

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
до практичних занять для студентів

<i>Навчальна дисципліна</i>	Пропедевтика педіатрії в тому числі сестринська практика, базові медичні навички в педіатричному відділенні
<i>Напрямок підготовки</i>	22 "Охорона здоров'я", II (магістерський) освітньо-кваліфікаційний рівень
<i>Спеціальність</i>	222 «Медицина»
<i>Кафедра</i>	Педіатрії № 2
<i>Змістовий модуль 2</i>	Анатомо-фізіологічні особливості органів і систем у дітей, методика клінічного обстеження. Семіотика синдромів ураження кожної із систем та найбільш поширених захворювань.
<i>Тема:</i>	Анатомо-фізіологічні особливості, загальна семіотика захворювань імунної системи у дітей.
<i>Курс</i>	3

Затверджено на засіданні кафедри педіатрії № 2 від «29» серпня 2025 р., протокол №1

Розглянуто та затверджено: ЦМК з педіатричних дисциплін від «29» серпня 2025 р., протокол №1

1. **Мета:** формування фахових компетенцій для досягнення програмних результатів навчання з анатомо-фізіологічних особливостей, методики фізикального обстеження та семіотики захворювань імунної системи у дітей, а саме:

набуття студентом знань щодо:

- анатомо-фізіологічних особливостей імунної системи у дітей;
- загальну семіотику захворювань імунної системи у дітей;
- основних симптомів та синдромів ураження імунної системи у дітей, методах клінічного дослідження у дітей;
- інструментальних та лабораторних методів обстеження для оцінки стану імунної системи дитини.

набуття студентом умінь щодо:

- оцінки результатів інструментальних та лабораторних методів обстеження для оцінки стану травної системи дитини;
- аналізу основних симптомів і синдромів ураження травної системи дитини.

2. Компетенції:

- складання алгоритму діагностики у дітей з патологією імунної системи;
- інтерпретація результатів інструментальних та лабораторних методів обстеження дітей з патологією імунної системи.

Назва етапу	Опис етапу	Рівні засвоєння*	Час (хв)
Підготовчий етап	Організаційні заходи Постановка навчальних цілей, мотивація студентів	*	10
Основний етап	Тестовий контроль за темою заняття, перевірка і оголошення результатів.	**	20
	- теоретичне опитування;	*, **, ***	55
	- демонстрація практичних навичок, роз'яснення найважливіших моментів щодо семіотики захворювань імунної системи у дітей; - робота студентів з набуття навичок клінічного обстеження дітей з патологією імунної системи; - набуття студентами умінь оцінки змін стану імунної системи при різних захворюваннях у дітей. Вирішення задач за темою заняття.	****	20
Підсумковий	Аналіз та оцінка результатів роботи студентів.	*	10

	Оголошення теми наступного заняття, орієнтовна карта для самостійної роботи з літературою.		
	Разом	2,5 академічних години	115

Обладнання – підручник, комп'ютер, манекен, фонендоскоп, шпатель.

3. План та організаційна структура заняття

* Ознайомлювальний, **відтворювальний, *** реконструктивний, **** творчий рівні засвоєння.

4. Зміст учбового матеріалу

Особливості імунної системи у дітей.

Становлення імунної компетенції починається на ранніх етапах ембріонального розвитку і генетично детерміновано.

Імунний статус новонародженого залежить в першу чергу від імуногенетичних особливостей матері та батька, а також від особливостей перебігу вагітності пологів і тільки потім від умов навколишнього середовища.

В розвитку імунної системи плоду можна виділити такі особливості:

На відміну від формування других органів та систем організму, розвиток імунокомпетентних клітин і органів імунної системи відбувається із різних закладок, незалежно друг від друга і спочатку вони функціонально не пов'язані.

Так, не диференційовані стовбурні клітини, які дають початок імунокомпетентним клітинам з'являються спочатку в жовтковому мішку на 3-му тижні внутрішньоутробного розвитку, потім в ембріональній печінці на 6-му тижні, а з 3-х місяч. віку гестації в селезінці. Завершується кроутворення в селезінці десь на 5-му місяці.

2.Центральні органи імунної системи формуються дещо пізніше. Так кістковий мозок закладається в кінці 3-го місяця але тільки з 5-го місяця починається кістковомозгове кроутворення.

3. Вилочкова залоза закладається на 6-му тижні, але тільки Гассалья (місце де відбувається диференціація тимоцитів) формуються тільки на 12-му тижні. Органопоез загрудинної залози в період внутрішньоутробного розвитку закінчується в 20 тижнів. У подальшому відзначаються лише її кількісні зміни.

4. Перші периферичні лімфатичні залози формуються з третього місяця гестації, але заселення їх лимфоїдними клітинами починається з 4-го місяця.

5. Лімфатичні залози шлунково-кишкового тракту формуються тільки після 21-тижня гестації.

6. Першим елементом імунної систем який уже з'являється на 4_{му} тижні гестації, є макрофаг.

7. Перші лімфоцити які приймають функцію натуральних кілерів виявляються в печінці на 6 тижні гестації.

8. Лімфоїдні клітини, що мають функцію Т-Л, виявляються у людських ембріонів на 11-му тижні.

9. На 3-му місяці (12 тижнів) внутрішньоутробного життя Т- залежна популяція лімфоцитів уже здатна до бластної трансформації під дією неспецифічного мутагену, а також до адгезії

10.У вилочковій залозі тимоцити з'являються на 14 тижні і то тільки в кортикальному прошарку.

11.З 20-го тижня починається диференціровка Т- лімфоцитів на кілери, хелпери, супресори.

12.На 6-му тижні на імунокомпетентних клітинах з'являються антигени гістосумісності (HLA).

13. Дозрівання В-лімфоцитів із клітин попередників у плоду починається в печінці. Вже на 8-му тижні в печінці виявляють В- лімфоцити які несуть на своїй поверхні імуноглобулінові

детермінанти. При цьому ,спочатку (на 9-10 тижні) визначаються клітини з IgM- рецепторами, потім лімфоцити з IgG-рецепторами і тільки на 11-12 тижні з IgA- рецепторами.

14. На 14 тижні ембріогенезу на В- лімфоцитах з'являються рецептори до компонентів комплементу.

15. На 20 тижні внутрішньоутробного розвитку у ВЛ з'являється здібність перетворюватися у плазматичні клітини ,які здатні синтезувати IgM і IgG в селезінці.

16. Синтез IgA починається тільки з 30 тижня.

Таким чином, на 20-му тижні ембріогенезу, тобто до кінця першої половини вагітності , закінчується формування органів імунної системи.

Відмічені особливості онтогенезу імунної системи має важливе клінічне значення в плані розуміння сутності виникнення вроджених імунодефіцитних станів.

Онтогенез імунної системи

Органи імунної системи та імунокомпетентні клітини	Термін гестації
Первинна стовбурна клітина спочатку починає функціонувати	А) Жовтковий мішок на 3-му тижні Б) Печінка -3-6 тижд. В) Селезінка на 3 місяці
Кістковий мозок	Закладається в кінці 3-го місяця але тільки з 5-го місяця починається кістковомозгове кроовутворення.
Тімус	Закладається на 6 тижні Починає функціонувати на 12 тижні.
Лімфоузли: а) периферичні б) ШКТ(близькеуи)	3 – місяців 5 - місяців
Макрофаги	4- тиждень
НК	6- тиждень
Тл	11 тиж.
Диференціювання ТЛ на кілери , хелпери, супресори починається	з 20-го тижня
Синтез Ig	12 тиж.
HLA –система	6 – тиж.
Система комплемента	20 -тиж.

Особливості функціонування імунної системи у плода.

Функціонування імунної системи у плода має ряд особливостей.

1. Ранній захисний механізм плоду - фагоцитоз активно наростає з 20 тижня, але нейтрофіли плоду мають низьку хемотаксичну здатність, а також володіють обмеженою здатністю до адгезії. Внутрішньоутробна інфекція швидко виснажує пул нейтрофілів.

2. До 20 тижня кров плоду містить всі компоненти системи комплементу ,але концентрація їх не велика. Так концентрація C₃ і C₄ в крові плоду в момент народження становить 50% від концентрації дорослої людини, а МАК ,C₈ , C₉ всього 10% . І тільки в 3-х місячному післянатальному віці концентрація основних компонентів системи комплементу досягає концентрації дорослих.

3. Кількість і активність ТЛ недостатня, цитотоксична функція Т-кілерів значно нижча чим у дітей старшого віку, але проліферативна активність не відрізняється від дорослої людини.

Клінічне значення. Вищезазначених особливостей заключається в тому, що недостатня концентрація і активність системи комплементу, НК, Т- ланцюга імунної системи і слаба хемотоксична здатність нейтрофілів обумовлює високу чутливість плоду до вірусних (краснуха, герпес, вітряна віспа, вірусний гепатит В), мікробних і протозойних інфекцій (токсоплазмоз ,лістеріоз), які розвиваються внутрішньоклітинно.

4. Синтез імуноглобulinів у плода знижений. Так в момент народження концентрація IgM складає всього 0,1г/л, а IgA 0,03-0,05 г/л тоді як у дорослих відповідно 0,5-1,8г/л і 0,5-2,5 г/л. Таким чином, вміст IgM складає приблизно 8-10% ,а IgA тільки 0,4% рівня дорослих.

Клінічне значення. По скільки І.Г. М і IgA не проникають через плаценту, то їх концентрація в крові віддзеркалює власну спроможність плоду синтезувати ці І.Г. Якщо концентрація IgM в пуповинній крові новонародженого визначається більше 0,2г/л , а IgA більше 0,05г/л то це є маркером(свідченням) перенесеної внутрішньо - утробної інфекції.

5.Синтез власних IgG в невеликій кількості починається з 15-20 -го тижня. В той же час концентрація IgG у новонародженого на 10% перевищує рівень в сироватці крові матері не зважаючи на недостатній його синтез плодом. Це вказує на те, що IgG проникає через плаценту. Трансплацентарне проникнення материнського IgG до плоду на протязі вагітності відбувається не рівномірно. Найбільш активний транспорт материнських IgG відбувається на останньому тижні вагітності. Низька концентрація IgG в пуповинній крові новонародженого може свідчити про недоношеність його.

Клінічне значення. Трансплацентарна передача IgG від матері до плоду забезпечує миттєвий пасивний захист плоду від зараження мікроорганізмами.

В наслідок чого на протязі 1-го півріччя життя діти не хворіють вітряною віспою, кірєю і деякими др. вірусними інфекціями.

6. В період внутрішньоутробного розвитку у всіх тканинах плоду, плаценті, амніотичній рідині альфа-інтерферон визначається в великій кількості. Ембріон весь просочений альфа-інтерфероном. Цей ендогенний інтерферон на ранніх етапах онтогенезу передусім направлений на регулювання розвитку імунної системи, а не на її стимуляцію. Достатня кількість інтерферону починає вироблятися тільки після першого року життя.

В антибактеріальному захисті плоду велике значення надається амніотичній рідині. В ній знаходиться велика концентрація лізоциму, трансферину та IgG

Особливості функціонування імунної системи у новонароджених.

Функціонування імунної системи у новонароджених багато в чому нагадує функціонування імунної системи у плоду але в той же час має деякі відмінності.

1.Після народження дитини ,лімфоїдна тканина отримує потужний поштовх до розвитку, бо на організм діє потік антигенної стимуляції, через шкіру, дихальні шляхи і особливо шлунково-кишковий тракт які активно заселяються мікроорганізмами уже з перших хвилин життя. І як наслідок такої стимуляції відбувається швидкий розвиток лімфоїдного апарату організму, що проявляється активним заселенням периферичних лімфатичних вузлів (особливо брижкових) лімфоцитами, збільшенням їх маси, інтенсивним розвитком центрів розмноження, зростанням кількості плазматичних клітин, які продукують антитіла. В наслідок цього уже на першому тижні життя в крові новонародженого різко збільшується абсолютне число лімфоцитів (перший перехрест в формулі білої крові). Фізіологічний лімфоцитоз зберігається до 4- 6 років (другий перехрест у формулі білої крові)

2.У новонароджених, так само як і плоду, знижений пул нейтрофілів.

3.Міграційна та фагоцитарна активність мікрофагів знижена.

4.Понижена здатність до утворення головного колоній стимулюючого фактору, та антиоксидного імунітету (фактори що нейтралізують токсини).

Клінічне значення

- ☐ Значно виражений інтоксикаційний синдром особливо до ендотоксинів.
- ☐ Знижена опірність до гнійничкових збудників.

5.Моноцити мають пониженою здатність до синтезу ІЛ-1(викликає синтез СРБ гепатоцитами), ІЛ-6 (підсилює синтез Ig) та фактор некрозу пухлин (медіатор запалення). Це призводить до порушення запальної реакції чим і пояснюється знижена фебрильна реакція у новонароджених.

6. Понижена перетравлююча здібність макрофагів особливо до гемофільної палички ,клебсієли – чим і пояснюється велика частота захворювань викликаних цими збудниками(сепсис, менінгіти)

Особливість клітинного імунітету у новонародженого

1. Проліферативна відповідь (спроможність виробляти цитотоксичні Т-Л) на такі збудники як стрептококи пневмококами знижена. В наслідок цього новонарод. дуже чутливі до захворювань викликаних цими збудниками.

2. ТЛ - пам'яті у новонароджених всього 5%, тоді як у дорослого —40 —50%. Ці клітини забезпечують швидку відповідь на повторний контакт з антигеном, в наслідок чого новонароджені не здатні створити напружений імунітет після перенесеної вірусної інфекції, а також на щеплення. І тільки повторна ревакцинація у дітей до року викликає стійкий імунітет.

3. Т- Л ще недостатньо продукують ІЛ-4 і ІЛ-5, гама інтерферон, слабо експресується антиген CD 40L, який обумовлює взаємодію Т- і В-систем в імунній відповіді. В наслідок цього новонароджені продукують в основному низькоафінні антитіла у вигляді Ig M. Це обумовлює низьку відповідь В-Л на продукцію антитіл на віруси, грам(-) мікрофлору, та проти протозойних збудників, а також схильність до ранньої генералізації вірусного та бактеріального інфекційного процесу(сепсису, менінгіту та інші).

Особливості функціонування гуморального імунітету

1. В-Л мають низьку чутливість до лімфокінів які продукують Т- лімфоцити, внаслідок чого відбувається слабка взаємодія між Т- та В – системою імунітету, а це в свою чергу спричиняє низьку продукцію Т- залежних (тобто проти внутріклітинних збудників) специфічних антитіл.

2. В-Л також мають недостатню спроможність синтезувати плазматичні клітини, чим і пояснюється низька продукція всіх власних І Г, особливо секреторного IgA. Так в момент народження, концентрація Ig M складає всього 0,1г/л, а IgA 0,03-0,05 г/л тоді як у дорослих відповідно 0,5-1,8г/л і 0,5-2,5 г/л. Таким чином, вміст IgM складає приблизно 8-10% ,а IgA тільки 0,4% рівня дорослих.

Клінічне значення

Як відомо Ig M синтезується на ранніх стадіях імунної відповіді - він утворює першу лінію оборони при бактеріємії. А так ,як Ig M діє в основному на гр(-) мікрофлору, а секреторний IgA здійснює захист слизових оболонок від проникнення антигенного матеріалу (в тому числі і мікроорганізмів) в організм, то їх недостатність обумовлює високу чутливість новонароджених до гра(-) збудників і слабу захищеність слизових оболонок. Внаслідок цього у цієї категорії дітей легко виникає сепсис викликаний гр(-) збудниками і особливо часто сепсис який викликаний сальмонелою та клебсіелою.

3. IgM у новонароджених уже ефективно аглютинуює антигени і запускає реакцію зв'язування комплементу по класичному шляху.

4. В той же час новонароджені мають достатню кількість IgG в наслідок трансплацентарної передачі материнського І Г.

Клінічне значення. В наслідок трансплацентарної передачі IgG, дитині від матері передаються специфічні антитіла, а це дає змогу дітям перших 2-х-3-х місяців практично не хворіти такими захворюваннями, як кір, вітряна віспа, вірусним гепатитом А, полімієлітом, скарлатиною. В той же час трасплацентарна передача IgG не забезпечує захист плоду і новонароджених від інфекцій викликаних стафілококом, кишковою паличкою.

5. Антитіла класу IgG у новонародженій уже спроможні активувати систему комплементу по класичному шляху. Однак здатність новонароджених реагувати на полісахаридні антигени обмежена в наслідок низького рівня субкласу IgG-2, що зумовлює високу чутливість новонарод до менінгококів ,пневмококів.

6. Значно зменшена кількість природних кіллерів, що послабляє противірусний та протипухлинний захист.

7. У новонароджених відношення Тх/Тс=3,5:1, а у дорослих 2,5:1.

Тобто по даним аналізів у новонароджених повинна бути більше хелперна активність ніж супресорна. В дійсності ж цьому періоду притаманна супресорна спрямованість імунітету. Це противоріччя можна пояснити тим ,що у новонарод. супресорна функція здійснюється, крім CD₈, ще й незрілими Т-Л (CD-1, CD-10), NK, а також тим, що серед Т- х переважають так звані наївні Т-₀ (незрілі) клітини. Біологічна доцільність загальної супресорної спрямованості імунологічних реакцій у новонарод. обумовлена попередженням важких аутоімунних реакцій при контакті новонарод. з великою кількістю антигенів при народженні.

8. Бар'єри шкіри та слизових оболонок недосконалі, що в сукупності з недосконалим фагоцитозом призводить до підвищеної вразливості шкіри гнійничковими захворюваннями, а це потребує особливо ретельного догляду за шкірою та слизовими оболонками.

8. Із факторів вродженого імунітету найбільш ефективний лізоцим.

9. Реакції активації комплементу послаблені і становлять всього 50% від активності дорослих.

10. Зберігається дефіцит С-5 компонента, а це призводить до зниження як компліментарного не імунного (активація по альтернативному шляху), так і імунного (по класичному) лізису бактерій, та вірусів. Цим же пояснюється і знижена елімінація ЦИК з організму. Все це разом зі зниженим рівнем антитіл до мікробів призводить до слабкої здатності новонародженого ефективно здійснювати аглютинацію деяких мікроорганізмів, спричиняє схильність до надлишкового накопичення продуктів запалення і блокади РЭС.

Таким чином в здорових доношених новонароджених дітей є особливий, відмінний від дорослих, біологічно доцільний стан клітинних і гуморальних факторів імунологічного реагування.

В той же час, після народження імунна система ще функціонально не дозріла і по цьому дозрівання, удосконалення і диференціація її продовжується на протязі всього дитинства. Цим висловом ми підкреслюємо, що стан і сила імунної відповіді в подальшому залежить не тільки від перебігу пре- і антенатальних періодів, а в значній мірі і від перинатального.

Після закінчення періоду новонародженості продовжується дозрівання і центральних органів імунної систем.

Так швидко відбувається збільшення маси загрудинної залози. Якщо при народженні її маса становить 10-15 г, то до початку статевого дозрівання - 30-40г, після чого вона починає зменшуватися. Цей процес називається віковою інволюцією, проте активність у паренхіматозних острівцях зберігається до глибокої старості.

Окрім необоротної вікової інволюції, загрудинній залозі властива унікальна здатність швидко зменшуватись в об'ємі та масі під дією різноманітних впливів зовнішнього середовища таких, як тяжкі інфекційні захворювання, дія глюкокортикоїдів, статевих гормонів, цитостатиків, голодування, опромінення та інші сильні стресові стани.

Це явище дістало назву "акцидентальна трансформація". Відмінністю акцидентальної трансформації від вікової інволюції, зі структурної точки зору, є зменшення часток залози і відповідно її маси за рахунок зменшення кількості лімфоцитів у кірковому прошарку залози та подальшого колапсу органа і як наслідок цього зниження її функції. Завдяки високій регенеративній здатності залози, цей процес оборотний. Після припинення дії несприятливих чинників відбувається відновлення як об'єму залози, так і її функції. Вікова, так же як і акцидентальна інволюція тімуса може бути чинником вторинної імунної недостатності.

Акцидентальну трансформацію потрібно диференціювати від вродженої дисплазії органа.

У дітей зустрічається і зворотна ситуація - збільшення загрудинної залози, так звана тіомегалія. Збільшення розмірів залози відбувається не за рахунок збільшення кількості епітеліальних клітин які синтезують гормони і лімфоцитів, а за рахунок розростання жирової та сполучної тканини. Тобто при цій ситуації не зважаючи на збільшені розміри залози екскреція тімічних гормонів зменшена.

Тіомегалію, при відповідній клініці, потрібно диференціювати з пухлинами загрудинної залози. Як скринінг тест проводять преднізолонові проби. На протязі 7-ми днів дитині дають преднізолон із розрахунку 1мг. на кг маси тіла. Потім порівнюють розміри залози до призначення преднізолону і після. При тіомегалії розміри зменшуються, а при пухлинних процесах ні.

Епітеліальні клітини тімуса продукують ряд гормонів таких як:

Тімозін- який збільшує лімфоцитопоез, стимулює продукцію антитіл, протипухлинний імунітет, функцію Тх

Тімопоетін- Імуномодулятор

Тімічний гуморальний фактор(ТГФ)- стимулює Т-систему зокрема: реакцію трансплантат проти хазяїна, реакцію бластної трансформації лімфоцитів на конкавалін, міграцію Т-клітин, посилює функцію Т кл і Тх.

Тімулін або сиворотковий тімічний фактор(СТФ)- приймає участь в диференціюванні, як претімічних, так і післятімічних лімфоцитів. Тімус так же здійснює цензорний нагляд (при допомозі фагоцитів, які розташовані на границі коркового та мозкового прошарку) за Т-лімфоцитами які не отримали рецептори ГКГС класу 1 або 2, тим самим попереджує розвиток аутоімунних захворювань.

Критичні періоди розвитку імунобіологічної реактивності у дітей.

1- період-період новонародженості ми тільки що обговорили.

2-гий період -3-6 місяців життя.

1. Зберігається супресорна спрямованість імунних реакцій.
2. Послабляється пасивний імунітет за рахунок катаболізму материнського IgG.
3. Первинна імунолог. відповідь ще здійснюється за рахунок IgM який не залишає імунологічної пам'яті. Внаслідок чого кашлюк, вітряна віспа та інші захв. мають атипічний перебіг. Можуть хворіти два рази
4. Ще недостатня кількість IgA- внаслідок чого діти часто хворіють RS –вірусами пневмоніями повторними ГРВІ.
5. При захворюванні дітей кишковими інфекціями (сальмонельоз колієнтерит, дизентерія) антитіла до цих збудників у дітей перших 6- ти місяців життя визначаються дуже рідко, а у віці від 6 до 12 місяців тільки у 1/3 хворих. Вірус гепатиту В рідко спричиняє жовтяницю, але може бути причиною розвитку акродерматиту.
- 6 . Проявляються первинні та вторинні ІДС.

Все це обумовлено особливостями становлення імунної системи у дітей раннього віку і в літературі такий клініко- імунологічний синдром називається як "фізіологічна транзиторна гіпогамаглобулінемія" Наслідки якої в значній мірі залежать від методу вигодовування.

Третій період –2 гий рік життя.

1. Супресорна спрямованість імунітету змінюється на хелперну, що призводить до появи мінорних аномалій імунітету у вигляді імунокомплексних хвороб – васкуліти, ГУС та інші. Ця особливість імунітету пояснює той факт ,що діти до 2-х років дуже рідко хворіють аутоімунними захворюваннями.

2. На другому році життя В- лімфоцити стають більш чутливими до лімфокинів особливо до ІЛ-2, внаслідок чого в крові збільшується вміст IgG і IgA і складає відповідно 80% і 40% від концентрації дорослих. Тобто посилюється гуморальний імунітет. Збільшення концентрації IgA , як уже було сказано раніше, зменшує проникливість алергенів через слизові оболонки в наслідок чого транзиторні алергічні діатези можуть зникнути.

3. Зберігається первинний імунний відгук на більшість антигенів, проте вже починається диференціювання В - лімфоцитів ,які виробляють IgG₁ та IgG₃, хоча синтез IgG₂ та IgG₄ обмежений. Що з цього виходить? Недостатність двох останніх субкласів призводить до того ,що полісахаридні антигени пневмокока не індукують імунітет, а у 30% хворих не виробляється імунітет на паличку інфлюєнції в наслідок чого діти часто хворіють пневмоніями викликаних цими збудниками. Інфекційний мононуклеоз визначається безсимптомним перебігом.

Лімфоїдні органи дитини раннього віку відповідають на інфекцію значною гіперплазією, яка довго зберігається після перенесеної інфекції.(збільшуються лімфатичні вузли ,мигдалики).

4. Ще не розвинена система місцевого імунітету, що зумовлює чутливість до вірусних інфекцій та бронхолегеневих захворювань ,а в той же час, в цей період значно розширюється контакт дітей в навколишньому середовищі.

Четвертий період - 4-6 рік життя

В цей період здійснюється другий перехрест кількості нейтрофільних гранулоцитів і лімфоцитів у крові

Співвідношення Тх до Тс досягає рівня дорослих (утворюються умови для розвитку аутоімунних захворювань)

Середній рівень IgM та IgG досягає дорослих, але рівень IgA в сироватці крові ще низький ,значно зростає рівень IgE ,(значення - формується вторинна імунна відповідь і імунологічна пам'ять, але ще зберігається підвищена (або легка) проникливість слизових оболонок для мікроорганізмів і

алергенів і внаслідок цього даний період характеризується великою частотою atopічних, аутоімунних та паразитарних захворювань). Починаються проявлятися пізні імунodefіцитні стани ,хронічні захворювання органів.

П'ятий критичний період - підлітковий вік у дівчаток - 12-13 років, у хлопчиків -14 -15 років.

1. Зменшується маса лімфоїдних органів
2. Зростає продукція статевих гормонів.
3. Концентрація ІГЕ - падає, важкість atopічних захворювань зменшується.
4. Остаточо формується сильний і слабкий тип імунної відповіді.

Так ,як в цей час збільшується дія несприятливих екзогенних факторів на імунну систему (нікотин, алкоголь. наркотики та інші) то відмічається збільшення хронічних запальних процесів, аутоімунних та лімфопрліферативних захворювань

Структура імунopatології

Група захворювань	Чинники включення в когорту імунopatології
ІДЗ	Первинна, або вторинна недостатність підсистем імунітету.
Алергія	Патологічна, або неадекватна імунологічна відповідь у наслідок вродженого чи набутого генетичного дефекту в кооперації підсистем імунітету, а також генетично обумовленої гіперпродукції БАР, або недостатній продукції їх інгібіторів.
Аутоімунні захворювання	Генетичний дефект механізмів імунологічної толерантності, порушення розпізнавання "свій", " чужий".
Імунopatологія репродукції	Група патологічних станів, які виникають внаслідок імунологічного конфлікту в системі "матері -плід" (безплідність, викидень , ГХН та інші.)
Трансплантаційний імунітет	Суто імунна основа відторгнення трансплантату, або реакція трансплантату проти "хазяїна".
Імунопроліферативні та пухлинні захворювання.	Порушення імунного нагляду. Інфекції імунної системи з безпосередньою локалізацією збудника в лімфоцитах(СПІД ,інфекційний мононуклеоз). Пухлини імунної системи.

Імунodefіцити захворювання (ІДЗ) – це клініко лабораторні патологічні процеси, які проявляються стійкими порушеннями одного або декількох параметрів імунної відповіді, в наслідок чого виникає високий ризик формування затяжних , часто рецидивуючих, хронічних хвороб різної етіології та локалізації і ці захворювання резистентні до традиційної етіотропної та патогенетичної терапії.

Набуті ІДЗ нагадують клініку первинних ІДЗ ,але вони не є генетично обумовлені (спадковими) , а виникають в наслідок дії на імунну систему несприятливих факторів в ітра та післянатальні періоди.

Виділяють два ступені імунної недостатності.

1ступінь – зниження окремих показників імунної системи на 50% від нижчої вікової норми, які не завжди супроводжуються декомпенсацією імунних механізмів захисту організму.

2 ступінь - зниження окремих показників імунної системи більше чим на 50% від нижчої вікової норми, які супроводжуються частими рецидивами захворювання .

ДІАГНОСТИКА.

Виявлення дітей з дисфункцією імунної системи, в тому числі і з ІДС, на підставі клініко – анамнестичних даних являється задачею педіатрів. Клінічні імунологи підтверджують і уточнюють діагноз при допомозі імунологічного обстеження.

Діагностика дисфункції імунної системи відбувається на підставі сукупності клініко - лабораторних показників.

Постановка попереднього діагнозу дисфункція імунної системи повинна ґрунтуватися в першу чергу на клінічних даних та імунологічному анамнезі. Імунограма допомагає нам віддиференціювати ІДЗ від ІН, а також визначити характер і ступінь імунодефіциту.

Клініко -анамнестичні ознаки на підставі яких можна запідозрити наявність дисфункції імунної системи , та направлення дітей на консультацію до дитячого клінічного імунолога

I. Рецидивуючі бактеріальні інфекції, які мають такі особливості:

- гнійні отити або синусити (гайморит, фронтити, етмоїдит) більше двох разів протягом одного року;
- дві чи більше пневмонії протягом одного року, хронічний ендобронхіт, бронхоектази,
 - рецидивуючі піодермії та абсцеси;
- дві чи більше тяжкі інфекції (менінгіт, остеомієліт, абсцеси внутрішніх органів, флегмона або сепсис);
- хронічна інфекція сечовивідних шляхів без аномалій розвитку сечової системи;
- хронічний рецидивуючий стоматит;
- тяжкі інфекції, викликані незвичайними мікроорганізмами (умовно патогенними бактеріями, пневмоцистами тощо);
- низький ефект від повторних курсів антибактеріальної терапії.

II. Персистуюча молочниця ротової порожнини у дитини віком старше 6 місяців, - хронічний рецидивуючий стоматит ,генералізований кандидоз.

III. Хронічна діарея та синдром мальабсорбції.

IV. Часті рецидиви герпетичної інфекції на шкірі, слизових оболонках, афтозний стоматит з тривалим перебігом, тяжкий перебіг вітряної віспи, інші опортуністичні інфекції (імунодефіцит-асоційовані).

V. Наявність первинного імунодефіциту в сім'ї (у анамнезі виявляємо часті смертні випадки в цій сім'ї, викидьки , безпліддя, важкі токсикози вагітності, хронічні і рецидивуючі захворювання у родичів, ендокринопатії, злоякісні захворювання).

VI. Побічні реакції на вакцинацію, вакцин-асоційований поліомієліт, маніфестація в типове захворювання після щеплення живими вакцинами (кір, БЦЖ).

VII. Незвичний перебіг деяких захворювань - повторна кір, вітряна віспа, моновірусоз,

VIII.. Рецидивуючі вірусні респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів, 8 чи більше епізодів протягом одного року; тяжкі та/або тривалі інфекції респіраторного тракту

IX Стани, поєднані з інфекційним синдромом:

- порушення росту та ваги;
- підвищена стомлюваність
 - * - відсутність лімфоїдної тканини (лімфатичних вузлів, гіпоплазія мигдаликів, тімомегалія чи аплазія тимусу) або її гіпертрофія;
- поєднання атаксії з блефаритом та телеангіектазіями, альбінізм, фотофобія;
- висипка, алопеції, екземи, бородавки по всьому тілу);
- гіпоплазія хрящів, волосся, низькорослість;
- гарячка нез'ясованого генезу.

X. Гематологічні зміни (не менше, ніж у двох повторних аналізах):

- нейтропенія (< 1000 клітин в 1 мкл);
- лімфопенія (< 1500 клітин в 1 мкл);
- еозинофілія ($> 10\%$);
- сума кількості IgG, IgA та IgM < 6 г/л;
- IgG < 4 г/л
- CD4 $< 0,5 \times 10^9$ /л;
- НСТ = 0.

Лабораторна діагностика

При інтерпретації імуно - лабораторних показників вирішуються наступні задачі:
Повноцінна оцінка стану здоров'я.

Виявити дисфункцію імунної системи.
Підтвердити наявність ІДЗ, чи імунної недостатності;
Визначити ступінь важкості порушень в імунній системі;
Виявити в якому ланцюгу імунної системи знаходиться цей дефект;
Виявити захворювання в патогенезі яких можливі імунні порушення.
Виявити стан імунної системи до і після щеплення;
Призначити найбільш адекватні імунні препарати;
Попередньо оцінити ефективність імунотерапії.

Рекомендації, якими необхідно керуватись при інтерпретації імунограми.

Повноцінну інформацію можна отримати при проведенні аналізу імунограми в сукупності з клінічною картиною в цього пацієнта.

Комплексний аналіз імунограм більш інформативний, чим оцінка окремих показників. Одні і ті ж зміни в імунограмі при різних фазах гострого запального процесу можна розглядати як сприятливий так і негативний синдром.

Дійсну інформацію в імунограмі несуть тільки стійкі і проланговані зрушення показників.

Аналіз імунограми в динаміці більш інформативний як у діагностиці, так і в прогностичному відношенні ніж одноразово отриманий аналіз. Одноразовий аналіз імунограмі дає можливість зробити тільки орієнтовні висновки.

У висновку зробленому на сукупному аналізі клінічної картини та імунограми перевагу необхідно віддавати клінічним змінам.

Відсутність змін в імунограмі при наявності маніфестних клінічних проявів запальних процесів повинно трактуватись, як атипова реакція імунної системи і вказує на несприятливий перебіг захворювання.

У той же час при інтерпретації імунограм треба зважати на те, що:

При вторинних ІДС відхилення імунологічних показників від норми в гострій фазі запалення може вказувати як на причину захворювання так і бути наслідком хвороби.

Імунокомпетентні клітини після контакту з АГ на деякий час зникають з крові і поселяються в лімфатичних вузлах - зрозуміло, що в цей час їх кількість у крові буде зменшена;

Необхідно враховувати вікові, індивідуальні, регіональні, сезонні, добові коливання функціональної активності імунної системи. Так максимальне збільшення Т-і В -ланцюга імунітету відмічається в зимовий період, зниження ТЛ відбувається восени, а ВЛ літом. Найбільша активність - в 24 години, а найменша при пробудженні.

Необхідно також враховувати те, що імунна система це одночасно працююча і взаєморегулююча система імунокомпетентних клітин і медіаторів, де зміна одного показника викликає компенсаторні реакції цілого ряду інших показників і **ці компенсаторні реакції** можуть забезпечувати повноцінне функціонування всієї системи. При цьому в абсолютно здоровій дитині в імунограмі можуть бути відсутні окремі компоненти імунної системи.

На сьогодні для оцінки імунного статусу людини використовується 2^х етапний підхід.

На 1 етапі - з допомогою нескладних, але досить точних показників виявляють грубі зміни в імунограмі.

Визначення не специфічних факторів захисту

- а) Визначення бактеріцидної активності сироватки крові
- б) Визначення рівня лізоциму в біологічних рідинах
- в) Визначення рівня комплементу (N=35- 60)
- г) Оцінка функціонального стану фагоцитарних клітин на підставі визначення: фагоцитарного індексу (ФІ) та фагоцитарного числа (ФЧ), та тест з нітротетразолевым синім (НСТ-тест)

Фагоцитарне число -(загальна кількість фагоцитів, які приймають участь у фагоцитозі) = 60-80%

Фагоцитарний індекс -(кількість непатогенних мікробів, яких поглинув один фагоцит)=3-5

НСТ-тест- визначає число нейтрофілів та моноцитів які можуть підвищувати свою перетравлюючу здібність під впливом інфекції(№-30%).

2. Оцінка стану набутого імунітету:

- а) Визначення відносної норми та абсолютного числа лімфоцитів у периферичній крові
- б) Визначення відносного числа Т- Лімфоцитів при допомозі моноклональних антитіл (№-55-60)
- в) Визначення субпопуляцій Т- лімфоцитів (Тх і Тс) №- 40% і 20% відповідно) і співвідношення Тх до Тс (Тх/Тс у № =2/1,
- г)проліферативна активність (реакція бласттрансформації) на ФГА
- д) оцінка гуморального імунітету (відносна й абсолютна кількість В- лімфоцитів; рівень сировоточних І.Г)

Другий рівень це більш глибокий рівень вивчення імунного статусу людини і включає в себе (визначення ЕК, HLA-фенотип, продукцію цитокінів, наявність специфічних антитіл та інші).
Класифікація ІДЗ.

Первинні ІДЗ характеризуються зниженням або відсутністю імунної відповіді внаслідок генетично обумовленого дефекту чи в наслідок порушення розвитку імунної системи в онтогенезі.

1. **ІДЗ з переважно гуморальною імунологічною недостатністю;**
 - Зчеплена з Х- хромосомою агамоглобулінемія Брутона;
 - вибірковий (селективний) дефіцит окремих І.Г (субкласів IgG, IgA);
 - транзиторна дитяча гіпоагамоглобулінемія);
 - загальна варіабельна імунна недостатність (ЗВІН);
 - гіпер –IgM – синдром;
2. **ІДС з переважно клітинною імунологічною недостатністю:**
 - Лімфоцитарна дисгенезія, або синдром Незелофа або французький тип ІД;
 - Синдром Ді – Джорджі;
 - Хронічний слизово - шкірний кандидоз);
3. **Комбіновані ІДС :**
 - Швейцарський тип або важкий комбінований імунодефіцит (ВКІД);
 - Х- зчеплений ВКІД;
 - недостатність аденозіндезамінази;
 - Синдром голих лімфоцитів;
 - Синдром Вискота - Ольдрича;
 - Синдром Луї -Бар).
- 4.**Дефіцит системи фагоцитів**
(Хронічний грануломатоз; Синдром Чедіака –Хігасі, сімейні нейтропенії)
- 5.**Дефіцит системи комплементу.** Аутоімунні захворювання. При недостатності С³ системи комплементу виникає вроджений ангіоневротичний набряк.

Первинна агамоглобулінемія - хвороба Брутона.

Хворіють тільки хлопчики. Для цього захворювання притаманне рецидивуючи захворювання бронхо- легеневої системи, ЛОР органів, сечевидільної системи.

Лабораторно- відсутні плазматичні клітини, число циркулюючих лімфоцитів нормальне, кількість всіх імуноглобулінів різко зменшена (IgG. менше 2,0г/л, а IgA і IgM -менше 0,2г/л.) ,кількість агамоглобулінів менше 3г/л (№ -16-18г/л), кількість Т - лімфоцитів нормальна.

Вибіркова недостатність сироваткового IgA

Це захворювання часто супроводжується тільки асоційованими синдромами у вигляді алергічних реакцій і особливо до коров'ячого молока, аутоімунними захворюваннями, синдромом мальабсорбції, дисбактеріозом, рецидивуючими герпетичними стоматитами, виразковими колітами, целіакією, хворобою Крона, пухлинними захвор. Майже у половини дітей з цією патологією в крові знаходяться антитіла до імуноглобуліну А . Тому у цієї категорії дітей трансфузії крові та білкових препаратів часто супроводжуються ускладненнями.

Імунологічна характеристика - загальне число лімфоцитів нормальне, відносна кількість В - лімфоцитів нормальна, клітинний імунітет нормальний, відсутні плазматичні клітини які синтезують IgA ,секреторний та сивороточний IgA відсутні.

Синдром Ді - Джорджі.

Специфічний дефект. Дісембріогенез: порушення розвитку тимуса (аплазія або гіпоплазія), відсутність параситовидної залози. Деякі автори вважають це захворювання вродженим і обумовлене порушенням ембріональної диференцировки в області 3-4 жаберних дуг.

Клінічні прояви – неспроможність чинити опір як вірусним так бактеріальним збудникам. Гіпокальціємічні судоми.

Імунологічні зміни: лімфоцитопенія, знижена кількість і проліферативна активність Т-лімфоцитів. Рівень І.Г. в сироватці крові відповідає нормі ,але їх здібність виробляти антитіла до деяких збудників знижена внаслідок відсутності Тх.

Синдром Віскотта - Ольдріча- (зчеплений з Х- хромосомою) захворювання характеризується тріадою: схильністю до рецидивуючих і хронічних мікробно - запальних захворювань; алергічні захворювання шкіри, дихальних шляхів; тромбоцитопенією. Захворювання може проявлятися в будь-якому віці, але як правило кровотечами в період новонародженості (пурпура, мелена, носові кровотечі), рецидивуючі гнійні інфекції. Діти рано вмирають.

Імунологічна картина - характеризується зниженням лейкоцитів та тромбоцитів, атрофією тимуса та лімфоїдної тканини, зниження Ig М поряд із нормальним рівнем IgG та підвищеним IgA, IgE.

Синдром Луї - Бар

Тип спадкування -аутосомно - рецесивний

Специфічні дефекти - порушення функції Т- та В- лімфоцитів, зменшений рівень IgG₂ IgA, IgE, гіпоплазія тимуса, селезінки, лімфатичних вузлів, мигдаликів.

Кінічні маркери - мозжечкова атаксія, що проявляється в 2-4 роки, теленгоектазії в першу чергу на слизовій оболонці склери, хронічні та рецидивуючі запальні процеси органів. В перспективі - ураження ендокринної ,судинної системи. В частини дітей можна визначити відставання в розумовому розвитку. Маніфестація захворювання в 15 років.

Спадкові нейтропенії

Спадкові нейтропенії мають наступні варіанти:

- Інфантильний летальний агранулоцитоз (хвороба Костмана) - аутосомно-рецесивний тип спадковості.

Клінічні прояви:

- хронічні гнійні інфекції шкіри, слизових оболонок додаткових пазух носа, запалення легенів, обов'язкова наявність пародонтозу, характерно розвиток остеомієліту, сепсису

Лабораторно:

- нейтропенія (кількість нейтрофілів менше 300 в 1 мкл) – моноцитоз, еозинофілія

Прогноз несприятливий.

Циклічна нейтропенія - аутосомно-домінантний або рецесивний тип спадкування .

Клінічні прояви:

- періодично (з інтервалом в 3-4 тижні) виникає лихоманка з ознобом, болі в суглобах, гепатоспленомегалія.

Лабораторно:

- періодично нейтропенія, лейкопенія

Прогноз благополучний при відсутності септичних ускладнень.

Сімейна доброякісна нейтропенія може не проявлятися або проявлятися схильністю до рецидивуючого або затяжного перебігу банальних інфекцій.

Лабораторно:

- лейкопенія (в межах від 3,0 до 4,0х 10⁹/Ул)
нейтрофілів в лейкоцитарній формулі 0-35%

Прогноз сприятливий.

5. Теоретичні питання, які розглядаються на занятті.

1. Які структури відносяться до центральних органів імунної системи?
2. Які структури відносяться до периферичних органів імунної системи?
3. За допомогою яких клітинних факторів здійснюється набутий імунітет?
4. Назвіть основні клітинні та гуморальні фактори вродженого імунітету.
5. Які клітини відносяться до мікро – та макрофагів та яку функцію в організмі вони виконують?
6. Яку функцію в організмі виконують компоненти системи комплементу та інтерферони?
7. На які субпопуляції поділяються лімфоцити?
8. Яка основна функція Т-Л та В-Л?
9. Назвіть різновидність Т –Л та функцію окремих субпопуляцій.
10. Знати класифікацію імуноглобулінів та їх функцію.
11. Знати онтогенез імунної системи.
12. Знати особливості функціонування імунної системи у плоду, новонародженої дитини, та в другі критичні вікові періоди.
13. Знати структуру патології імунної системи.
14. Знати класифікацію імунодефіцитних захворювань.

Рекомендована література.

Базова:

Педіатрія /За ред. О.В. Тяжкої – Вінниця: Нова книга, 2018. – С. 174-187.

Допоміжна:

1. Основи педіатрії за Нельсоном / Карен Дж. Маркданте, Роберт М. Клігман; переклад 8-го англ. видання у 2-х томах. Наукові редактори перекладу В.С. Березенко, Т.В. Починок. Київ: ВСВ «Медицина», -2020.
2. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set, 20th Edition, 2020 by Robert M. Kliegman, Bonita M.D. Stanton, Joseph St. Geme and Nina F Schor, 5315 p.
3. Катілов О.В., Дмітрієв Д.В., Дмітрієва К.Ю., Макаров С.Ю. Клінічне обстеження дитини – 2-ге вид. – Вінниця: Нова Книга, 2019. – 520 с.

Укладач доц. Каруліна Ю.В.

