

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

Модуль 1.
Клінічна імунологія та алергологія
Тема 5.
ПРИРОДЖЕНІ ІМУНОДЕФІЦІТНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ

Методичні вказівки для студентів V курсу

Затверджено
вченою радою ХНМУ.
Протокол № 1 від 24.01.2013.

Харків
ХНМУ
2013

Модуль 1. Клінічна імунологія та алергологія. Тема 5. Природжені імунодефіцитні захворювання : метод. вказ. для студентів V курсу / упор. П.Г. Кравчун, В.Д. Бабаджан, О.Ю. Борзова, П.І. Ринчак. – Харків : ХНМУ, 2013. – 32 с.

Упорядники П.Г. Кравчун
 В.Д. Бабаджан
 О.Ю. Борзова
 П.І. Ринчак

Актуальність теми. Стійкість до інфекцій обумовлена захисними механізмами організму. Перша лінія захисту представлена механічними бар'єрами шкіри і слизових оболонок. Бар'єрну функцію слизових оболонок доповнює функціонування миготливого епітелію, захисні властивості слизу, лізоциму, лактоферину та інтерферонів. У видаленні мікробів, що проникли через шкіру і слизові оболонки, беруть участь комплемент, нейтрофіли і макрофаги, які є другою лінією захисту організму. Проте головне значення у стійкості до інфекції мають антитіла, Т- і В-лімфоцити, тому природжені дефекти структури і функції лімфоцитів частіше приводять до виникнення первинних імунодефіцитів.

Хоча первинні імунодефіцити зустрічаються рідко, але виявлення їх повинно проводитися інтенсивно, тому що такі діти можуть бути осередками розповсюдження найрізноманітніших збудників на тлі пригнічення функції імунної системи.

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

Тестові завдання для перевірки вихідного рівня знань-умінь

1. Чи впливає на здатність до фагоцитозу моноцитів і поліморфноядерних лейкоцитів дефіцит цитохрому В245?

А. Так.

В. Ні.

2. При дефекті цитохрому В245 моноцитів і поліморфноядерних лейкоцитів внутрішньоклітинний бактерицидний ефект:

А. Підвищений.

В. Незмінний.

С. Знижений.

3. Які відомі дефекти системи комплементу?

А. Дефекти контролюючих білків.

В. Дефіцит компонентів комплементу C_1-C_9 .

С. Обидва вказані варіанти відносяться до порушень системи комплементу.

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

А. Компоненти: C_1, C_2, C_4 .

В. Компонент C_3 і фактор В.

С. Фактор І.

Д. Інгібітор C_1 .

5. Чи є фактор І інактиватором C_{3b} ?

А. Так.

В. Ні.

Вірні відповіді: 1 В; 2 С, Е; 3 С; 4 Д; 5 А.

Орієнтована основа дії

Первинні імунodefіцити – це порушення в імунній системі, з якими людина народжується. Найчастіше вони виявляються в перші місяці життя, в деяких випадках перші прояви виникають у підлітковому віці або ще рідше у дорослих людей. Хворі з важкими первинними імунodefіцитами вмирають, як правило, у дитячому віці. При помірних і легких клінічних проявах первинних імунodefіцитів хворі можуть досягати дорослого віку. Разом із тим, практично у всіх випадках первинного імунodefіциту прогноз несприятливий.

Таким чином, *первинні імунodefіцити – це порушення, пов'язані з генетичними дефектами в розвитку імунної системи, які рано чи пізно призводять до тих або інших клінічних проявів*. Сьогодні в Міжнародній класифікації хвороб чітко виділено як нозологічні одиниці 36 первинних імунodefіцитів. Разом із тим за даними літератури їх описано близько 80, і для багатьох із них визначений молекулярно-генетичний дефект, що лежить в основі порушення функції імунної системи. Це дуже важливий момент з погляду верифікації діагнозу і прогнозування захворювання на етапі ембріонального розвитку.

Нижче наведена класифікація первинних імунodefіцитів, заснована на структурній локалізації дефекту в тій або іншій ланці системи імунітету.

Класифікація первинних імунodefіцитів

I. Дефіцит гуморального імунітету:

1. Зчеплена з X-хромосомою агамма(гіпогамма)глобулінемія (синдром Брутона).
2. Загальний варіабельний імунodefіцит (загальна варіабельна гіпогаммаглобулінемія).
3. Транзиторна гіпогаммаглобулінемія у дітей (повільний імунологічний старт).
4. Селективний дефіцит імуноглобулінів (дисгаммаглобулінемія).

II. Дефіцит клітинної ланки імунітету:

1. Синдром Ді Джорджі (гіпо-, аплазія тимуса).
2. Хронічний слизово-шкірний кандидоз.

III. Комбіновані T- і B-імунodefіцити:

1. Важкий комбінований імунodefіцит:
 - а) X-зчеплений;
 - б) аутосомно-рецесивний.
2. Атаксія – телеангіектазія (синдром Луї–Бар).
3. Синдром Віськотта–Олдріча.
4. Імунodefіцит із підвищеним рівнем імуноглобуліну М (зчеплений із X-хромосомою).
5. Імунodefіцит із карликовістю.

IV. Дефіцит системи фагоцитів:

1. Хронічний гранулематоз.
2. Синдром Чедіака–Стейнбрінка–Хигасі.
3. Синдром гіперімуноглобулінемії Е (синдром Джоба).
4. Дефіцит експресії молекул адгезії.

V. Дефіцит системи комплементу. Вроджений ангіоневротичний набряк.

Діагностика первинних імунодефіцитів

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

Анамнез

Рецидивуючі інфекції дихальних шляхів – типовий прояв імунодефіцитів. Найбільш поширені збудники – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, а також деякі анаеробні бактерії. У молодшому дитячому віці часті інфекції верхніх дихальних шляхів (до 6–10 разів на рік) можуть спостерігатися і за відсутності імунодефіциту, наприклад у дітей, які страждають на алергічні захворювання дихальних шляхів, відвідують дошкільні установи, або мають старших братів і сестер, які відвідують школу.

Атопічні захворювання в анамнезі (зокрема сімейному) нехарактерні для імунодефіцитів. Слід враховувати, що прояви атопічних захворювань можуть бути схожі з проявами імунодефіциту.

Затримка розвитку спостерігається часто, проте її відсутність не виключає імунодефіциту. Затримка розвитку найбільш характерна для дітей із недостатністю клітинного імунітету, що особливо супроводжується хронічною діареєю. Інші причини затримки розвитку при імунодефіцитах – хронічні інфекції.

Хронічна діарея, часте блювання і синдром порушеного всмоктування можливі при будь-якому імунодефіциті і зазвичай обумовлені інфекціями, що викликані *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Helicobacter pylori*, ентеропатогенними штамами *Escherichia coli* або вірусами (ротавірусами або цитомегаловірусом). Виключають інші причини шлунково-кишкових порушень – дефіцит дисахаридаз, целіакію, лімфому шлунково-кишкового тракту.

Хвороби матері під час вагітності.

Гестаційний вік і маса тіла при народженні. У недоношених, гестаційний вік яких складає менше 30–32 тиж, через нестачу материнських IgG,

що надійшли через плаценту, відмічається гіпогаммаглобулінемія. Грудні діти з малою масою тіла при народженні сприйнятливіші до інфекції.

Ускладнення переливання компонентів крові. Переливання компонентів крові при недостатності клітинного імунітету може викликати реакцію «трансплантат проти господаря».

Вакцинація живими вірусними вакцинами може викликати інфекційні ускладнення хворих із недостатністю клітинного імунітету.

Антимікробна терапія. Необхідно з'ясувати, як часто проводилася антимікробна терапія і якою була її ефективність, чи призначалися хворому нормальні або специфічні імуноглобуліни.

Хірургічні втручання. При рецидивуючих інфекціях дихальних шляхів часто проводиться хірургічне лікування: тонзилектомія, дренажування додаткових пазух носа. Ретроспективний аналіз результатів гістологічного дослідження піднебінних і глоткових мигдалин дозволяє виявити патологічні зміни, характерні для імунодефіцитів, наприклад відсутність центрів розмноження або плазматичних клітин.

Порушення сексуальної орієнтації, захворювання, що передаються статевим шляхом, зґвалтування, наркоманія підвищують ризик ВІЛ-інфекції, яка може протікати подібно до первинного імунодефіциту.

Сімейний анамнез. Більшість первинних імунодефіцитів успадковуються аутосомно-рецесивно або зчеплено з Х-хромосомою. При збиранні сімейного анамнезу бажано з'ясувати, чи не було в сім'ї близькородних шлюбів, і провести генеалогічне дослідження. Основну увагу приділяють наступним відомостям:

– випадки смерті в грудному віці, рецидивуючі та хронічні інфекції, гемобластози, автоімунні захворювання у близьких і дальніх родичів.

– алергічні захворювання і муковісцидоз у членів сім'ї свідчать про те, що рецидивуючі інфекції у дитини швидше за все не пов'язані з первинним імунодефіцитом.

Расова приналежність. Деякі захворювання, наприклад серпоподібноклітинна анемія, особливо поширені серед представників певної раси. Виявлення цих захворювань у членів сім'ї також дозволяє припустити, що часті інфекції у дитини не пов'язані з імунодефіцитом.

Фізикальне дослідження

Для хворих із важким імунодефіцитом характерні блідість, млявість, дратівливість, схуднення. При нормальному розвитку і рівні фізичної активності дитини діагноз імунодефіциту маловірогідний. При фізикальному дослідженні звертають увагу на наступне.

Ріст і маса тіла дитини. У дітей із недостатністю клітинного імунітету часто відмічається затримка розвитку, оскільки у них часто спостерігається хронічна діарея. Більшість дітей із недостатністю гумораль-

ного імунітету розвиваються нормально. Динаміка фізичного розвитку дитини слугить показником ефективності лікування імунodefіциту.

Лімфатична система. При недостатності гуморального і клітинного імунітету піднебінні та глоткові мигдалини і периферичні лімфовузли зменшені або відсутні. Проте при деяких імунodefіцитах, наприклад хворобі Леттерера–Сиве, синдромі гіперпродукції IgM, загальній варіабельній гіпогаммаглобулінемії, синдромі Оменна, імунodefіциті, обумовленому реакцією «трансплантат проти господаря», спостерігаються збільшення лімфовузлів і гепатоспленомегалія.

Кандидоз шкіри і слизових оболонок. У дітей із недостатністю клітинного імунітету (синдром Ді Джорджі, синдром Віськотта–Олдріча, важкий комбінований імунodefіцит), на відміну від здорових грудних дітей, кандидоз рота характеризується важким і тривалим перебігом. Для імунodefіциту, що перебігає на фоні кандидозу, характерно наступне: 1) відсутність сприятливих чинників (лікування антибіотиками або кортикостероїдами, зараження при годуванні грудьми); 2) затяжний перебіг; 3) неефективність лікування; 4) рецидивуючий перебіг; 5) кандидоз стравоходу; 6) стійке ураження шкіри.

Захворювання вуха і носа. Часто спостерігаються хронічний гнійний середній отит, що супроводжується перфорацією і рубцевими змінами барабанної перетинки, виділенням гною з вуха, хронічні синусити і риніт.

Симптом барабаних паличок, збільшення передньозаднього розміру грудної клітки і постійні хрипи спостерігаються при лімфоцитарному інтерстиціальному пневмоніті у ВІЛ-інфікованих дітей. Ці симптоми відмічаються також при хронічному бронхіті та бронхоектазах.

При недостатності фагоцитів часто спостерігається пародонтит.

Виразка шкіри і слизових оболонок. Імунodefіцити (особливо важка недостатність клітинного імунітету) часто супроводжуються виразкою язика, слизової оболонки рота і шкіри навколо заднього проходу.

Гнійні інфекції шкіри і підшкірної клітковини характерні для недостатності фагоцитів. При порушенні адгезії лейкоцитів і синдромі гіперпродукції IgE можливі хронічні абсцеси.

Вірусний енцефаліт супроводжується вираженими неврологічними порушеннями, затримкою фізичного і психічного розвитку і можуть привести до смерті. Особливо часто вони розвиваються при недостатності клітинного імунітету і важкому комбінованому імунodefіциті. При X-зчепленій гамаглобулінемії спостерігається енцефаломієліт, викликаний вірусами ЕСНО.

Артрит і артралгія часто супроводять недостатності гуморального імунітету.

При імунodefіцитах можливий хронічний кон'юнктивіт, викликаний *Haemophilus influenzae*.

Пізнє відпадання нуповини спостерігається при порушенні адгезії лейкоцитів. Воно обумовлене дефіцитом молекул клітинної адгезії CD11/CD18 на поверхні лейкоцитів і виявляється зниженням їх фагоцитарної активності.

Лабораторні методи дослідження

Загальний аналіз крові дозволяє виявити анемію, лейкопенію або тромбоцитопенію. Загальне число нейтрофілів у нормі повинне бути не менше $1\ 800\ \text{мкл}^{-1}$, лімфоцитів – $1\ 000\ \text{мкл}^{-1}$, у дітей молодше за 2 роки число лімфоцитів у нормі повинне бути не менше $2\ 800\ \text{мкл}^{-1}$. Оскільки Т-лімфоцити складають близько 75 % всіх лімфоцитів крові, лімфопенія майже завжди свідчить про зниження числа Т-лімфоцитів. Нейтропенія і лімфопенія можуть бути вторинними, наприклад при інфекціях, аутоімунних захворюваннях, застосуванні деяких лікарських засобів, особливо імунодепресантів. При виявленні нейтропенії або лімфопенії загальний аналіз крові повторюють. У хворих із недостатністю клітинного імунітету часто спостерігається еозинофілія. Порушення адгезії лейкоцитів супроводжується стійким лейкоцитозом. Для синдрому Віськотта–Олдріча характерне зменшення числа і розміру тромбоцитів. При деяких імунодефіцитах, наприклад синдромі гіперпродукції IgM і важкому комбінованому імунодефіциті, спостерігається аутоімунна тромбоцитопенія.

Кількісне визначення IgG, IgM і IgA проводять методами простій радіальній імунодифузії і нефелометрії. Результати оцінюють з урахуванням вікових норм. Нормальним вважається рівень імуноглобулінів, що знаходиться у межах 2 стандартних відхилень від середнього значення для даного віку. При зниженні рівня імуноглобулінів більше ніж на 2 стандартних відхилення від вікової норми ставлять діагноз гіпогаммаглобулінемія.

Визначення загального рівня IgE в сироватці за допомогою РІА або твердофазного ІФА дозволяє відрізнити алергічне захворювання від імунодефіциту. Проте рівень IgE може бути підвищений і при імунодефіцитах, особливо при недостатності клітинного імунітету. Значне підвищення рівня IgE характерне для гельмінтозів і алергічного бронхолегеневого аспергільозу. При оцінці отриманих результатів враховують метод визначення загального рівня IgE і вік хворого.

Визначення ізогеммаглютининів дозволяє оцінити рівень IgM у сироватці. У нормі у більшості дітей старше 6 міс титр антитіл до еритроцитарного антигену А перевищує 1:8, до антигену В – 1:4 (виняток становлять особи з групою крові АВ). У дітей старше 18 міс титр антитіл до еритроцитарного антигену А зазвичай перевищує 1:16, до антигену В – 1:8. Оцінка результатів дослідження ускладнена, якщо протягом місяця до дослідження призначалися імуноглобуліни. У дітей молодше 6 міс у сироватці

ватці зазвичай присутні материнські антитіла до еритроцитарних антигенів, що відносяться до IgG, що також утрудняє оцінку результатів.

У дітей обов'язково визначають рівень хлору в поті і оцінюють екзокринну функцію підшлункової залози. Це особливо необхідно при рецидивуючих інфекціях дихальних шляхів, синдромі порушеного всмоктування і затримці розвитку. У нормі рівень хлору в поті не перевищує 60 мекв/л. Оскільки у дітей складно отримати вміст дванадцятипалої кишки, екзокринну функцію підшлункової залози у них орієнтування оцінюють за рівнем каротину в сироватці: при недостатності екзокринної функції підшлункової залози він знижений. У спірних випадках для виявлення генетичних дефектів, які зустрічаються у 70–75 % хворих на муковісцидоз, проводять аналіз ДНК.

При хронічних інфекціях визначають ШОЕ і проводять мікроскопію і посів мокротиння, зі слизових оболонок носа, мигдалин, випорожнення та сечі для виявлення збудників. За необхідністю проводять рентгенологічне дослідження, в процесі якого в бічній проекції черепа можна виявити зменшення піднебінних і глоткових мигдалин, характерне для гіпогаммаглобулінемії. Виявлення тимуса на рентгенограмах грудної клітки у новонароджених ставить під сумнів діагноз важкої недостатності клітинного імунітету. Слід пам'ятати, що зменшення тимуса можливе при різних важких захворюваннях, тому не може служити патогномонічною ознакою первинних імунодефіцитів.

Оцінку клітинного імунітету проводять за допомогою шкірних проб, заснованих на алергічних реакціях сповільненого типу. Антигени для проведення проб підбирають на підставі даних анамнезу. Позитивна реакція дозволяє виключити важку недостатність клітинного імунітету, негативна ж неінформативна, якщо відсутні анамнестичні відомості про контакт з антигенами, використаними для постановки проб. Приблизно у 85 % здорових дорослих реакція з одним або декількома антигенами позитивна (діаметр пухиря перевищує 5 мм). У дітей позитивні реакції з тими ж антигенами спостерігається рідше, ніж у дорослих, із віком частота позитивних реакцій зростає. У дітей молодше за 2 роки для шкірних проб використовують антигени *Candida albicans* і правцевий анатоксин. Позитивна реакція на антигени *Candida albicans* спостерігається приблизно у 30% грудних дітей, не страждаючих на імунодефіцит. Як вже відмічалось, кандидоз у грудних дітей із недостатністю клітинного імунітету спостерігається частіше, ніж у здорових дітей того ж віку, проте шкірні проби з антигенами *Candida albicans* у них зазвичай негативні. Позитивна шкірна проба з правцевим анатоксином після 2-ї імунізації АДС спостерігається у 67 % здорових дітей, після 3-ї – у 97 %. Позитивна реакція при проведенні шкірних проб дозволяє виключити важку недостатність клітинного імунітету, тоді як негативна реакція не має діагностичного значення.

Дослідження комплементу проводять якщо в сімейному анамнезі є вказівки на недостатність комплементу і автоімунні захворювання або клінічна картина примушує припускати цю недостатність.

Гемолітична активність комплементу дозволяє оцінити функціональну активність компонентів класичного шляху його активації (C₁–C₉). Нормальна гемолітична активність комплементу не виключає недостатність його окремих компонентів або порушення альтернативного шляху активації.

Вміст C₃ і C₄ у сироватці визначають методом радіальної імунодифузії.

Додаткові лабораторні дослідження

Якщо результати основних лабораторних досліджень не дозволили поставити або підтвердити діагноз, проводять додаткові лабораторні дослідження. Оскільки порушення різних ланок імунітету нерідко спостерігається одночасно, при виявленні патології показано повне дослідження імунної системи, зазвичай його проводять у спеціалізованих лабораторіях. До постановки діагнозу лікування не починають.

КЛІНІЧНІ ФОРМИ ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ

Дефіцит гуморального (В-ланка) імунітету

Складає 50–70 % загальної кількості первинних імунодефіцитів.

Спадкова (природжена) гіпогаммаглобулінемія (ПГГГ).

Хвороба Брутона (Шифр МКХ-10 D80.0)

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

Клінічні особливості. Характеризується рецидивуючими гнійними інфекційними захворюваннями легенів (пневмонія, хронічний бронхіт), навколосових пазух (синусит), середнього вуха (отит) центральної нервової системи (менінгіт), кишечнику (ентерит, коліт), очей (кон'юнктивіти), шкіри (піодермія), лімфовузлів (лімфоаденіт), які викликані Streptococcus, Haemophilus, Staphylococcus, Pseudomonas та ін. Стійкість до вірусних інфекцій у цілому збережена, хоча зустрічаються випадки важких ентеровірусних полірадікулоневритів і поствакцинального поліомієліту. Для хворих із ПГГГ типові гіпоплазія піднебінних мигдалин і периферичних лімфовузлів, відставання у фізичному розвитку, артрит, агранулоцитоз. Захворювання розпочинається звичайно на 5–9-му міс життя, коли материнський IgG припиняє захищати організм дитини.

Захворювання зустрічається рідко (1:50 000), має рецесивний тип спадкоємства, зчеплений з Х-хромосою. Хворіють тільки хлопчики. При збиранні сімейного анамнезу дуже важливо уточнити, чи не було подібних захворювань у представників чоловічої лінії.

Перебіг захворювання важкий, із частими рецидивами. Важливий діагностичний симптом – лімфатичні вузли, селезінка, печінка не реагують збільшенням на запальний процес. Можливий розвиток артриту повільного перебігу, алергічних реакцій на антибіотики, поволі прогресуючих неврологічних захворювань, злоякісної лімфоми.

При імунологічному дослідженні (мінімум двократному) виявляють: 1) дуже низькі рівні всіх класів Ig (G, M, A, D і E) сироваткову концентрацію IgG <200 мг/дл, IgA, IgM <20 мг/дл; 2) відсутність циркулюючих В-лімфоцитів (<1 % за даними імуофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD19-22 або CD72); 3) відсутність термінальних центрів і плазматичних клітин у лімфатичних вузлах; 4) відсутність або гіпоплазію мигдалин; 5) збережену функцію Т-лімфоцитів.

При цьому захворюванні виявляються пре-В-клітини, але сморід не здатний диференціюватися в зрілі В-лімфоцити унаслідок мутації гена тирозинкінази – важливого білка, що бере участь у трансдукції сигналу при дозріванні В-лімфоциту.

Лікування. Хворі з ПГГГ потребують довічної замісної терапії антитілівмісними препаратами.

Схема замісної імунотерапії в режимі насичення. Внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ): 2 рази на тиждень у дозі 0,1–0,2 г/кг маси тіла хворого в місячній дозі до 1,2 г/кг маси тіла хворого.

Нативна плазма: 2 рази на тиждень у дозі 15–20 мл/кг маси тіла хворого у місячній дозі до 120 мл/кг маси тіла хворого.

Схема підтримуючої замісної імунотерапії. ВВІГ: 1 раз на місяць у дозі 0,1–0,2 г/кг маси тіла. Нативна плазма: 1 раз на місяць у дозі 15–20 мл/кг маси тіла. Контроль ефективності – рівень IgG не менше 3 г/л.

Антибактеріальна терапія. Епізоди бактерійних інфекційних ускладнень при ПГГГ вимагають антибактеріальної терапії, як правило, парентеральної. Обов'язковою умовою успіху антимікробної терапії при ПГГГ є її одночасне застосування із замісною терапією, проте і в цьому випадку терміни антибактеріальної в 2–3 рази перевершують тривалість стандартної антибіотикотерапії відповідних запальних уражень органів у імунокомпетентних пацієнтів. Дозування антибіотиків залишаються віковими, але орієнтованими на важкий і середньоважкий перебіг інфекцій.

Імунодефіцит із підвищеним вмістом імуноглобуліну М Гіпер-IgM синдром (Шифр МКХ-10 D80.5)

Цим шифром слід користуватися при встановленні у хворого діагнозу агаммаглобулінемії з підвищеним вмістом IgM.

Агаммаглобулінемія з гіперIgM (АГТ IgM) – первинний імунодефіцитний стан, що виявляється у осіб обох статей вторинними бактерійними інфекціями.

Пацієнтів з АГГ IgM характеризує висока частота хронічних і рецидивуючих гнійно-запальних бактерійних інфекцій різних локалізацій. Стійкість до вірусних інфекцій у цілому збережена, хоча зустрічаються випадки важких ентеровірусних полірадикулоневритів і поствакцинального поліомієліту. Для хворих з АГГ IgM типові гіперплазія піднебінних мигдалин і периферичних лімфовузлів, гепатоспленомегалія, постінфекційне відставання у фізичному розвитку, артрити, агранулоцитоз.

Імунологічне дослідження передбачає виявлення (мінімум двократне) сироваткової концентрації IgG <200 мг/дл, IgA <5 мг/дл при IgM вище 300 мг/дл. У частини дітей із віком може відбуватися зниження рівня IgM нижче 300 мг/дл, а потім і його падіння нижче за нормальні вікові значення; діагноз при цьому слід переглядати на загальну варіабельну гіпогаммаглобулінемію (шифр D80.0). Захворювання може виникати в будь-якому віці, хоча найчастіше маніфестує в ранньому.

По суті, АГГ IgM є варіантом спадкової гіпогаммаглобулінемії (шифр D80.0) і вимагає такого ж комплексу лікувально-діагностичних заходів, як ПГТГ.

Діагноз X-зчепленої форми комбінованої імунної недостатності з аномалією ліганду CD40 і гіперімуноглобулінемією M повинен шифруватися в розділі комбінованої імунної недостатності (Шифр D81.0) і в даному розділі не розглядається.

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

ЗВІН – первинний імунодефіцитний стан, що виявляється у осіб будь-якої статі повторними бактерійними інфекціями, лабораторна діагностика якого ґрунтується на виявленні (мінімум двократному) сумарної сироваткової концентрації IgG, IgA, IgM <300 мг/дл. Захворювання може виникати в будь-якому віці, хоча у дітей найчастіше маніфестує в ранньому. По суті, ЗВІН є варіантом спадкової гіпогаммаглобулінемії (D80.0) і вимагає такого ж комплексу лікувально-діагностичних заходів, як ПГТГ.

Специфічній дефект. Зниження рівня IgM, IgA, IgG. Кількість В-лімфоцитів у нормі або знижена. Дефіцит антитілоутворення. Часто виявляються дефекти функції Т-лімфоцитів. Локалізація дефекту в хромосомі: 6p21.3.

Клінічні особливості. За клінічною картиною дуже нагадує гіпогаммаглобулінемію Брутона (рецидивуюча піогенна інфекція легенів), проте основна відмінність полягає в тому, що захворювання розпочинається не в дитячому віці, а звичайно на 15–35-му році життя. Спостерігаються хвороби шлунка і кишок. Стійкість до вірусних інфекцій в цілому збережена, хоча зустрічаються випадки важких ентеровірусних полірадикулоневритів і поствакцинального поліомієліту. Для хворих зі ЗВІН типові артрити, агранулоцитоз.

Хворіють представники обох статей.

При імунолабораторному обстеженні виявляють: 1) нормальний або дещо знижений вміст циркулюючих В-лімфоцитів; 2) зниження синтезу і/або секреції імуноглобулінів, що виявляється зниженням рівня сироваткових Ig; 3) кількість Т-клітин, як правило, збережена, проте в деяких випадках спостерігається зниження рівня Т-хелперів і підвищення рівня Т-супресорів.

У 25–30% випадків відмічаються такі додаткові симптоми: 1) мальабсорбція з частим порушенням всмоктування ціанкобаламіну (вітаміну В₁₂); 2) наявність лямбліозу; 3) непереносимість лактози; 4) аномалії ворсинок тонкої кишки.

У хворих із загальною варіабельною гіпоімуноглобулінемією часто розвивається автоімунна патологія.

Лікування. Хворі з ЗВІН потребують довічної замісної терапії антитіловміщуючими препаратами. Адекватним препаратом замісної терапії при ЗВІН є внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ). При його недоступності можна використати нативну плазму.

Замісна терапія повинна проводитися в режимі насичення у дитини зі вперше виявленим діагнозом ЗВІН (або якщо вона не отримувала раніше адекватної замісної імунотерапії), а також після всіх серйозних інфекційних епізодів. Лише по досягненні рівнів IgG не нижче 400–600 мг/дл і пригніченні активності інфекційного процесу можна переходити на режим підтримуючої профілактичної імунотерапії.

Залежно від тяжкості бактерійних ускладнень застосовується антибактеріальна терапія. Є дані про ефективність застосування мієлопіда.

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

СГД (синоніми: транзиторна дитяча гіпогаммаглобулінемія, транзиторна гіпогаммаглобулінемія раннього віку) – імунодефіцитний стан, діагноз якого ставлять дітям у віці від 1 до 5 років при зниженні сироваткової концентрації одного або декількох ізотипів імуноглобулінів IgG <500 мг/дл, IgA <20 мг/дл, IgM <40 мг/дл при виключенні інших імунодефіцитних станів.

Специфічний дефект. Низькі рівні Ig.

СГД є доброякісним імунодефіцитним станом і, по суті, це затяжний (продовжений) варіант фізіологічного стану гіпогаммаглобулінемії, властивий дітям у віці 3–6 міс, коли запаси отриманих внутрішньоутробних материнських IgG закінчуються, а власний синтез ще недостатній.

Такий «природний імунодефіцитний стан» зустрічається у 5–8 % грудних дітей і звичайно проходить до 1,5–4 років. Характерна наявність незмінених лімфатичних вузлів і мигдалин. СГД може виявлятися у практично здорових дітей як випадкова знахідка. Проте у дітей із СГД може

виявлятися підвищена частота респіраторних інфекцій, інфекцій ЛОР-органів, шкіри, слизових оболонок, сечостатевої системи органів і кишечника.

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

Лікування. СГД за визначенням закінчується мимовільним одужанням і не вимагає патогенетичної імунокорекції. Лікування зводиться до усунення зрідка виникаючих клінічних проявів захворювання, головним чином інфекцій. Лікування цих інфекцій проводиться за стандартами відповідних нозологій. У деяких випадках показана симптоматична замісна терапія ВВІГ.

Селективний дефіцит імуноглобулінів (дисгаммаглобулінемія)

Специфічний дефект. Зниження рівня Іg.

Клінічні особливості. Захворювання обумовлено зниженням у сироватці крові рівня одного-двох, але не трьох основних класів Іg при нормальному або підвищеному вмісті інших. Частіше за все зустрічається селективний дефіцит ІgА (1:500–700 осіб) і рідко ІgG і ІgМ.

Найважчі клінічні прояви спостерігаються при зниженні рівня ІgG2. Можуть хворіти дорослі.

Вибірковий дефіцит імуноглобуліну А (ВД ІgА) (Шифр МКХ-10 D 80.2)

ВД ІgА (синонім – селективна недостатність імуноглобуліну А) – первинний імунodefіцитний стан, що характеризується виявленням у дітей старше за 1 рік сироваткової концентрації ІgА <0,5 г/л при відсутності ознак інших імунodefіцитів (наприклад, атаксії-телеангіоектазії).

ВД ІgА може виявлятися у практично здорових людей як випадкова знахідка. Проте цей імунodefіцит супроводжується підвищеною частотою респіраторних інфекцій, інфекцій ЛОР-органів, шкіри, слизових оболонок, сечостатевої системи органів і кишечника. Крім підвищеної сприйнятливості до інфекцій, ВД ІgА призводить до алергії (атопічного дерматиту і бронхіальної астми), також спостерігається підвищення частоти аутоімунних захворювань (склеродермії, ревматоїдного артриту, вітиліго та ін.).

При імунологічному дослідженні виявляють: 1) сліди ІgА при нормальному або зниженому рівні ІgG; 2) нормальний або підвищений рівень сироваткового ІgМ; 3) кількість В-лімфоцитів у межах норми; 4) зниження кількості Т-хелперів і підвищення Т-супресорів у деяких хворих. Причина цього імунodefіциту може бути пов'язана з порушенням перемикання синтезу з ІgG на ІgА.

Лікування. ВД IgA належить до некоригованих первинних дефектів імунітету. Лікувальні заходи зводяться до лікування вторинних ускладнень інфекційної, алергічної або аутоімунної природи, а також активації підлягаючих зберіганню ланок імунітету з метою компенсації (перекриття дефекту продукції IgA). Подібна імуностимуляція проводиться за показаннями (головним чином, у зв'язку з клінічними проявами зниженої протиінфекційної опірності).

Препарати, які рекомендуються, і курси імуномодулюючої терапії:

Бронхомунал. Вранці натщесерце по 3,5 мг 1 раз на день (10–30 днів). У подальші 3 міс по 1 капсулі на день протягом 10 днів кожного місяця.

Рибомуніл. Разова доза складає 3 пігулки або гранулят з одного пакету, заздалегідь розчинений у воді. Препарат приймають вранці натще 1 раз на день. У перші 3 тиж лікування щоденні в перші 4 дні кожного тижня, у подальші 2–5 міс у перші 4 дні кожного місяця.

Біостим. Перший курс: по 2 капсули по 1 мг вранці протягом 8 днів, 3 тижні перерва, другий курс: по 1 капсулі по 1 мг вранці протягом 8 днів, 3 тижні перерва, третій курс: по 1 капсулі по 1 мг вранці протягом 8 днів.

Ліконтід:

– дітям від 1 до 3 років:

перший курс: по 1 пігулці по 1 мг вранці протягом 10 днів, 2 тиж перерва;

другий курс: по 1 пігулці по 1 мг вранці протягом 10 днів, 2 тиж перерва;

третій курс: по 1 пігулці по 1 мг вранці протягом 10 днів.

– дітям від 3 до 12 років:

перший курс: по 5 мг вранці протягом 10 днів, 2 тиж перерва;

другий курс: по 5 мг вранці протягом 10 днів, 2 тиж перерва;

третій курс: по 5 мг вранці протягом 10 днів.

– дітям старше 12 років:

перший курс: по 10 мг вранці протягом 10 днів, 2 тиж перерва;

другий курс: по 10 мг вранці протягом 10 днів, 2 тиж перерва;

третій курс: по 10 мг вранці протягом 10 днів.

Нуклейнат натрію по 0,2 г 3 рази на день протягом 21 дня.

**Дефіцит клітинного (Т-ланки) імунітету
Синдром Ді Джорджі (Ді Георге) (гіпо-, аплазія тимуса)
(Шифр МКХ-10 D 82.1)**

СДД – ізольований Т-клітинний імунодефіцит. Характеризується тріадою клінічних проявів: гіпоплазія тимуса і/або парашитоподібних залоз і вродженою вадою серця. Складає 5–10 % загальної кількості первинних імунодефіцитів.

Специфічний дефект. Дисембріогенез: вада розвитку третього-четвертого глоткових кишень, що виникає між шостим і десятим тижнями гестації, що приводить до порушення розвитку тимуса, щитовидної та паращитовидних залоз. Залучення першого і другого зябрових кишень приводить до вади розвитку лицьових структур, а залученість п'ятої кишень виявляється широким спектром вроджених вад серця з частим залученням дуги аорти. Локалізація дефекту в хромосомі: 22q11.

Клінічні особливості. У більшості хворих відмічаються диспластичні риси обличчя. Найбільш характерні диспластичні вухні раковини, гіпертелоризм, широке перенісся, "риб'ячий рот", антимоноголідний розріз очей. У частини дітей спостерігаються і грубіші аномалії, такі як мікрогнатія та незарощення твердого і м'якого піднебіння. Частими проявами є гіпокальціємія різного ступеня тяжкості і відсутність тіні вилочкової залози при рентгенографії грудної клітки. Гіпопаратиреоїдизм виявляється гіпокальціємічними судомами, які виникають із перших днів життя. У всіх хворих відмічається затримка розумового розвитку, вроджені вади серця і магістральних судин також відносяться до найбільш характерних і важких ознак захворювання. Т-клітинний імунodefіцит призводить до рецидивуючих вірусних, паразитарних, бактеріальних інфекцій і мікозів, проте рівень сироваткових імуноглобулінів у таких хворих не порушений. У дітей можуть виникати незвичайні, аж до смертельного виходу, реакції при вакцинації живими, аттенуйованими вакцинами вірусу кору, поліомієліту, при вакцинації БЦЖ.

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

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

Лімфоцитарна дисгенезія (Синдром Незелофа, французький тип) (Шифр МКХ-10 D81.4)

Лімфоцитарна дисгенезія (синдром Незелофа) – кількісна і якісна недостатність Т-системи в результаті атрофії тимуса і лімфатичних вузлів. Порушення дозрівання попередників Т-лімфоцитів, яке веде до їх функціональної неповноцінності; аутомно-рецесивний тип успадкування. Характеризується відсутністю клітинних реакцій імунологічного захисту при

нормальному вмісті імуноглобулінів у плазмі крові. Виявляється в перші тижні та місяці життя. Рудиментарний тимус, мала кількість тимоцитів, відсутні тільця Хасселла.

Клінічні прояви. спостерігається затримка зростання та розвитку дитини, зтяжний септичний процес із гнійно-запальними осередками у внутрішніх органах і шкірі; рецидивуючі пневмонія, діарея, екзема, лімфаденіти, гіперплазія лімфоїдної тканини.

Виражена схильність до інфекційних агентів: бактерій (туберкульоз, лістерії, кишкова паличка, сальмонели), вірусів: (герпес, Ебштейн–Баррота віруси, аденовіруси, ентеровіруси), найпростіших (пневмоцисти, токсоплазми, криптоспоридіуми) і грибів (кандида, криптококи, нокардія).

Імунологічне дослідження. У периферичній крові спостерігається лімфоцитопенія, у край низький рівень Т-лімфоцитів, норма В-лімфоцитів; різко пригнічена реакція бласттрансформації лімфоцитів, слабо виражена реакція гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ). Вміст імуноглобулінів усіх класів у крові у межах норми або підвищений. Знижено утворення специфічних імуноглобулінів.

Діти частіше гинуть у перші місяці життя від сепсису.

Лікування. Трансплантація стовбурових клітин.

Хронічний слизово-шкірний кандидоз

Специфічний дефект. Селективний дефіцит відповіді Т-клітин на Candida-антиген. Гуморальна відповідь не порушена.

Клінічні особливості. Характеризується хронічним ураженням шкіри, нігтів, волосистої частини голови і слизових оболонок, які викликає Candida albicans. У основі захворювання лежить унікальний дефект реагування Т-ланки імунітету: на фоні нормальної кількості Т-лімфоцитів та їх нормальної проліферативної відповіді на фітогемагглютинін відмічається різке зниження здатності Т-лімфоцитів активуватися і продукувати лімфокіни (зокрема, чинник, що інгібує міграцію макрофагів) у присутності антигену Candida albicans. При цьому відповідь на інші антигени може бути не порушеною. Шкірні тести гіперчутливості сповільненого типу на антиген Candida також негативні. Разом із тим, гуморальна відповідь на антиген Candida не руйнує. Характерні автоімунні ендокринні захворювання.

У лікуванні використовують симптоматичну протимикозну терапію. Є вказівки на застосування трансфер-фактора і пересадки тимуса.

Комбіновані Т- і В-імунодефіцити

Частота – 10–25 % загальної кількості первинних імунодефіцитів.

Важкий комбінований імунодефіцит. Х-зчеплений тип

Специфічний дефект. Порушення диференціювання стовбурової клітини у В- і Т-лімфоциті. Дефект гамма-ланцюга рецептора до інтерлей-

кіну-2 на Т-лімфоцитах. Гамма-ланцюг – трансдуктор сигналу при зв'язуванні рецептора з інтерлейкіном-2.

Аутосомно-рецесивний тип. Специфічний дефект. Мутація гена тирозинкінази ZAP-70 – трансдуктора сигналу в Т-лімфоцитах, необхідного для їх проліферації. Характерна відсутність CD8+ клітин у периферичній крові. Локалізація дефекту в хромосомі. Хq 13-21.1.

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

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

Синдром Луї–Бар, атаксія – телеангіоектазія. Аутосомно-рецесивний тип упадкування

Специфічний дефект. Порушення функції Т- і В-лімфоцитів. Знижений рівень Ig A, Ig E і IgG. Гіпоплазія тимуса, селезінки, лімфатичних вузлів, мигдалин. Локалізація дефекту в хромосомі. Пq 22.3 (atm).

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

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

Синдром Віськотта–Олдріча (СВО, імунодефіцит зчеплений із X-хромосомою) (Шифр МКХ-10 D 82.0)

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

Специфічний дефект. Руйнує активація CD4+ і CD8+ клітин. Порушення продукції IgM до капсульованих бактерій (пневмококи). Рівень

IgG в нормі. Рівень IgA і IgE підвищений. Ізогемаглотинини знижені або відсутні. Кількість В-лімфоцитів звичайно в нормі. Локалізація дефекту в хромосомі, Хр11.23-11.3 Х-хромосоми.

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

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

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

Корекція анемії: проведення замісної терапії еритромасою при зниженні гемоглобіну <50 мг %. Інтенсивна кровозамісна терапія показана при масивних кровотечах. Із метою уникнення розвитку можливої реакції "трансплантат проти господаря" у хворих зі значним зниженням Т-клітинного імунітету кров, яку вони отримують шляхом переливання, треба попередньо опромінити в дозі 300 радій.

Для лікування atopічного дерматиту застосовують стероїдні мазі та креми (гідрокортизон, целестодерм, бетновейт, синалар, адвантан, елоком та ін.).

Стан дітей із СВО відрізняється нестабільністю, тому необхідно виробити оптимальний режим стаціонарного і амбулаторного лікування. Слід по можливості ізолювати хворого в окремий бокс у період перебування в стаціонарі через небезпеку контакту з респіраторно-вірусною і нозокоміальною флорою. З тих же причин хворим зі СВО протипоказане перебування в дитячому колективі. Не слід проводити щеплення живими вірусними вакцинами і препаратами, що містять полісахаридний антиген.

Синдром Німегена

Синдром Німегена є формою комбінованого імунодефіциту ендемічною для України. Характерний аутосомно-рецесивний тип наслідування – мутація гену, який розміщений на 8-й хромосомі. Порушення репарації веде до нагромадження ушкоджень ДНК. Діти з синдромом Німегена часто слов'янського походження.

Клінічна картина. Мікроцефалія, яка з віком прогресує. Ушкодження головного мозку: субарахноїдальні кисти, агенезія мозолистого тіла, гідроцефалія; "птахоподібне" обличчя – низьке чоло, вилиці, що виступають, великий ніс, порівняно великі та диспластичні вуха. Затримка фізичного

розвитку, затримка формування вторинних статевих ознак, олігофренія. Порушення пігментації у вигляді плям "кави з молоком". Іноді теленгектазії, пігментні невуси, капілярні чи кавернозні гемангіоми. Передчасна сивина. Аномалії розвитку інших систем. Рецидивуючі інфекції дихальних шляхів, із формуванням бронхоектазів. Причина смерті – злоякісні утворення: лімфоми, гострий лімфобластний лейкоз, лімфогранулематоз.

Імунологічне дослідження. Лімфопенія, переважно за рахунок CD4+ лімфоцитів; інверсії відношення CD4+/CD8+; підвищення вмісту NK-клітин; дефіцит IgA; дефіцит субкласів IgG до гіпогаммаглобулінемії; IgM у нормі чи навіть підвищені.

Лікування. Трансплантація стовбурових клітин.

Імунодефіцит з підвищеним рівнем імуноглобуліну М (зчеплений з Х-хромосомою) (Шифр МКХ-10 D81.0)

Х-зчеплена форма імунної недостатності з аномалією ліганду CD40 і гіперімуноглобулінемією М є комбінованим первинним імунодефіцитом.

Специфічний дефект. Відсутність на Т-хелперах CD40 ліганду. Взаємодія Т- і В-лімфоцитів за рахунок контакту молекул Cd40 ліганд – CD40 є критичною подією, необхідною для перемикання В-клітин із синтезу IgM на синтез імуноглобулінів інших ізотипів і формування клона плазматичних клітин відповідної специфічності. Низькі рівні IgG, А і Е. Локалізація в хромосомі. Хq 26.27. Х-зчеплена форма.

Клінічні особливості. Хворіють хлопчики. Характерні рецидивуючі бактеріальні інфекції, підвищена частота опортуністичних інфекцій, зокрема, обумовлених *Pneumocystis carinii*.

Лікування. Замісна терапія. Антибактеріальні препарати. Введення розчинного CD40 ліганда.

Імунодефіцит із карликовістю

Клінічні особливості. Синдром кишкової мальабсорбції, рецидивуючі інфекційні захворювання.

Синдром Гуда

Синдром Гуда – тяжкий комбінований імунодефіцит із тимомою. Тип успадкування не встановлений. Гістологічно – затримка розвитку тимуса.

Клінічна картина. Рецидивуючі бактеріальні, вірусні та грибкові інфекції; схильність до злоякісних пухлин.

Імунологічне дослідження. Зниження Т-клітин, преВ-клітин, зниження імуноглобулінів, еозінопенія.

Мієлограма. Еритробластопенія, апластична анемія.

Метафізарна хондродисплазія Мак-К'юзика (синдром коротконогих карликів, синдром хрящово-волосистої гіпоплазії)

Для імунодефіциту з синдромом коротконогих карликів характерний аутосомно-рецесивний тип успадкування.

Клінічні особливості. Непропорційна будова тіла з моменту народження, кінцівки короткі і товсті, низькорослість; навколо шиї, кінцівок виражені шкірні складки; зуби малих розмірів, неправильної форми; сплюснення тіл хребців, поперековий лордоз, сплюснення грудної клітки, викривлення нижніх ребер назовні, викривлення нижніх кінцівок; гіпермобільність суглобів, яка супроводжується розширенням амплітуди рухів, дефекти формування волосся.

Синдром кишкової мальабсорбції, целіакія, рецидивуючі інфекційні захворювання.

Імунологічне дослідження. Лімфопенія, Т-лімфоцити з низькою функціональною активністю, В-клітин, імуноглобулінів та НК-клітин – норма.

Лікування. Імунопрепарати та антибіотики.

Інші види імунодефіцитів Дефіцит системи фагоцитів

Частота – 10–12 % загальної кількості первинних імунодефіцитів.

Синдром Чедіака–Стейнбрінка–Хигасі

Специфічний дефект. Втрата нейтрофілами здатності вивільняти лізосомальні ферменти при збереженні здатності до злиття фагосом і лізосом. Порушення хемотаксису.

Клінічні особливості. Характеризується альбінізмом, фоточутливістю шкіри і важкими рецидивуючими піогенними інфекціями, які викликані, перш за все, стрепто- і стафілококами. У таких хворих нейтрофіли містять гігантські лізосоми, які зберігають здатність зливатися з фагосомами, але втрачають здатність вивільняти ферменти, що містяться у них. Як наслідок цього розвивається порушення перетравлювальної здатності мікроорганізмів.

При імунолабораторному обстеженні виявляється порушення хемотаксису і фагоцитозу нейтрофілів на фоні нормальної функції В- і Т-клітин, а також рівня комплекменту. Відмічається дефіцит природних кілерів. Порушення хемотаксису пов'язано з порушенням стабільності мікротрубочок цитоскелету.

Лікування симптоматичне, з використанням відповідних антибіотиків. Прогноз несприятливий. Як правило, смерть настає не пізніше 7 років від рано виникаючих пухлин або важких бактеріальних інфекцій. Тип успадкування – аутосомно-рецесивний.

Синдром гіперімуноглобулінемії Е (синдром Джоба)

Специфічний дефект. Зніжена продукція гама-інтерферону Т-хелперами 1-го типу. Підвищена продукція IgE >1000 МО/мл за наявності в анамнезі дерматиту і повторних глибоких гнійних інфекцій з "холодним" перебігом; вивільняється гістамін, який порушує хемотаксис нейтрофілів.

Клінічні особливості. Характеризується рецидивуючими, так званими холодними абсцесами шкіри і підшкірної клітковини, лімфовузлів, повторними гнійними отитами з холодним перебігом, хронічною екземою. Абсцеси отримали назву холодних через відсутність нормальної запальної реакції. Особливу небезпеку становлять важкі епізоди гострих пневмоній, в т. ч. деструктивних (у 50 %) із результатом у пневмоцеле (у 50 %), абсцеси печінки. Характерними соматичними ознаками є атиповий "атопічний дерматит", диспластичні риси обличчя, спонтанні переломи трубчастих кісток.

При імунолобораторному обстеженні виявляється порушення хемотаксису нейтрофілів при збереженні їх поглинальної і перетравлювальної активності. При цьому рівень сироваткового IgE різко підвищений (>1 000 МО/мл), що може супроводжуватися еозинофілією. За сучасними даними, один із головних дефектів при цій патології полягає в тому, що Т-хелпері 1-го типу не можуть продукувати гама-інтерферон. Це призводить до підвищення функції Т-хелперів 2-го типу і гіперпродукції IgE. Останній викликає вивільнення гістаміну, який блокує розвиток запалення; крім того, гістамін блокує розвиток хемотаксису нейтрофілів, що є ще однією характерною ознакою синдрому Джоба.

Лікування симптоматичне, антибактеріальне. Хворі з Cg-ige вимагають постійної (довічної) антибактеріальної терапії, необхідної навіть у період ремісії інфекційних проявів, у поєднанні з антимікотичними антибіотиками у віковому дозуванні.

Для лікування atopічного дерматиту застосовуються стероїдні мазі та креми (гідрокортизон, целестодерм, бетновейт, адвантан, елоком, синалар та ін.).

Хронічна гранулематозна хвороба (ХГХ) (Шифр МКХ-10 D 89.8)

ХГХ – первинний імунodefіцит фагоцитарної ланки, який характеризується спадковим порушенням бактерицидної функції нейтрофілів. В основі його лежить нездатність останніх виробляти активні форми кисню, необхідні для киснезалежного клінінга фагоцитованих мікроорганізмів.

При хронічній гранулематозній хворобі відбувається порушення функції НАДФ-оксидазної системи фагоцитів, яке приводить до незавершеного фагоцитозу з утворенням гранульом.

Переважаючий тип успадкування – Х-зчеплене (80 % хворих – чоловічої статі), проте існує також аутосомно-рецесивна форма захворювання.

Клінічні прояви. Хвороба зазвичай починається в ранньому дитинстві, але зрідка її прояв затримується до підліткового віку. Спостерігаються гнійні інфекції шкіри, підшкірної жирової клітковини, лімфатичних вузлів, деструктивні пневмонії, остеомієліт, абсцеси печінки. Характерні рецидивуючі інфекції, обумовлені мікроорганізмами, що виробляють каталазу (Staph. aureus, Serratia, Escherichia, Pseudomonas). Спостерігаються різні види грибової інфекції з роду Aspergillus, що викликає пневмонії або дисеміновані інфекції, і Candida, що вражає переважно слизові оболонки і м'які тканини. Клінічна картина включає затримку фізичного розвитку, ВСГ-ит. Спостерігаються також риніт, дерматит, проноси, періанальні абсцеси, стоматит, остеомієліт, абсцеси мозку, порушення прохідності шлунково-кишкового і сечостатевого трактів (утворення гранулем).

Імунологічні дослідження. Тести хемілюмінесценції та НСТ із гранулоцитами. Зміни гемограми, що вказують на хронічні інфекції.

При імунологічному дослідженні в НСТ-тесті виявляються порушення кисень-залежного метаболізму нейтрофілів. Функція В- і Т-клітин, а також рівень комплементу залишаються у межах норми.

Медикаментозна терапія. Хворі з ХГХ вимагають постійної (довічної) антибактеріальної терапії, необхідної навіть у період ремісії інфекційних проявів. Хворим призначають постійно триметоприм-сульфаметоксазол (септрин, бактрим, ориприм) завдяки його властивості проникати через клітинну мембрану і підсилювати бактерицидну активність фагоцитів, або чергування пероральних антибіотиків широкого спектра дії (цефалоспоринів, напівсинтетичних пеніцилінів, оксихінолонів та ін.) у поєднанні з антимікотиками. Протигрибкова терапія: при інфекції грибами роду Aspergillus – Амфотерицин В (фунгізон) 1 мг/кг/доб 6 міс; при інфекції грибами роду Candida – ітраконазол (орунгал) у віковому дозуванні. При виникненні інфекційних ускладнень хворі звичайно потребують парентеральної протимікробної терапії, інтенсивність якої може досягати багатомісячного застосування одночасно 2–3 препаратів (при абсцесах легенів і внутрішніх органів). Нерідким інфекційним ускладненням є грибові ураження легенів, внутрішніх органів, у цьому випадку застосовується парентеральна протигрибкова терапія. Місцеві антисептики (діамантовий зелений, хлоргексидин) – за показаннями.

Дефіцит експресії молекул адгезії

Специфічний дефект. Порушення адгезії і хемотаксису фагоцитів у результаті зниження експресії бета-субодиниці (95 KD) молекул адгезії LFA-1, р150, 95.

Локалізація дефекту в хромосомі. 21q 22.3. Порушення експресії молекул адгезії може бути як генетично обумовленим, так і набутим, зокрема зв'язаним із застосуванням таких препаратів, як саліцилати, етанол,

адреналін, кортикостероїди. Порушення експресії молекул адгезії може також спостерігатися у хворих на цукровий діабет, міотонічну дистрофію, при просторих опіках, у новонароджених.

Клініко-лабораторні дані: 1) рецидивуючі шкірні абсцеси; 2) ураження шлунку і кишок; 3) пневмонія; 4) целюліт; 5) лейкоцитоз ($15-20 \times 10^6$ на 1 л); 6) відсутність гною; 7) широкий спектр причинних мікроорганізмів.

Лікування антибактеріальне, симптоматичне.

Взаємозв'язки між видом імунодефіциту, збудником і клінічними проявами

Досвід лікування хворих із первинними імунодефіцитами дозволив встановити існування певних асоціацій між видом імунодефіциту, збудником і клінічними проявами. Як видно з наведених нижче даних, для дефіциту гуморальної і фагоцитарної ланок систем імунітету характерна наявність позаклітинної бактеріальної інфекції, а для дефіциту клітинної ланки імунітету – внутрішньоклітинна бактеріальна інфекція, а також вірусна, протозойна інфекція і мікоз.

Дефіцит компонентів системи комплементу

Первинний дефіцит компонентів системи комплементу зустрічається рідше, ніж інші первинні імунодефіцити: частота їх складає всього 1 % загальної кількості первинних імунодефіцитів.

Генетичні дефекти описані для більшості компонентів комплементу – C1q, C1r, C1s, C2, C4, C3, C5, C6, C7, C8 і C9. Усі вони успадковуються за аутосомно-рецесивним типом; гетерозиготи можуть бути виявлені при лабораторному обстеженні: у них рівень дефектного білка комплементу знижений наполовину порівняно з нормою. Найбільш часто в людській популяції виявляється дефіцит C2: приблизно одна особа зі 100 є гетерозиготною за дефектом цього білка. У представників японської національності найбільш часто виявляється дефіцит C1q: приблизно один із п'ятдесяти є гетерозиготним.

Найчастішими імунокомплексними захворюваннями є ті, які асоціюються з дефектами раних компонентів комплементу (C1, C2, C4). Природжені дефекти пізніх компонентів комплементу (від C5 до C8) асоціюються з рецидивуючою гонококовою інфекцією. Дефіцит C3 клінічно виявляється рецидивуючою піогенною інфекцією. Таким чином, знайдені клініко-імунологічні асоціації підтверджують важливість системи комплементу: 1) в елімінації і/або солюбілізації (руйнуванні) імунних комплексів; 2) в антибактеріальному захисті; 3) в механізмах опсонізації.

У клінічному плані важливими є також природжені дефекти інгібіторів системи комплементу – C1-інгібітора й C3b-інактиватора (фактор I).

Дефіцит С1-інгібітора клінічно виявляється природженим ангіоневротичним набряком. Успадковується за аутосомно-домінантним типом. Такі хворі схильні до рецидивуючих атак підшкірних набряків, які можуть локалізуватися в будь-якій частині тіла. У табл. 1. наведені клінічні прояви, пов'язані з дефіцитом різних компонентів комплементу.

Таблиця 1– Клінічні прояви, пов'язані з дефіцитом різних компонентів комплементу

Компоненти комплементу	Клінічні прояви
C1q	Висока частота імунокомплексної патології (системний червоний вовчак, гломерунефрит)
C1r	Те ж
C2	»
C4	»
C3	Рецидивуюча піогенна інфекція
C5	Рецидивуюча гонококова (нейсеріальна) інфекція, висока частота системного червоного вовчаку
C6	Рецидивуюча гонококова інфекція
C7	Те ж
C8	Те ж
C9	Протікає асимптоматично
C1-інгібітор	Ангіоневротичний набряк
Чинник I (C3b - інактиватор)	Рецидивуюча піогенна інфекція
Фактор H	Рецидивуюча піогенна інфекція
Пропердін	Рецидивуюча гонококова інфекція

Вроджений ангіоневротичний набряк

Одним із клінічних прикладів первинного дефекту в системі комплементу є вроджений ангіоневротичний набряк, обумовлений недостатністю інгібітора першого компоненту комплементу – С1-інгібітора (С1-ІНГ). Це порівняно рідкісне захворювання, що успадковується за аутосомно-домінантним типом. Уперше клінічно було описане в 1888 р. В. Ослером, який звернув увагу на те, що члени однієї американської сім'ї протягом п'яти поколінь страждали від набряків, що з'являлися епізодично і рано чи пізно приводили до смерті.

Основним клінічним симптомом захворювання є рецидивуючий набряк шкіри і слизових оболонок без ознак запалення.

Найчастіша локалізація набряку: 1) кінцівки; 2) обличчя; 3) слизової оболонки: а) шлунка й кишок; б) глотки (зіву); в) гортані.

Клінічні особливості вродженої форми ангіоневротичного набряку, що відрізняють його від алергічної форми такого набряку: 1) обмеженість за площею; 2) щільна консистенція; 3) біле забарвлення; 4) відносна безболісність при локалізації в шкірі, біль, нудота і діарея при набряку слизової оболонки шлунка і кишок; 5) відсутність сверблячки; 6) рідкісна наявність макуло-папульозного і еритематозного висипу, що не зудить; 7) відсутність асоціації з кропив'яркою.

Набряк слизової оболонки кишок може бути причиною непрохідності, а набряк слизової оболонки верхніх дихальних шляхів може спричинити асфіксію.

До чинників, що провокують розвиток набряку, відносяться: 1) травма: а) маніпуляції із зубами; б) тонзилектомія; в) ендотрахеальні маніпуляції; г) випадкова травма; 2) фізичне перенапруження; 3) менструація; 4) вагітність; 5) емоційний шок; 6) тривога, стрес. У 1/3 випадків причинні чинники розвитку набряку не встановлені. Досить часто хворі вказують на те, що за декілька годин до розвитку набряку в цьому місці вони відчувають коління або відчуття стиснення.

Тривалість ангіоневротичного набряку звичайно становить 24–72 год. Цю ознаку також можна використовувати для диференційної діагностики з алергічним ангіоневротичним набряком, для якого характерне більш швидке зникнення.

Частота нападів набряку в різних хворих варіює. Деякі хворі не мають набряків протягом декількох років, але вслід за цим можуть переносити його неодноразово протягом короткого часу. В інших набряки розвиваються постійно. Цікаво, що в останні два триместри вагітності і під час пологів ангіоневротичний набряк не розвивається. Цьому поки немає точного пояснення.

Патофізіологічні форми захворювання. Вже відмічалось, що в основі ангіоневротичного набряку лежить вроджена недостатність інгібітора активованого першого компоненту комплементу – С1-ІНГ. Існує дві патофізіологічні форми недостатності С1-ІНГ. При першій формі, яка спостерігається в більшості хворих (85–90%), відмічається істинна недостатність кількості С1-ІНГ, проте функція його збережена. Ця патофізіологічна форма захворювання отримала назву істинного вродженого ангіоневротичного набряку.

Інша форма характеризується тим, що у хворих (10–15 %) кількість С1-ІНГ нормальна, а в деяких випадках навіть підвищена, але функція його різко знижена. Така патофізіологічна форма отримала назву варіантного вродженого ангіоневротичного набряку. Обидві форми є вродженими, а хворі по цій ознаці – гетерозиготи.

Який же механізм вродженого ангіоневротичного набряку? Відомо, що критичний рівень плазмового С1-ІНГ, при якому зберігається його

нормальна інгібуюча активність, дорівнює приблизно 30 % вмісту в здорової людини. Відомо також, що функціонально С1-ІНГ бере участь у процесах згортання крові та фібринолізу, в утворенні кінінів і в контролі активації системи комплементу. Таке широке споживання С1-ІНГ час від часу створює умови, коли його концентрація падає нижче за критичний рівень, внаслідок чого розвиваються клінічні ознаки ангіоневротичного набряку. Наприклад, при травмі, яка є частою причиною набряку, активується фактор Хагемана. Цей фактор у свою чергу активує плазмін, який є активатором першого компоненту комплементу – С1. За відсутності у периферичній крові достатньої кількості нормально функціонуючого С1-ІНГ розпочинається активація системи комплементу, перш за все, С4 і С2, із подальшим розвитком набряку. У теперішній час вважається, що конкретним причинним фактором розвитку набряку є брадикінін – один із представників кінінів, утворення яких індукується після активації другого компоненту комплементу – С2.

Слід враховувати, що окрім вродженого ангіоневротичного набряку, існує набутий ангіоневротичний набряк, який характеризується пізнім початком і зниженою кількістю С1-ІНГ при збереженні його функції. Зниження кількості С1-ІНГ обумовлено або різними захворюваннями, або розвитком аутоантитіл проти С1-ІНГ (табл. 2).

Таблиця 2 – Диференційна діагностика ангіоневротичного набряку за лабораторними показниками

Компоненти комплементу	Рівень компонентів комплементу при різних формах ангіоневротичного набряку		
	Істинна	Варіантна	Набута
С1-ІНГ	≤30 % норми; активність нормальна	Нормальний або вище за норму; активність порушена.	≤30 % норми; активність нормальна
С4-С2	Знижений	Знижений	Знижений
С3	Нормальний	Нормальний	Нормальний
С1	Нормальний	Нормальний	Знижений

Велику допомогу у встановленні діагнозу надає правильно зібраний сімейний анамнез, що дозволяє виявити наявність спадкового характеру ангіоневротичного набряку. Проте слід пам'ятати про можливість випадків із негативним сімейним анамнезом. Найчастіше ознаки набряку з'являються у віці 7–13 років. Описаний хворий, у якого перші ознаки вродженого ангіоневротичного набряку були зафіксовані у 50 років (F. Graziano, R. Lemanske, 1989). Окрім описаних нами вродженого ангіоневротичного набряку з його двома патофізіологічними формами (істинний і варіантний) і набутого існує також алергічний ангіоневротичний набряк, про який йтиметься нижче. Диференційно-діагностичні ознаки, що дозволяють від-

різнити вроджений і алергічний ангіоневротичний набряк, наведені у табл. 3.

Таблиця 3 – Диференційно-діагностичні ознаки спадкового й алергічного ангіоневротичного набряку

Ознаки	Ангіоневротичний набряк	
	Спадковий	Алергічний
Початок захворювання	Звичайно у дитинстві	Частіше у дорослих
Спадковість	За аутосомно-домінантним типом. Члени сім'ї страждають на набряк гортані. Є випадки летального закінчення хвороби	У 30–40 % за висхідною або низхідною лінією виявляється алергія
Провокуючі чинники	Травма, поранення, операція й інші види стресу	Алергени (побутові, харчові та ін.)
Швидкість розвитку набряку, його тривалість	Протягом декількох годин, триває 24–72 год	Виникає в час від декількох хвилин до 1 год, триває до 24 год і більше
Кропив'янка	Відсутня	Часто є
Локалізація	Найчастіше верхні дихальні шляхи, харчовий тракт	Різна. В 25% випадків – набряк гортані
Зовнішній вигляд набряку	Блідий, дуже щільний, обмежений за площею, що не зудить	Блідий або блідо-рожевий, іноді синюшний, зудить. Величина і консистенція варіюють
Перебіг захворювання	Ремісії тривалістю більше року; часті безперервні атаки	Загострення захворювання залежить від контакту з алергеном
Антигістамінні препарати	Неефективні	Ефективні
Прогноз	Несприятливий	Сприятливий
Рівень С1-ІНГ	Знижений, нормальний, підвищений	Нормальний
Рівень інактиваторів С4, С2	Знижений	Нормальний

Лікування і профілактика вродженого ангіоневротичного набряку

І. Лікування при гострій атаці:

1. Переливання свіжозамороженої плазми.
2. Рекомбінантний С1-ІНГ.
3. Стероїди.
4. Ендотрахеальна інкубація.
5. Трахеостомія.

II. Ситуаційна профілактика – у хворих із нечастими нападами ангіоневротичного набряку, які не загрожують життю (як правило перед різного роду хірургічними втручаннями):

1. Свіжозаморожена плазма.
2. *ε*-амінокапронова кислота.
3. Транексамінова кислота (небезпека тромботичних ускладнень).
4. Оксиметалон – 2,5–5,0 мг на день, 7 днів.
5. Даназол – 200 мг 3 рази на день, 7 днів.

III. Перманентна профілактика – у хворих із частими нападами ангіоневротичного набряку, що загрожують життю:

1. Даназол.
2. Оксиметалон.

Оскільки даназол і оксиметалон відносяться до андрогенів, то при їх тривалому застосуванні слід контролювати розвиток побічних ефектів: у жінок – маскулінізація; у чоловіків – пригнічення продукції ендogenous тестостерону.

Тестові завдання для заключного контролю знань

1. Агамаглобулінемія Брутона характерна тільки для:
A. Жінок. B. Чоловіків. C. Дітей раннього віку.
2. Якими клінічними ознаками частіше за все проявляється транзиторна гіпогаммаглобулінемія дитячого віку?
*A. Повторюваними інфекціями дихальних шляхів.
B. Важким проходженням дитячих інфекційних захворювань.
C. Автоімунними захворюваннями і станами.*
3. У людей з синдромом Віскотта-Олдріча спостерігається:
*A. Порушення функцій фагоцитуючих клітин.
B. Недостатність системи комплементу.
C. Недостатність В-лімфоцитів.
D. Недостатність Т-лімфоцитів.
E. Недостатність стовбурових клітин.*
4. Для якого зі вказаних нижче синдромів характерна атаксія – телеангіоектазія?
A. Віскотта-Олдріча. B. Ді Джорджі. C. Луї-Бара.
5. Зниження продукції імуноглобулінів якого класу звичайно відмічається при синдромі Віскотта-Олдріча?
A. – A. B. – M. C. – G. D. – E. E. – D.

Вірні відповіді: 1–B; 2–A; 3 –D; 4 –C; 5 –B.

Технологічна карта проведення практичного заняття

№ п/п	Етапи	Час, хв	Засоби	Обладнання	Місце проведення
1	Підготовчий	5	Пед. журнал		Навчальна кімната
2	Перевірка і корекція початкового рівня знань-умінь: – тестовий контроль, – усне опитування	15 45	Завдання-тести	Персональний комп'ютер	Навчальна кімната
3	Самостійна курація хворих	45	Хворі	Дані лабораторного та інструментального дослідження	Палати
4	Аналіз проведеної курації	45	Хворі, набір імунограм		Палати
5	Робота в імунологічній лабораторії	45	Набір імунограм		Лабораторія
6	Тестовий контроль кінцевого рівня знань	15	Тести		Навчальна кімната
5	Підведення підсумків заняття	15			Навчальна кімната
	Всього	5 навч. год			

Література

1. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія / М.А. Андрейчин, В.В. Чоп'як, І.Я. Господарський. – Тернопіль : "Укрмед-книга", 2005. – 372 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – К. : "Полиграф плюс", 2010. – 552 с.
3. Клінічна імунологія та алергологія / за ред. О.М. Біловола, П.Г. Кравчуна, В.Д. Бабаджана, Л.В. Кузнецової. – Х. : "Гриф", 2011. – 550 с.
4. Клінічна та лабораторна імунологія : нац. підручник / за ред. Л.В. Кузнецової, В.М. Фролова, В.Д. Бабаджана – К. : "Поліграф плюс", 2012. – 922 с.
5. Хаитов Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы : рук-во для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
6. Шушкевич Н.И. Учебное пособие по иммунологии /Н.И. Шушкевич, И.М. Морозова, С.В. Соболева. – Владимир : изд-во Владим. гос. ун-та, 2006. – 100 с.

Навчальне видання

Модуль 1.
Клінічна імунологія та алергологія
Тема 5.
ПРИРОДЖЕНІ ІМУНОДЕФІЦІТНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ

Методичні вказівки для студентів V курсу

Упорядники Кравчун Павло Григорович
 Бабаджан Володимир Данилович
 Борзова Олена Юріївна
 Ринчак Петро Іванович

Відповідальний за випуск: Кравчун П.Г

Комп'ютерна верстка
и редагування Сілаєва Л.О.
Коректор Рубцова Є.В.

План 2013. поз. 44. Ризографія
Умов. друк. арк. 2,0. Тираж 150 прим. Зам. №13-3076.

ХНМУ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022
Редакційно-видавничій відділ
izdatknmu@mail.ru, izdat@knmu.kharkov.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкту видавничої справи у Державний реєстр видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

Модуль 1.
Клінічна імунологія та алергологія
Тема 5.
ПРИРОДЖЕНІ ІМУНОДЕФІЦИТНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ

Методичні вказівки