), правця (П) та кашлюка (К) проводяться за віком: у 2 місяці (1-а доза), у 4 місяці (2-а доза), у 6 місяців (3-я доза) та у 18 місяців (4-а доза).

Для вакцинації дітей за віком проти кашлюка можуть використовуватися вакцини як з ацелюлярним (далі – АаКДП), так і з цільноклітинним (далі – АКДП) кашлюковим компонентом. Перенесений кашлюк в анамнезі не є протипоказанням до вакцинації проти цієї хвороби.

Щеплення для профілактики дифтерії та правця (ДП) у 6 років проводять анатоксином дифтерійно-правцевим (далі – АДП). Щеплення для профілактики дифтерії та правця (ДП) у 16 років проводять анатоксином дифтерійно-правцевим зі зменшеним вмістом антигену (далі – АДП-М). Першу планову ревакцинацію дорослих за віком та епідпоказаннями, які раніше були щеплені, проводять АДП-М у віці 26 років з подальшою плановою ревакцинацією АДП-М кожні 10 років від попереднього щеплення АДП-М. Для ревакцинації ДП може бути використана вакцина, що включає кашлюковий компонент та дозволена до використання в даному віці, яка придбана за бажанням за власні кошти.

Якщо для екстреної імунопрофілактики правця було використано моновакцину (правцевий анатоксин), то дана доза не зараховується як вакцинація за цим Календарем. Наступні щеплення за цим Календарем плануються з дотриманням мінімального інтервалу в 4 тижні.

[4] Вакцинація дітей для профілактики поліомієліту проводиться за віком: 2 місяці (1-а доза), 4 місяці (2-а доза), 6 місяців (3-я доза), 18 місяців (4-а доза) та 6 років (5-а доза). Для профілактики поліомієліту застосовується інактивована поліомієлітна вакцина (далі ІПВ). ІПВ може бути застосована як окремо, так і в складі комбінованих вакцин. Особливості вакцинації осіб, які не отримали щеплення відповідно до віку, який зазначений в цьому Календарі, наведено в главі 2 цього розділу.

[5] Щеплення для профілактики інфекції, спричиненої *Haemophilus influenzae muny b* (дал – Hib-інфекція), проводиться за віком: у 2 місяці (1-а доза), 4 місяці (2-а доза), 6 місяців (3-я доза) та в 18 місяців (4-а доза) життя. Для вакцинації дітей для профі-

лактики Hib-інфекції використовуються як моновакцини, так і комбіновані вакцини, що містять Hib-компонент. Планова вакцинація проводиться дітям до 4 років 11 місяців 29 днів. У старшому віці вакцинація проти Hib-інфекції проводиться лише за станом здоров'я відповідно до глави 4 цього розділу за окремими показаннями.

[6] Вакцинація дітей для профілактики кору, епідемічного паротиту та краснухи проводиться у віці 12 місяців (1-а доза) та у 4 роки (2-а доза).

Перенесене захворювання на одну чи дві з вказаних інфекцій, не є протипоказанням до щеплення з використанням комбінованої вакцини. Особливості вакцинації осіб, які не отримали щеплення відповідно до віку, який зазначений в цьому Календарі, наведено в главі 2 цього розділу.

[7] Вакцинація проти папіломавірусної інфекції (далі – ВПЛ) проводиться дівчатам у віці від 12 років до 13 років 11 місяців 29 днів, починаючи з 01 січня 2026 року, одноразово. Дівчатам, яким виповнилось 14 років після 01 січня 2026 року, та хлопчикам ВПЛ проводиться відповідно до розділу III цього Календаря. Дівчатам, які живуть з ВІЛ, та дітям, які постраждали від сексуального насильства, ВПЛ слід вводити якомога раніше, починаючи з 9 років. Вакцинація дівчат, які живуть з ВІЛ, або мають первинний імунодефіцит проводитися з використанням 3-дозної схеми вакцинації.

ВПЛ за рахунок коштів Державного бюджету України проводиться до 15 років.

{Абзац третій із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 525 від 24.03.2025}

2) щеплення, які не забезпечуються коштом Державного бюджету України:

<table>
<tr><th rowspan="2">Щеплення проти</th><th colspan="11">Вік</th></tr>
<tr><th>2 доби</th><th>2 міс</th><th>4 міс</th><th>6 міс</th><th>12 міс</th><th>18 міс</th><th>4 роки</th><th>6 років</th><th>9 років</th><th>16 років</th><th>Дорослі</th></tr>
<tr><td>Пневмококової інфекції [1]</td><td></td><td colspan="10">Щеплення проводиться після досягнення віку 6 тижнів</td></tr>
<tr><td>Ротавірусної інфекції [2]</td><td></td><td colspan="2">Щеплення проводиться після досягнення віку 6 тижнів</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Папіломавірусної інфекції [3]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="3">Щеплення проводиться після досягнення віку 9 років</td></tr>
<tr><td>Менінгококової інфекції [4]</td><td></td><td colspan="10">Щеплення проводиться відповідно до інструкції про застосування лікарського засобу</td></tr>
<tr><td>Вітряної віспи [5]</td><td></td><td></td><td></td><td colspan="9">Щеплення проводиться після досягнення віку 9 місяців</td></tr>
<tr><td>Грипу [6]</td><td></td><td></td><td></td><td colspan="9">Щеплення проводиться після досягнення віку 6 місяців</td></tr>
<tr><td>Гепатиту А [7]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="9">Щеплення проводиться після досягнення віку 12 місяців</td></tr>
<tr><td>Кліщового енцефаліту [8]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="9">Щеплення проводиться після досягнення віку 12 місяців</td></tr>
<tr><td>Кашлюку [9]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="4">Для первинної вакцинації та ревакцинації</td></tr>
<tr><td>Гепатиту В [10]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Раніше невакцинові дорослі</td></tr>
</table>

{Таблиця абзацу четвертого із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 525 від 24.03.2025}

[1] Схеми вакцинації та вік для проведення щеплень визначаються відповідно до інструкції про застосування лікарського засобу.

[2] Застосування 2-дозної або 3-дозної схеми вакцинації залежить від вакцини та визначається відповідно до інструкції про застосування лікарського засобу (для щеплень з використанням п'ятивалентної ротавірусної вакцини застосовується 3-дозна схема вакцинації). Вікові обмеження для щеплень становлять: 24 тижні для моновалентної ротавірусної вакцини або 32 тижні для п'ятивалентної ротавірусної вакцини.

[3] Схеми вакцинації та вік для проведення щеплень визначаються відповідно до інструкції про застосування лікарського засобу з урахуванням гендерно нейтрального підходу.

[4] Схеми вакцинації та вік для проведення щеплень визначаються відповідно до інструкції про застосування лікарського засобу.

[5] Вакцинація проводиться сприйнятливих осіб (без анамнезу захворювання або серонегативних). Вакцинація проводиться за схемою послідовного введення 2-х доз з мінімальним інтервалом між ними 6 тижнів. Забороняється вводити 2-у дозу раніше, ніж через 4 тижні після введення 1-ї дози.

[6] Щороку напередодні (оптимально) / протягом епідемічного сезону грипу.

Для дітей віком до 9 років, якщо дитина вакцинується вперше в житті, необхідно ввести 2 дози вакцини з мінімальним інтервалом 4 тижні. Надалі вакцинація проводиться щороку 1 дозою вакцини.

Щеплення проти грипу також проводяться вагітним жінкам в будь-який строк вагітності відповідно до інструкції до медичного застосування вакцини.

[7] Вакцинація проводиться сприйнятливих осіб (без анамнезу захворювання або серонегативних). Схема вакцинації передбачає введення 2 доз. 2-а доза вводиться в будь-який час між 6 місяцями та 5 роками після введення 1-ї дози, оптимально – між 6 і 12 місяцями після введення 1-ї дози вакцини.

[8] Схема вакцинації передбачає введення 3 доз: 1-а доза (вибрана дата), 2-а доза через 1–3 місяці після введення 1-ї дози, 3-я доза через 5–12 місяців після введення 2-ї дози. Перша ревакцинація проводиться через 3 роки після введення 3-ї дози. Надалі ревакцинація проводиться кожні 5 років.

Для осіб віком понад 60 років ревакцинація проводиться кожні 3 роки.

[9] Вакцина, що містить кашлюковий компонент, дозволена:

- для ревакцинації за віком в 6, 16 років з наступною ревакцинацією кожні 10 років;
- для вакцинації жінок при кожній вагітності після 16 тижня гестації.

[10] Вакцинація проводиться сприйнятливих (без анамнезу захворювання або серонегативних) або невакцинованих раніше осіб. Схема вакцинації передбачає введення 3 доз: 1-а доза (вибрана дата), 2-а доза через 1 місяць після введення 1-ї дози, 3-я доза через 6 місяців після введення 1-ї дози.

{Абзац четвертий із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 525 від 24.03.2025}

2. Обов'язкові щеплення осіб з порушенням цього Календаря та осіб, які отримали щеплення за Календарем інших країн

{Абзац п'ятий в редакції в Наказу Міністерства охорони здоров'я № 525 від 24.03.2025}

Щеплення осіб з порушенням цього Календаря проводиться з дотриманням мінімальних інтервалів.

Не слід розпочинати серію вакцинації спочатку, якщо була пропущена доза, незалежно від того, скільки часу минуло, якщо іншого не передбачено інструкцією про застосування лікарського засобу. Необхідно ввести дози, яких не вистачає, за графіком з дотриманням мінімальних інтервалів.

{Абзац сьомий із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 525 від 24.03.2025}

Мінімальний інтервал – інтервал, який допускається до введення вакцини / анатоксину проти однієї і тієї самої інфекції особам з порушенням цього Календаря. Введення чергової дози вакцини / анатоксину з меншим, ніж мінімальний, інтервалом не зараховується. При виборі схеми вакцинації необхідно керуватися інструкцією про застосування лікарського засобу.

Для дітей віком від 3 місяців до 6 років 11 місяців 29 днів

Щеплення проти		Мінімальний інтервал між введенням доз вакцини		
		1–2-а дози	2–3-я дози	3–4-а дози
Кашлюка, дифтерії, правця [1]	До 1 року	4 тижні	4 тижні	6 місяців
	Старше 1 року	4 тижні	6 місяців	За цим Календарем, якщо інтервал між першою ревакцинацію і ревакцинацію за віком становить понад 1 рік
Поліомієліту [2]		4 тижні	4 тижні	6 місяців
Гепатит В [3]		4 тижні	4 тижні	
Кору, епідемічного паротиту, краснухи [4]		4 тижні		
Інфекції, спричиненої *Haemophilus influenzae muny b* [5]		4 тижні, 2-а доза не вводиться, якщо 1-у дозу введено у віці від 12 місяців до 4 років 11 місяців 29 днів	4 тижні, 3-я доза не вводиться, якщо 2-у дозу введено у віці від 12 місяців до 4 років 11 місяців 29 днів	6 місяців, 4-а доза не вводиться, якщо 3-ю дозу введено у віці від 12 місяців до 4 років 11 місяців 29 днів
Туберкульозу		Вводиться одноразово до 18 років		

Для дітей віком від 7 до 17 років 11 місяців 29 днів та дорослих

Щеплення проти	Мінімальний інтервал між введенням доз вакцини		
	1–2-а дози	2–3-я дози	Ревакцинація
Дифтерії, правця [1]	4 тижні	6 місяців	Наступні кожні 10 років або за цим Календарем, але не раніше ніж 1 рік
Поліомієліту [2]	4 тижні	4 тижні	6 місяців
Гепатиту В [3]	4 тижні	4 тижні	
Кору, епідемічного паротиту, краснухи [4]	4 тижні		
Туберкульозу [6]	Вводиться одноразово до 18 років		
Папіломавірусної інфекції [7]	Вводиться одноразово до 15 років		

[1] Для вакцинації дітей віком до 6 років 11 місяців 29 днів проти дифтерії (Д), правця (П) та кашлюка (К) використовуються як АаКДП, так і АКДП.

АаКДП, придбана за бажанням батьків, інших законних представників дітей за власні кошти, може використовуватись для щеплень як до, так і після досягнення дитиною віку 7 років, якщо це не заборонено інструкцією до медичного застосування вакцини.

Щеплення дітей до року (від 3 місяців і до 1 року) розпочинається у визначений день з подальшим дотриманням мінімальних інтервалів між 1-ю і 2-ю, 2-ю і 3-ю дозами щонайменше 4 тижні з урахуванням вакцинації за віком. Наступні дози щеплень вводяться за цим Календарем.

У дітей віком від 1 року до 6 років 11 місяців 29 днів, які не отримали жодного щеплення для профілактики дифтерії (Д) та правця (П) та кашлюка (К), для первинного вакцинального комплексу використовують 3-дозну схему вакцинації АаКДП / АКДП з дотриманням мінімального інтервалу між 1-ю та 2-ю дозами 4 тижні, між 2-ю та 3-ю дозами – 6 місяців. Наступна ревакцинація здійснюється за цим Календарем, якщо інтервал між 1-ю ревакцинацію і ревакцинацію за віком становить понад 1 рік.

У випадку, якщо введення 3-ї дози вакцини припадає на вік після 5 років, дана доза зараховується як ревакцинація за віком в 6 років. У випадку введення 3-ї дози раніше 5 років проводять ревакцинацію за віком в 6 років.

У дітей віком від 7 років до 17 років 11 місяців 29 днів та дорослих, які не отримали жодного щеплення для профілактики вказаних інфекцій, для первинного вакцинального комплексу використовують 3-дозну схему введення вакцини, що містить правцевий та дифтерійний анатоксини, з дотриманням мінімального інтервалу між 1-ю та 2-ю дозами 4 тижні, між 2-ю та 3-ю дозами – 6 місяців відповідно до інструкції до медичного застосування вакцини.

АаКДП, придбана за бажанням за власні кошти, може використовуватись для щеплень дорослих, якщо це не заборонено інструкцією до медичного застосування.

Для ревакцинації проти дифтерії (Д) та правця (П) може бути використана будь-яка вакцина, що містить відповідні анатоксини, та дозволена до використання у даному віці згідно з інструкцією про застосування лікарського засобу.

У разі отримання щеплення дитиною за Календарем інших країн рекомендовано провести ревакцинацію у 6 років вакциною, що містить правцевий та дифтерійний анатоксини, якщо минув інтервал понад 1 рік після останньої ревакцинації.

Якщо інтервал після останньої ревакцинації становить менше року, ревакцинація зараховується як щеплення за віком у 6 років.

[2] Якщо ревакцинація проти поліомієліту збігається з віком проведення ревакцинації в 6 років, перша ревакцинація зараховується як ревакцинація за віком у 6 років.

Щеплення дітей з порушенням цього Календаря призначаються лікарем з такого розрахунку, щоб дитина встигла одержати чотири щеплення проти поліомієліту до віку 17 років 11 місяців 29 днів. У разі неможливості отримати 4 дози вакцини проти поліомієліту дитиною до віку 17 років 11 місяців 29 днів вводять стільки доз, скільки дитина встигне отримати до виповнення їй зазначеного віку.

Щеплення незалежно від віку проводиться інактивованою вакциною проти поліомієліту (ІПВ).

Особам, які досягли віку 18 років, вакцинація проводиться за епідемічними показаннями.

[3] Якщо вакцинація розпочинається пізніше 3-го місяця життя дитини, щеплення плануються з урахуванням мінімального інтервалу між дозами. Щеплення проти гепатиту В проводиться дітям до досягнення віку 18 років Вакцинація проти гепатиту В вважається завершеною при отриманні особою щонайменше 3 щеплень. Разом з тим, при використанні комбінованої вакцини, до складу якої входить вакцина проти гепатиту В та яка придбана за бажанням батьків, інших законних представників дітей за власні кошти, схема вакцинації може передбачати введення 4 дози. В даному разі, мінімальний інтервал між введенням доз вакцини проти гепатиту В визначається схемою застосування комбінованої вакцини відповідно до інструкції про застосування лікарського засобу.

[4] Дітям, що не були вакциновані проти кору, епідемічного паротиту та краснухи за віком у 12 місяців та в 4 роки 11 місяців 29 днів, щеплення починають робити у будь-якому віці до 17 років 11 місяців 29 днів. Дитина має отримати 2 дози з дотриманням між ними мінімального інтервалу введення.

Вакцинація проти кору, епідемічного паротиту та краснухи дітей вважається завершеною, якщо дитина отримала 2 щеплення до кожної із зазначених інфекцій з мінімальним інтервалом між 1-ю та 2-ю дозами 4 тижні та за умови, що 1-у дозу вакцини було введено у віці 12 місяців та пізніше.

Якщо 1-у дозу вакцини було введено до досягнення віку 12 місяців, дана доза вакцини не зараховується до курсу щеплень.

Проте у випадку, якщо дитина з будь-яких причин отримала 1-у дозу після 11 місяців життя, як виняток, ця доза зараховується і щеплення вважається повноцінним, коли дитина отримала 2-у дозу після 12 місяців життя та не раніше, ніж минуло 3 місяці від введення 1-ї дози вакцини.

Якщо 2-а доза вакцини була введена протягом 4 днів до закінчення мінімального інтервалу (не раніше 24 дня) після введення 1-ї дози вакцини, така доза зараховується.

Якщо дитина отримала 2-у дозу вакцини проти кору, епідемічного паротиту, краснухи раніше досягнення віку 4 років, але з дотриманням мінімального інтервалу між введенням 1-ї та 2-ї дози вакцини, у введенні дози у віці 4 років не має потреби.

Допускається введення 3-ї дози вакцини проти кору у складі комбінованої вакцини проти кору, епідемічного паротиту та краснухи, якщо дитина раніше отримала лише 1 дозу вакцини проти краснухи та/або епідемічного паротиту.

[5] Вакцинація проти Hib-інфекції проводиться дітям до 4 років 11 місяців 29 днів.

У старшому віці вакцинація проти Hib-інфекції проводиться лише за станом здоров'я відповідно до положень глави 4 цього розділу.

[6] Щеплення проти туберкульозу раніше невакцинованих дітей проводяться до досягнення віку 18 років. Щеплення раніше невакцинованих дорослих проводиться при наявності факторів професійного ризику.

Діти, які не отримали БЦЖ в пологовому стаціонарі, повинні бути щеплені якомога швидше після виписки. Перед вакцинацією дітей віком до 2 місяців, не щеплених БЦЖ в пологовому стаціонарі, шкірні тести / тести вивільнення гамма-інтерферону не проводяться.

Діти, яким не виповнилося 7 місяців (до 6 місяців 29 днів включно), у разі відсутнього відомого контакту з людиною, яка хворіє на туберкульоз, отримують щеплення проти туберкульозу без попередньої діагностики туберкульозної інфекції шкірними тестами / тестами вивільнення гамма-інтерферону.

Дітям, яким виповнилося 7 місяців, щеплення проти туберкульозу проводяться після попередньої діагностики туберкульозної інфекції шкірними тестами / тестами вивільнення гамма-інтерферону в разі отримання негативного результату.

У разі прийняття рішення за результатами проведення шкірних тестів / тестів вивільнення гамма-інтерферону, щеплення має бути проведене протягом 2 місяців. При перевищенні строку 2 місяці, якщо з будь-яких причин щеплення не було проведене, вакцинація проводиться після повторного проведення шкірних тестів / тестів вивільнення гамма-інтерферону, але не раніше ніж через 6 місяців від попереднього їх проведення.

Вакцинація проти туберкульозу нещепленим раніше дітям проводиться до досягнення віку 18 років.

Діти, щеплені БЦЖ, у яких не сформувався рубчик, проте є достовірне підтвердження проведення щеплення, не підлягають повторній вакцинації.

Не слід проводити подальшу вакцинацію в ділянку тіла, в яку була введена БЦЖ, принаймні протягом 3 місяців.

[7] Дівчатам, які досягли віку 15 років після 01 січня 2026 року, та хлопчикам вакцинація проти ВПЛ проводиться відповідно до розділу III цього Календаря (окрім дівчат, які живуть з ВІЛ, або мають первинний імунодефіцит, та дітей, які постраждали від сексуального насильства).

{Абзац восьмий із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 525 від 24.03.2025}

При проведенні щеплень із застосуванням окремих вакцин або анатоксинів для профілактики вакцинокерованих інфекційних хвороб необхідно дотримуватися таких особливостей їх введення:

Поєднання препаратів для щеплення	Можливе поєднання
≥ 2 інактивованих вакцин та/або анатоксинів	Вакцини та/або анатоксини можуть бути введені одночасно в різні ділянки тіла або з будь-яким інтервалом між введенням доз, якщо іншого не зазначено в інструкції про застосування лікарського засобу
Живі вакцини + інактивовані вакцини та/або анатоксини	
≥ 2 живих вакцин для парентерального введення (крім БЦЖ)	Вакцини можуть бути введені одночасно в різні ділянки тіла або з інтервалом не менше 4 тижнів, якщо іншого не зазначено в інструкції про застосування лікарського засобу
Вакцини проти туберкульозу (БЦЖ)	Вакцини та/або анатоксини можуть бути введені одночасно в різні ділянки тіла або з будь-яким інтервалом між введенням, якщо іншого не зазначено в інструкції про застосування лікарського засобу
Живі вакцини для орального введення + + будь-яка інша вакцина	Вакцини та/або анатоксини можуть бути введені одночасно в різні ділянки тіла або з будь-яким інтервалом між введенням доз, якщо іншого не зазначено в інструкції про застосування лікарського засобу

{Абзац дев'ятий із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 525 від 24.03.2025}

За потреби лікар має право ввести всі вакцини / анатоксини, що показані за цим Календарем, за одне відвідування особою закладу охорони здоров'я.

Введення парентеральних вакцин можна здійснювати в одну ділянку тіла при дотриманні відстані між ін'єкціями в 2,5 см або в різні ділянки тіла за умови, що це не суперечить інструкції про застосування лікарського засобу.

{Абзац одинадцятий із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 525 від 24.03.2025}

Вакцина БЦЖ має вводитися в різні ділянки тіла з іншими вакцинами при одночасному введенні. Не слід проводити подальшу вакцинацію в ділянку тіла, в яку була введена БЦЖ, принаймні протягом 3 місяців.

В іншому випадку лікар планує такі щеплення з урахуванням мінімальних інтервалів між введенням вакцин / анатоксинів.

Додаток 3

Пам'ятка для батьків пацієнтів із підозрою або встановленим діагнозом «Селективний дефіцит субкласу IgG / Дефіцит специфічних антитіл»

Що це означає?

Це не означає, що у вашої дитини «немає імунітету». Це означає, що імунна система має «вибіркову слабкість» – вона не завжди розпізнає певні бактерії (найчастіше пневмококи). Через це звичайний нежить може швидше переходити в отит, синусит або пневмонію.

5 головних правил для батьків:

1. «Правило 48 годин». При появі високої температури, болю у вусі або сильного кашлю не зволікайте. Огляд лікаря має відбутися протягом перших двох діб. Пацієнтам із цим діагнозом часто потрібні антибіотики раніше, ніж іншим дітям, щоб уникнути ускладнень.

2. Вакцинація – це ваш захист. Всупереч міфам, дітям із таким типом імунодефіциту вакцинація необхідна. Вона допомагає «тренувати» ті ланки імунітету, які працюють нормально. Особливо важливі щеплення проти пневмокока, гемофільної палички та щорічна вакцинація від грипу.

3. Контроль середовища:

- Уникайте тютюнового диму (пасивне паління критично подразнює слизові оболонки, які і так вразливі).
- Підтримуйте вологість повітря вдома (40–60 %), щоб слизові оболонки носа не пересихали.

4. Спостереження за симптомами. Ведіть «щоденник здоров'я». Якщо дитина хворіє на гнійні отити або синусити частіше ніж 2–3 рази на рік – це привід для повторної консультації імунолога.

5. Прогноз. У багатьох дітей селективний дефіцит IgG є транзиторним (тимчасовим). Імунна система «дозріває» до 7–10 років або до підліткового віку, і показники можуть прийти до норми.

Коли терміново звертатися до лікаря?

- Температура, яка не збивається звичайними засобами.
- Біль у грудях або задишка.
- Виділення з вуха.
- Тривалий кашель (понад 2 тиж), який не стає меншим.

Список використаної літератури

1. Meyts I, Bousfiha A, Duff C, et al. Primary Immunodeficiencies: A Decade of Progress and a Promising Future. Front Immunol. 2021;11:625753.
2. Tangye SG et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022;42(7):1473-1507.
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol. 2020;40(1):66–81. DOI: 10.1007/s10875-020-00758-x.
4. Costagliola G, Peroni DG, Consolini R. Beyond Infections: New Warning Signs for Inborn Errors of Immunity in Children. Front Pediatr. 2022;10:855445.
5. Kim VHD, Upton JEM, Derfalvi B et al. Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies). Allergy Asthma Clin Immunol. 2025;20(Suppl 3):76.
6. Dubay KS, Zach TL. Newborn Screening. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558983/
7. Rider NL, Truxton A, Ohrt T, et al. Validating inborn error of immunity prevalence and risk with nationally representative electronic health record data. J Allergy Clin Immunol. Jun 2024;153(6):1704-1710. DOI:10.1016/j.jaci.2024.01.011
8. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol. Jan 2020;40(1):66-81. DOI:10.1007/s10875-020-00758-x
9. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. Jan 2020;40(1):24-64. DOI:10.1007/s10875-019-00737-x
10. Marshall JS, Upton JEM, Vliagoftis H, Hildebrand KJ, Byrne A, Watson W. Introduction to immunology and immune disorders. Allergy Asthma Clin Immunol. 2024 Dec 19;20(Suppl 3):69. DOI: 10.1186/s13223-024-00932-5. PMID: 39702433; PMCID: PMC11656891.
11. Загальний варіабельний імунодефіцит : клінічна настанова, заснована на доказах / Державний експертний центр МОЗ України. 2023. 60 с. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/11/2023-kn-zvid.pdf
12. Про затвердження Змін до глав 1, 2 розділу II Календаря профілактичних щеплень в Україні : Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.03.2025 № 396. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0443-25#Text

Навчальне видання

Фролова Тетяна Володимирівна
Лядова Тетяна Іванівна
Волобуєва Ольга Вікторівна
Савво Олексій Миколайович
Карпушенко Юлія Валентинівна
Сіняєва Ірина Резівна

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ У ДІТЕЙ

Навчальний посібник
для здобувачів вищої освіти, інтернів, аспірантів, науковців, лікарів-педіатрів та імунологів, сімейних лікарів

Відповідальний за випуск І. Р. Сіняєва



Редактор М. В. Тарасенко
Комп'ютерна верстка О.Ю. Лавриненко

Формат А4. Ум. друк. арк. 16,00. Зам. № 26-55.

Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knmu.edu.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.