

# Діагностика первинних імунodefіцитів у дітей

**А.В. Бондаренко**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Первинні імунodefіцити (ПІД) – це група захворювань, що є результатом вроджених defіктів імунної системи. ПІД – зазвичай дуже важкі захворювання, але своєчасно встановлений діагноз робить можливим проведення лікування і дозволяє хворим зберігати високу якість життя протягом багатьох років. Основна роль у ранньому виявленні ПІД належить первинній ланці надання медичної допомоги, оскільки провідним в підозрі на ПІД є дані анамнезу. Підтвердити діагноз можна при спеціальному обстеженні з використанням імунологічних, генетичних і молекулярних методів аналізу, але прості лабораторні скринінгові методи доступні кожному лікарю.

**Ключові слова:** первинний імунodefіцит, діагностика, діти, імунограма, скринінг.

Первинні імунodefіцити (ПІД) – це група захворювань, що є результатом уроджених аномалій імунної системи, наслідком чого є підвищена чутливість до інфекцій.

ПІД не слід плутати зі СНІДом. ПІД здебільшого є генетично детермінованими захворюваннями. На сьогодні виділяють такі групи ПІД: 1) комбіновані імунodefіцити, в тому числі тяжкі комбіновані імунodefіцити; 2) комбіновані імунodefіцити із синдромальними рисами; 3) defіцити антитілоутворення; 4) defікти імунної регуляції; 5) defіцити системи фагоцитозу; 6) автозапальні захворювання; 7) defікти вродженого імунітету; 8) defіцити системи комплементу. В середні різних груп на сьогоднішній день описано понад 180 нозологічних форм. Найбільшу питому вагу серед усіх ПІД становлять defіцити антитілоутворення (більше 50%).

ПІД – звичайно дуже важкі захворювання, але вони далеко не завжди фатальні. Своєчасно і правильно встановлений діагноз робить можливим проведення патогенетично обґрунтованої терапії і дозволяє хворим зберігати високу якість життя протягом багатьох років. Якщо ж ПІД не діагностують вчасно, то діти з цим захворюванням поповнюють ряди інвалідів з дитинства, що впливає на показники захворюваності і смертності. Таким чином, запорукою успішного прогнозу для пацієнтів є рання діагностика. Підтвердити діагноз ПІД можливо при спеціальному обстеженні з використанням імунологічних, генетичних і молекулярних методів. Для цього необхідні консультація і обстеження у спеціаліста дитячого імунолога, знайомого з імунodefіцитними захворюваннями. Але основна роль в ранньому виявленні ПІД належить первинній ланці надання медичної допомоги (педіатрам, сімейним лікарям), оскільки запідозрити ПІД можна на основі даних анамнезу життя і хвороби дитини і його найближчих родичів.

На жаль, настороженість щодо ПІД серед лікарів первинної ланки надання медичної допомоги в Україні залишається на незадовільному рівні. Через несвоєчасне звернення до лікаря – спеціаліста дитячого імунолога нерідкі випадки пізньої діагностики – в підлітковому віці зі сформованими незворотними змінами в органах, а також випадки діагностики на автопсії.

Відносно низька поширеність ПІД в популяції, патогенетична різноманітність і відсутність специфічних клінічних маркерів у більшості випадків суттєво утруднює їхню діагностику.

**Мета статті:** підвищити настороженість лікарів щодо ПІД, а також надати принципи правильного трактування клінічних і лабораторних проявів імунної недостатності.

Так, наявність частих неускладнених респіраторних вірусних інфекцій не належить до клінічних ознак ПІД. Захворюваність на ГРВІ 5–10 разів протягом року у дітей, які відвідують організовані дитячі колективи, є нормальною ситуацією, що не потребує активного втручання в роботу імунної системи, якщо при цьому захворювання перебігають без ускладнень і рідко потребують застосування протимікробних препаратів. Імунodefіцит має бути запідозрений, коли повторні інфекції мають наступні характеристики: важкі, ускладнені, різної локалізації, важко піддаються лікуванню, мають незначний світлий проміжок між рецидивами, спричинюються незвичайними збудниками або збудниками з низькою вірулентністю, умовно-патогенними.

Діагностика ПІД базується в першу чергу на аналізі історії хвороби і життя хворого, даних сімейного анамнезу, клінічних проявів імунної недостатності. Лабораторні дослідження допомагають підтвердити наявність імунodefіциту і визначити його тип.

## Оцінювання анамнезу і об'єктивний огляд

Основним під час оцінювання пацієнта з підозрою на імунodefіцит є ретельний збір анамнезу. Важливими є всі складові анамнезу: анамнез життя, детальний аналіз перенесених захворювань, сімейний, вакцинальний.

Найбільш характерним клінічним проявом ПІД є підвищена чутливість до інфекцій. В анамнезі пацієнта з ПІД, як правило, є рецидивні інфекції дихальних шляхів: бронхіти, отити, синусити, повторні пневмонії з формуванням бронхоектазів, плеврити. Характерні інфекційні ураження шкіри і слизових оболонок, травного тракту. Іноді зустрічаються остеомиєліт, сепсис, менінгіт, мастоїдит. Часто в анамнезі – хірургічне лікування гнійних синуситів, отитів, бронхоектазів, що не приводить до очікуваного покращання. Тому при зборі анамнезу у пацієнта з підозрою на імунodefіцит необхідно обов'язково поставити йому запитання про наявність і характер хірургічних втручань. Іноді вид хірургічного втручання свідчить про тяжкість інфекції (наприклад, тимпанопластика або дренування абсцесів тощо).

Етіологію інфекцій визначають за характером імунного defікту. Так, при defіцитах антитілоутворення типовими є інфекції, спричинені інкапсульованими мікроорганізмами (стрептококи, в тому числі пневмокок, золотистий стафілокок, гемофільна паличка). Крім бактеріальних інфекцій, пацієнти з defіцитами антитілоутворення є чутливими до деяких вірусів: ентеровіруси, аденовіруси, ротавірус, парвовірус В19. Зокрема, ентеровіруси можуть зумовлювати хронічний енцефаломієліт, розвиток вакциноасоційованого поліомієліту після вакцинації живою пероральною поліомієлітною вакциною. До інших вірусів (включаючи віруси краснухи, вітряної віспи, респіраторні) пацієнти є менш чутливими. У хворих з комбінованими імунodefіцитами, переважанням Т-клітинної недостатності, збудниками, що спричинюють тяжкі процеси, є не тільки бактерії, а також віруси (віруси герпесу, цитомега-

ловірус, вірус Епштейна–Барр та ін.), гриби (*Candida albicans*), найпростіші (*P. carinii*). При фагоцитарних дефектах як збудники найбільш характерні стафілококи, грамнегативні бактерії, гриби – *Candida albicans*, *Aspergillus*. При дефіциті компонентів комплементу – гноєрідні бактерії і бактерії роду *Neisseria*.

Наприклад, наявність в анамнезі рецидивних піогенних інфекцій вимагає виключення дефіциту антитілоутворення, а також дефіцитів системи фагоцитозу. Формування абсцесів печінки вважається практично патогномічним проявом хронічної гранулематозної хвороби. Наявність в анамнезі повторних епізодів менінгококцемії, гнійних менінгітів вимагає виключення дефіциту термінальних компонентів системи комплементу. Захворювання, зумовлені опортуністичними інфекціями, передбачають комбінований імунodefіцит.

Важливим є факт початку клінічних проявів. При дефіцитах антитілоутворення перші клінічні ознаки виникають, як правило, на другому півріччі життя, коли виснажуються отримані трансплацентарно материнські антитіла, іноді – після 1 року. Виключення становить загальний варіабельний імунodefіцит, початок проявів якого можливий у будь-якому віці.

При комбінованих імунodefіцитах захворювання дебютує, як правило, у віці до 4–5 міс з важких, резистентних до лікування інфекцій: ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів, хронічна діарея, зумовлені як патогенними, умовно-патогенними, так і опортуністичними збудниками; гепатити різної етіології, шкірно-слизовий кандидоз. «Маркерними» інфекціями для тяжких комбінованих імунodefіцитів є також дисемінована БЦЖ-інфекція та пневмоцистна пневмонія. Діти з комбінованим імунodefіцитом часто відстають у фізичному розвитку через постійні енергетичні затрати на боротьбу з інфекціями та хронічну діарею, що стає помітно, як правило, після віку 3–6 міс.

Незважаючи на те, що рецидивні тяжкі інфекції є основним проявом імунodefіциту, в деяких випадках на перший план виступають інші проблеми, такі, як погане збільшення маси тіла, затримка фізичного розвитку у дітей, у дорослих – втрата маси тіла.

Деякі форми імунodefіцитів мають характерні неімунологічні прояви, які дозволяють рано встановити діагноз. Наприклад, при синдромі Віскотта–Олдріча першими симптомами часто є прояви геморагічного синдрому (мелена, кровотечі з пупкової ранки, петехії та екхімози, носові кровотечі), при синдромі Луї–Барр в анамнезі ще до розвитку симптомів імунodefіциту часто присутня атаксія.

У хворих з ПІД поряд з тяжкими інфекційними процесами в анамнезі можливі автоімунні і онкологічні захворювання. Серед автоімунних захворювань найбільш часто спостерігаються артрити, гепатити, нефрити, неспецифічний виразковий коліт і хвороба Крона, склерозувальний холангіт, системний червоний вовчак, автоімунні анемії, лейкопенії, нейтропенії, тромбоцитопенії. Автоімунні прояви та лімфопроліферативні процеси найбільш характерні для пацієнтів із загальним варіабельним імунodefіцитом, синдромом Віскотта–Олдріча, синдромом Ніймеген, автоімунним лімфопроліферативним синдромом, автоімунним поліендокринним синдромом.

Більшість з ПІД є генетично зумовленими захворюваннями, тому сімейний анамнез є дуже корисним в діагностичному пошуку. При зборі сімейного анамнезу слід з'ясувати випадки подібних захворювань серед інших членів сім'ї, а також випадки смерті дітей у ранньому віці і їхні причини. Важливим є питання стосовно близькосторідних шлюбів, оскільки діти від таких шлюбів мають найвищий ризик з гомозиготності розвитку автосомно-рецесивного імун-

дефіцитного захворювання. Необхідно з'ясувати, чи в когось із членів сім'ї спостерігалась або спостерігається підвищена схильність до інфекцій і часта необхідність госпіталізацій, підвищена схильність до лімфопроліферативних захворювань (характерно для сімей, де діагностовано пацієнта із загальним варіабельним імунodefіцитом, атаксією-телеангіектазією тощо). При з'ясуванні сімейного анамнезу не слід обмежуватись історією лише даної сім'ї, а за можливості з'ясувати історію бабусь та дідусів, а також братів і сестер батьків. Іноді сімейний анамнез допомагає запідозрити тип імунного дефекту (наприклад, при комбінованих імунodefіцитах смерть дітей в сім'ї протягом перших місяців життя), тип спадкування (ураження тільки осіб чоловічої статі при Х-зчеплених імунodefіцитах – спадковій гіпогаммаглобулінемії, Х-зчепленому гіпер-IgM-синдромі, Х-зчепленому тяжкому комбінованому імунodefіциті, синдромі Віскотта–Олдріча). Збір сімейного анамнезу дозволяє встановити діагноз до розвитку клінічних проявів (наприклад, обстеження новонародженої дитини в сім'ї, де були випадки захворювання на ПІД), що значно покращує прогноз для пацієнта. Необтяжений сімейний анамнез не виключає захворювання на ПІД. У той самий час наявність у членів сім'ї алергійних захворювань, муковісцидозу можуть свідчити про те, що рецидивні інфекції у дитини скоріше за все не пов'язані з ПІД.

**Об'єктивний огляд** не є дуже інформативним у випадку ПІД. У міжрецидивний період хворі з ПІД можуть виглядати цілком здоровими. Але все ж можна отримати інформацію щодо фізичного розвитку, наявності інфекції, запалення або характерних синдромальних рис. Нерідко має місце затримка фізичного розвитку, зросту, збільшення маси тіла внаслідок хронічних інфекцій або хронічної діареї.

Пацієнти можуть мати залишкові явища після перенесених захворювань: парези, деформації, рубці після перенесених гнійничкових уражень шкіри, післяопераційні рубці. Наявність гіпертрофічних рубців свідчить про можливий дефект в системі фагоцитозу.

При об'єктивному огляді у хворих на спадкову Х-зчеплену гіпогаммаглобулінемію привертає увагу відсутність лімфоїдної тканини – дрібні або відсутні лімфатичні вузли в усіх групах, мигдалики маленькі або не візуалізуються (чітко помітно стає лише у підлітковому віці), в такому випадку необхідно з'ясувати, чи не було тонзилектомії. При деяких ПІД характерна, навпаки, гіперплазія лімфоїдної тканини, гепатоспленомегалія.

Нерідким проявом у пацієнтів з ПІД може бути постійний кашель. Часто, особливо при пізньому діагнозі, є постійні локальні хрипи, що можуть свідчити про формування бронхоектазів. Внаслідок рецидивних інфекцій вуха може спостерігатися зниження слуху.

При багатьох нозологічних формах імунodefіцитів є шкірно-слизові прояви (поширений кандидоз шкіри і слизових оболонок при Т-клітинних дефектах, афтозний стоматит, періодонтит при нейтропеніях і функціональних дефектах гранулоцитів, піодермії характерні як для дефіцитів гуморальної, так і фагоцитарної ланок імунітету).

Шкірна висипка може мати як інфекційну природу, тобто бути одним із вогнищ інфекційного синдрому, так і неінфекційну природу (наприклад, atopічний дерматит). Так, екзема є обов'язковим компонентом синдрому Віскотта–Олдріча, гіпер-IgE-синдрому, може спостерігатися також при хронічній гранулематозній хворобі, транзитній гіпогаммаглобулінемії, селективному дефіциті імунoglobуліну А. Характерним є ураження шкіри при синдромі Омена – генералізована еритродермія, десквамація шкіри. Іхтіозоподібний дерматит характерний для синдрому Незертон.

Принципи оцінювання імунітету за даними лабораторного обстеження

Синдромальні риси	Передбачуваний імунodefіцит
Шкірно-слизовий кандидоз, діарея у дитини перших місяців життя	Тяжкий комбінований імунodefіцит
Гіпокальціємічні судоми, вроджена вада серця, низько посаджені вуха	Синдром Ді–Джорджі
Шкірний та очний альбінізм, неврологічні порушення, лімфаденопатія	Синдром Чедіака–Хігасі
Затримка відпадиння пупкового залишку, погане загоєння ран	Дефіцити системи фагоцитозу
Важка екзема, затримка резорбції молочних зубів, патологічні переломи, сколіоз, гіпергнучкість суглобів, широке перенісся і глибоко посаджені очі в поєднанні із рецидивними стафілококовими інфекціями шкіри та внутрішніх органів	Синдром гіперімуноглобулінемії E (синдром Джоба)
Рецидивні кровотечі внаслідок тромбоцитопенії, екзема, чоловіча стать	Синдром Віскотта–Олдріча
Ускладнення після вакцинації пероральною поліомієлітною вакциною	Дефіцити антитілоутворення
Важкий перебіг інфекційного мононуклеозу, чоловіча стать	X-зчеплений лімфопроліферативний синдром
Кандидоз слизових оболонок, оніходистрофія, ендокринні порушення	Автоімунний поліендокринний синдром I типу
Атаксія, телеангіктазії	Синдром Луї–Бар
Рецидивні менінгококцемії	Дефіцит кінцевих компонентів системи комплементу
Рецидивні синопульмонарні інфекції з дебютом у дорослому віці, бронхоектази, втрата маси тіла, гепатоспленомегалія	Загальний варіабельний імунodefіцит
Ускладнення на вакцинацію БЦЖ, генералізована БЦЖ-інфекція	Тяжкий комбінований імунodefіцит, дефіцити системи фагоцитозу (хронічна гранулематозна хвороба, дефіцит в системі інтерлейкін-12-інтерферон-гамма)
Наявність випадків загибелі дітей від інфекцій або подібного захворювання у інших членів сім'ї чоловічої статі по материнській лінії	X-зчеплені захворювання (X-зчеплений тяжкий комбінований імунodefіцит, X-зчеплена гіпогаммаглобулінемія, синдром Віскотта–Олдріча, Гіпер-IgM-синдром, хронічна гранулематозна хвороба, IPEX-синдром)

Для комбінованих імунodefіцитів характерним є розвиток ускладнень на вакцинацію БЦЖ, тому при об'єктивному огляді можна часто виявити ознаки БЦЖ-лімфаденіту. Характерна для тяжких комбінованих імунodefіцитів пневмоністна пневмонія проявляється різко вираженою дихальною недостатністю за практичною відсутністю патологічних змін аускультативно і рентгенологічно.

Деякі варіанти імунodefіцитів мають свої особливі фенотипові прояви. У пацієнтів з дефіцитом аденозиндезамінази (ADA) часто спостерігаються аномалії скелета, що проявляються насамперед чашоподібними, опуклими костохондральними з'єднаннями ребер. При дефіциті пуриннуклеозидфосфорилази (PNP) спостерігається ураження центральної нервової системи. При синдромі Луї–Барр характерними знахідками є атаксія і телеангіктазії, карликовість при дисплазії хрящів та волосся, альбінізм при синдромі Чедіака–Хігасі, мікроцефалія і птахоподібні риси обличчя при синдромі Ніймеген, специфічні риси обличчя (широкий ніс, широко посаджені очі, готичне піднебіння, груба пориста шкіра обличчя) при синдромі Джоба. Найбільш частим та стійким симптомом при синдромі Віскотта–Олдріча є тромбоцитопенія, тому при об'єктивному огляді часто визначається петехіальна висипка, екхімози, можуть спостерігатися значні гематоми. Синдром Ді–Джорджі характеризується поєднанням уродженої вади серця (особливо характерною є тетрада Фало), що переважно визначає важкість і прогноз захворювання, вади піднебіння (найбільш часто велофациальна недостатність), аплазії або гіпоплазії загруднинної залози і парацифоподібних залоз (часто спостерігаються судоми внаслідок гіпокальціємії). Характерними є прояви при автоімунному полігландулярному синдромі I типу: хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок, гіпопаратиреоз, первинна наднирковозалозна недостатність. Першим проявом цього захворювання частіше за все буває кандидоз. Серед інших

компонентів синдрому можливі алопеція, вітиліго, синдром мальабсорбції, аномалії зубної емалі, ектодермальна дисплазія, хронічний активний гепатит, автоімунний гастрит, первинний гіпогонадізм. При об'єктивному огляді можливо виявити відповідні зміни, характерні для наведених вище станів (таблиця).

**Лабораторна діагностика**

Практично всі ПІД характеризуються змінами в кількісному або якісному складі клітин імунної системи. Рекомендований підхід до оцінювання імунної функції починається зі скринінгових тестів, які доступні в більшості клінічних лабораторій.

Скринінгові методи обстеження включають: загальний аналіз крові з формулою, кількісне визначення сироваткових імуноглобулінів, шкірні тести гіперчутливості сповільненого типу, визначення титру специфічних антитіл до вакцинальних антигенів, загальна гемолітична активність плазми крові (CH<sub>50</sub>), тестування на ВІЛ.

Дані скринінгових методів обстеження разом із клінічними даними дозволяють запідозрити тип імунodefіциту і визначити подальший напрямок діагностичного пошуку. Для кожної нозологічної форми імунodefіциту є певні критерії діагнозу, які може легко визначити дитячий імунолог.

До більш поглиблених методів оцінювання функції імунної системи, які проводять залежно від очікуваного дефекту, орієнтуючись на клініко-анамнестичні дані і результати скринінгових обстежень, належать визначення субпопуляцій лімфоцитів крові (T-, B-, NK), активаційних маркерів, функціональні тести для оцінювання функції T-клітин, дослідження експресії рецепторів, продукції цитокінів, визначення субкласів IgG, тести для оцінювання фагоцитарної функції. Деякі з поглиблених досліджень доступні лише у спеціалізованих медичних центрах.

**Загальний аналіз крові.** Під час оцінювання загального аналізу крові можна виявити анемію, тромбоцитопенію, лейкопенію, нейтропенію, лімфопенію. Лейкоцитоз із зсувом вліво може свідчити про гостру або хронічну інфекцію. Обов'язково має бути підрахована абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів і лімфоцитів.

Нормальна кількість лімфоцитів у дітей становить 2000–6000 клітин в 1 мкл, має фізіологічні коливання кількості. Лімфопенія визначається як кількість лімфоцитів <2000 клітин в 1 мкл при народженні, <4500 клітин в 1 мкл у віці 9 міс або <1000 клітин в 1 мкл у старших дітей і дорослих. Наявність лімфопенії передбачає можливий дефіцит Т-лімфоцитів, оскільки вони становлять близько 70–75% всіх циркулюючих лімфоцитів. Таким чином, підрахунок абсолютної кількості лімфоцитів в загальному аналізі крові є початковим методом оцінювання клітинного імунітету.

Нейтропенію визначають при абсолютній кількості нейтрофільних гранулоцитів < 1200 клітин в 1 мкл. Нейтропенія може бути вродженою (постійною або циклічною), набутою, автоімунною, супроводжувати інші цитопенії.

За наявності нейтропенії або лімфопенії необхідний контроль загального аналізу крові протягом наступних декількох тижнів з повторним визначення відсотку і абсолютної кількості нейтрофільних гранулоцитів і лімфоцитів.

Результати параклінічних досліджень також допомагають встановити діагноз синдрому Віскотта–Олдріча. Зокрема, вже у звичайній гемограмі можна виявити характерну для даного захворювання тромбоцитопенію і, що дуже важливо для диференціальної діагностики, зменшені розміри тромбоцитів (MPV < 5–7 fL), що дозволяє диференціювати її з іншими видами тромбоцитопеній, при яких компенсаторна відповідь кісткового мозку характеризується продукцією тромбоцитів здебільшого великих розмірів. При цьому відсутність відхилень в показниках інших імунологічних досліджень не суперечить діагнозу синдрому Віскотта–Олдріча.

При імунодефіцитах нерідко зустрічається анемія. Вона може бути різного походження: хронічна інфекція (зокрема, парвовірус В19), синдром мальабсорбції, автоімунна гемолітична анемія (наприклад, нерідко супроводжує загальний варіабельний імунодефіцит).

При аналізі мазків периферійної крові можна виявити незвичайні форми еритроцитів, що є характерною ознакою аспленії; морфологічні аномалії нейтрофільних гранулоцитів, такі, як наявність гігантських вакуолей (при синдромі Чедіака–Хігасі).

**Оцінювання антитілоопосередкованого імунітету.** Дефіцити антитілоутворення зустрічаються найбільш часто (становлять 50–60% в структурі ПІД). Крім того, при комбінованих імунодефіцитах (близько 18–20% в структурі ПІД) також суттєво страждає функція антитілоутворення. Тому визначення концентрації основних класів імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM) в сироватці крові є скринінговим методом дослідження для оцінювання роботи як Т-, так і В-лімфоцитів. Для кількісного визначення рівнів класів IgG, IgA, IgM використовують методи радіальної імунодифузії і нефелометрії. У разі недоступності імунологічних методів дослідження зональний електрофорез, що використовують для оцінювання білкових фракцій крові, дозволяє опосередковано оцінити рівень імуноглобулінів на основі того, що імуноглобуліни переважно мігрують у фракцію  $\gamma$ -глобулінів.

Рівні імуноглобулінів слід оцінювати з урахуванням вікових норм, оскільки ці показники суттєво змінюються протягом дитинства. Нормальним вважається рівень імуноглобулінів, що знаходиться в межах 2 стандартних відхилень від середнього значення для даного віку. У дітей перших місяців життя важко покладатися на рівні імуноглобулінів при оцінюванні функції антитілоутворення, оскільки в цир-

куляції присутні материнські антитіла. Також слід пам'ятати, що концентрація імуноглобулінів відображає рівень антигенного навантаження. Це означає, що в імунокомпетентних пацієнтів із частими рецидивними інфекціями, що розвиваються внаслідок структурних аномалій органів або надмірної експозиції патогенів, має бути висока концентрація імуноглобулінів. Тому знижена концентрація імуноглобулінів у пацієнта з частими рецидивними інфекціями може свідчити про дефект продукції антитіл. Оцінювання результатів дослідження також утруднене, якщо протягом місяця перед дослідженням призначали препарати імуноглобулінів з метою лікування.

Слід пам'ятати, що зниження рівнів сироваткових імуноглобулінів можуть бути як результатом зниженої їхньої продукції (ПІД або внаслідок імуносупресивної терапії), так і результатом підвищеної втрати (як при ексудативній ентеропатії, нефротичному синдромі) або підвищеного катаболізму (як приклад, міотонічна дистрофія). Оцінювання концентрації сироваткового альбуміну часто допомагає в диференціальній діагностиці. Пацієнти з хворобами, що супроводжуються втратою білка, і, як наслідок, гіпогаммаглобулінемією, звичайно мають також знижену концентрацію альбуміну, в той час як пацієнти зі зниженою продукцією імуноглобулінів, як правило, мають нормальний рівень альбуміну.

Оскільки зниження продукції імуноглобулінів може спостерігатися як при дефіцитах антитілоутворення, так і при комбінованих імунодефіцитах, то для уточнення ланки ураження необхідне визначення субпопуляцій лімфоцитів крові (Т-, В-лімфоцитів, НК-клітин). Додатковими методами оцінювання антитілоутворення є продукція В-лімфоцитами імуноглобулінів у відповідь на стимуляцію мітогенами, а також у відповідь на анти-CD40 і цитокіни.

Ізольований дефект продукції антитіл спостерігається при спадковій гіпогаммаглобулінемії, загальному варіабельному імунодефіциті, селективному дефіциті IgA, дефіциті субкласів імуноглобуліну G, транзиторий гіпогаммаглобулінемії. В імуноному статусі пацієнтів із дефіцитом антитілоутворення є як спільні, характерні для всієї групи дефіцитів антитілоутворення, порушення – зниження концентрації сироваткових імуноглобулінів, так і властиві окремим захворюванням зміни – відсутність В-клітин у хворих на Х-зчеплену агаммаглобулінемію та автосомно-рецесивну агаммаглобулінемію, нормальні або підвищені значення IgM при гіпер-IgM-синдромі при низькому рівні імуноглобулінів інших класів. Таким чином, для кожної нозологічної форми дефіциту антитілоутворення характерні імунологічні критерії діагнозу. Точний діагноз може бути встановлений після дослідження мутації генів.

При виявленні незначної гіпогаммаглобулінемії у дітей раннього віку, низьких рівнів сироваткового IgA або IgG, потенційні діагнози включають селективний дефіцит IgA, дефіцит субкласів IgG або транзиторийну малокову гіпогаммаглобулінемію. За відсутності значного зниження рівня імуноглобулінів, але наявності рецидивних інфекцій дихальних шляхів, наявності бронхоектазів тощо ймовірний дефіцит субкласів IgG або дефіцит продукції специфічних антитіл. Пацієнти з дефіцитом одного із субкласів IgG можуть мати нормальний або близький до нормального рівень загального сироваткового IgG.

Найпростішим методом визначення специфічних антитіл є оцінювання спонтанних специфічних антитіл (ізогомаглютиніни – антитіла до полісахаридних еритроцитарних антигенів груп крові А і В), а також визначення антитіл до попередніх імунізацій і інфекцій. Визначення ізогомаглютинінів дозволяє оцінити здатність до продукції IgM. Це просте дослідження доступне майже в усіх клінічних лабораторіях. У нормі у більшості дітей старше 6 місяців титр антитіл



до еритроцитарного антигену А перевищує 1:8, до антигену В – 1:4 (виключення становлять особи з групою крові АВ). У дітей старше 18 міс титр антитіл до еритроцитарного антигену А звичайно перевищує 1:16, до антигену В – 1:8. У дітей перших 6 міс життя в сироватці звичайно присутні материнські антитіла до еритроцитарних антигенів, які належать до класу IgG, що утруднює оцінювання результатів. Чіткий метод для оцінки здатності до продукції антитіл *in vivo* полягає в імунізації пацієнта (правцевий, дифтерійний анатоксини, пневмокок) і визначенні пре- та постімунізаційного рівня антитіл. Здатність відповідати на імунізацію продукцією антитіл визначають по 4-кратному і більше збільшенню титру антитіл через 3–4 тиж після імунізації в порівнянні із вихідним рівнем.

Показаннями для визначення субкласів IgG є наявність рецидивних важких інфекцій у пацієнта із селективним дефіцитом IgA, документовані аномалії продукції специфічних антитіл (при цьому рівень загального IgG може бути як знижений, так і в межах норми). При оцінюванні отриманих результатів слід проявляти обережність, оскільки концентрація субкласів IgG може коливатися залежно від віку дитини, інтерпретація дефіциту субкласів IgG у відсутності даних про оцінку продукції специфічних антитіл є недостовірною.

Якщо всі показники продукції антитіл знаходяться в межах норми, то необхідно шукати альтернативне пояснення для рецидивних інфекцій. Це можуть бути дефіцити іншої ланки імунної системи (такі, як дефіцити системи фагоцитозу або дефекти системи комплементу, вродженого імунітету), а також інші причини, не пов'язані з дефектами імунної системи (муковісцидоз, цукровий діабет, респіраторний алергоз, аномалії розвитку органів).

За неможливості з'ясування причини необхідне спостереження за пацієнтом в динаміці. Якщо інфекційний синдром зберігається або наростає, необхідно повторити визначення рівнів сироваткових IgG, IgA, IgM і субкласів IgG через 1–2 роки (через 6 міс у випадку, якщо дитина першого року життя), оскільки це може бути дебютом імунodefіциту.

**Принципи оцінювання клітинного імунітету.** Т-лімфоцити становлять приблизно 75% циркулюючих лімфоцитів, тому значне зниження кількості Т-лімфоцитів, як правило, позначається на загальній кількості лімфоцитів в периферійній крові (відзначається лімфопенія в загальному аналізі крові). Абсолютна кількість лімфоцитів менше 2500 клітин в 1 мкл у дитини першого року життя завжди має насторожити лікаря на предмет наявності вродженого імунodefіциту, оскільки для дітей цього віку характерні високі рівні лімфоцитів.

Скринінгове оцінювання функцій клітинного імунітету можна здійснити за допомогою шкірних проб, що базується на алергійних реакціях сповільненого типу. Антигени для проведення проб підбирають на основі даних анамнезу. Позитивна реакція дозволяє виключити тяжку недостатність клітинного імунітету, негативна не є інформативною, якщо відсутні анамнестичні дані про контакт з антигенами, використаними при постановці проб. Найбільш поширеним і доступним у виконанні шкірним тестом є проба Манту. Анергія в шкірних тестах характерна для атаксії-телеангіектазії (синдром Луї–Бар), синдрому Віскотта–Олдрича тощо. При проведенні проб на фоні імуносупресивної терапії можливі хибнонегативні результати.

Більш поглибленими дослідженнями для встановлення діагнозу при підозрі на той чи інший тип комбінованого імунodefіциту є визначення субпопуляцій лімфоцитів крові та їхньої функціональної активності, визначення вмісту ферментів в лейкоцитах (ADA, PNP), хромосомний (FISH децелі 22q11 і 10p11) і молекулярно-генетичний аналіз.

Оскільки тяжкий комбінований імунodefіцит є

невідкладною ситуацією в дитячій імунології (вимагає термінових заходів щодо початку організації трансплантації кісткового мозку), то уточнювальні діагностичні процедури за підозри мають бути здійснені якомога раніше. Показаннями для негайного визначення субпопуляцій лімфоцитів крові у новонародженого або дитини грудного віку є значне зниження кількості лімфоцитів у периферійній крові або наявність опортуністичних інфекцій при негативному результаті обстеження на ВІЛ. Визначення субпопуляцій лімфоцитів крові слід здійснювати методом проточної цитофлуориметрії з використанням моноклональних антитіл. На основі визначення основних популяцій лімфоцитів всі тяжкі комбіновані імунodefіцити розподіляються на декілька імунотипів: Т-В+НК+, Т-В-НК+, Т-В+НК-, Т-В-НК-. Імунотип пацієнта із імовірним тяжким комбінованим імунodefіцитом не тільки допомагає встановити діагноз, а і вказати на потенційний генний дефект.

Часткові Т-клітинні дефекти звичайно важко діагностувати, використовуючи лише рутинні скринінгові тести. Абсолютна кількість лімфоцитів в загальному аналізі крові може знаходитися в межах нормальних значень. Для діагностики парціальних дефектів Т-лімфоцитів використовують підрахунок субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, визначення Т-клітинного репертуару TCR $\alpha$ / $\beta$  і TCR $\gamma$ / $\delta$ , CD45RA («наївні» Т-лімфоцити), CD45RO («зрілі» Т-лімфоцити) і активіційних маркерів. Для оцінювання функціональної повноцінності Т-клітин більш інформативними є функціональні тести: оцінювання проліферативної відповіді, продукція цитокінів і експресія молекул на поверхні імунних клітин у відповідь на стимуляцію мітогенами і антигенами *in vitro*.

**Оцінювання фагоцитарної функції.** Для оцінювання фагоцитарної функції початковими методами є визначення кількості та морфології нейтрофільних гранулоцитів в загальному аналізі крові. Під час оцінювання загального аналізу крові, як правило, треба оцінювати неоднократний аналіз крові, а багатократно, за можливості – всі, які є за життя. Важка нейтропенія зустрічається при вродженому агранулоцитозі або циклічній нейтропенії. Виражений персистивний лейкоцитоз (більше  $20 \times 10^9$ /л, навіть за відсутності вогнища інфекції) підозрілий на дефіцит адгезії лейкоцитів. Специфічні морфологічні ознаки нейтрофільних гранулоцитів під світловим мікроскопом допомагають діагностувати синдром Чедіака–Хігасі та дефіцит специфічних гранул.

Додаткові методи оцінювання функції системи фагоцитозу включають оксидазні тести, визначення молекул адгезії, хемотаксису, фагоцитарної активності, оцінювання активності внутрішньоклітинних ферментів (мієлопероксидаза, глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа), бактеріцидної і протигрибкової активності, дослідження кістково-мозкового пунктату.

Стандартними методами оцінювання фагоцитарної оксидазної активності є НСТ-тест і дигідрородаміновий тест. Суть НСТ-тесту полягає в тому, що безколірний реагент нітросиній тетразолій відновлюється синім формазаном під впливом кисневого вибуху в клітині. Недоліком методу є його суб'єктивність, потреба в досвідченому фахівці, а також можливість хибнонегативних результатів, тобто дозволяє пропустити хронічну гранулематозну хворобу. Тест з дигідрородаміном (Бурст-тест) в даний час вважається найбільш точним для діагностики хронічної гранулематозної хвороби. Фагоцитарні клітини редукують дигідрородамін (ДГР) до яскраво флуоресціюючих сполук родаміну. Флуоресціюючі клітини виділяються і інтенсивність флуоресценції на клітину оцінюють за допомогою проточної цитофлуориметрії. Використання дигідрородамінового тесту також дозволяє ідентифікувати носіїв Х-зчепленої форми хронічної гранулематозної хвороби.

Визначення молекул адгезії інтегринів b2 CD11a/CD18

(LFA-1 або aL/b2) на лейкоцитах, CD11b/CD18 (Mac-1 або aM/b2) на мієлоїдних клітинах і CD11c/CD18 (p150,95 або aX/b2) на мієлоїдних клітинах методом проточної цитофлюорометрії дозволяє встановити діагноз дефіциту адгезії лейкоцитів (LAD).

За неможливості встановити діагноз відомого синдрому дефекту фагоцитозу на основі наведених вище методів необхідно більш точно визначити функціональний дефект. Ці тести включають дослідження хемотаксису, адгезії, міграції і внутрішньоклітинного перетравлення мікроорганізмів. Якщо такий функціональний дефект вдається встановити, то за наявності відповідної клініки допустимий діагноз дефіциту фагоцитозу неуточнений (тобто не ідентифікований як відомо нозологічна форма), пацієнт потребує спостереження.

**Оцінювання функції системи комплементу** не належить до основних лабораторних досліджень, оскільки дефекти системи комплементу становлять всього близько 2% від усіх ПІД. Це дослідження необхідне у випадку, коли наявні анамnestичні і клінічні дані, що можуть свідчити про можливий дефект в цій ланці імунітету (повторні випадки менінгококової інфекції, септицемії), або якщо за наявності інфекційного синдрому інші імунологічні тести не виявили відхилень.

Скринінгові тести включають: визначення CH50 (загальна гемолітична комплементарна активність плазми, відображає класичний шлях активації системи комплементу) і AH50 (відображає порушення в альтернативному шляху активації комплементу). CH50 доступна в більшості клінічних лабораторій. У випадку виявлення відхилень у CH50 або AH50 показано визначення концентрації окремих компонентів системи комплементу (C1q, C2, C4, C5-C9), а також їхньої функціональної активності. Рівень кожного компонента може бути визначений за допомогою імуоферментного аналізу, вміст C3 і C4 в сироватці визначають також методом радіальної імунодифузії. Слід підкреслити, що цей метод не дозволяє оцінити функціональну активність компонентів комплементу.

Найбільш інформативним при діагностиці недостатності комплементу одночасне визначення гемолітичної активності комплементу і рівнів C3 і C4.

За наявності в анамнезі епізодів ангіоедеми показано визначення рівня C1-інгібітору, а також компонента C4 під час епізоду ангіоедеми. У випадку нормального рівня концентрації C1-інгібітору в сироватці крові за наявності відповідної клінічної картини може бути необхідність визначення функціональної активності C1-інгібітору.

### Молекулярно-генетичні дослідження

Для більшості ПІД на сьогодні ідентифіковані генетичні дефекти, що призводять до порушення функцій імунного захисту. Переважна більшість з них – моногенні захворювання, при яких мутація гена зумовлює дефект одного з компонентів системи імунітету і, як наслідок, – порушення комплексу взаємопов'язаних реакцій, необхідних для елімінації сторонніх агентів з організму і розвитку адекватної запальної відповіді. На даний час описано близько 180 молекулярних дефектів, і цей перелік щорічно поповнюється новими нозологіями.

Для ідентифікації відомого генетичного дефекту або для пошуку нових мутацій проводять молекулярно-генетичні дослідження. Деякі з цих тестів зараз є комерційно доступними, деякі проводять лише у високоспеціалізованих наукових лабораторіях. Ідентифікація мутацій у кожного конкретного пацієнта робить можливим генетичне консультування сім'ї для визначення носійства дефектних генів і пренатальної діагностики. При відомій мутації у хворого члена сім'ї біопсію ворсин хоріона використовують для отримання ДНК плода з подальшим її дослідженням на наявність наве-

деної вище мутації. Це може бути здійснене на ранніх строках гестації.

Отримана інформація про аномалію певного гена дозволяє встановити характер успадкування (домінантний, аutosомно-рецесивний, зчеплений з X-хромосомою тощо), а також виявити носіїв і членів сім'ї з атиповими клінічними проявами та імунологічними аномаліями. Ці техніки також використовують для дослідження ще невизначених імунних дефектів і дозволяють ідентифікувати нові імунодефіцити. Корисним може бути збереження генетичного матеріалу пацієнта та членів сім'ї, навіть якщо ідентифікація генетичної аномалії на даний час неможлива.

Ідентифікація генетичного дефекту є важливою також з огляду на те, що в останні роки розпочались активні дослідження щодо можливостей генної терапії.

Розвиток імунологічних досліджень триває, що дозволяє очікувати в майбутньому краще розуміння конкретних аспектів імунної відповіді і визначення імунних дефектів, які на сьогодні залишаються неуточненими.

### Інструментальні методи обстеження в діагностиці ПІД

При ПІД інструментальні методи діагностики не є такими, що підтверджують діагноз, але в низці випадків можуть бути корисними при підозрі на вроджений імунодефіцит або допоміжними при діагностиці та уточненні хронічної патології.

Так, при спадковій гіпогаммаглобулінемії немає якихось специфічних знахідок при радіологічному обстеженні, в той самий час відсутність візуалізації аденної тканини при бiнчному рентгенологічному знімку, наприклад, у дитини з хронічним синуситом, є підозрою щодо наявності в неї імунодефіциту. Відсутність загруднинної залози при рентгенологічному або ультразвуковому дослідженні органів грудної клітки і середостіння в дитини грудного віку свідчить про можливий комбінований імунодефіцит. Слід пам'ятати, що зменшення загруднинної залози можливе також у імунокомпетентного хазяїна при важких інфекційних захворюваннях, стресах або загруднинна залоза може бути атипово розміщена.

### Диференціальна діагностика

Оскільки ПІД є відносно рідкісними захворюваннями, то мають бути розглянуті інші причини повторних інфекційних епізодів.

При оцінюванні пацієнта з підозрою на імунодефіцит в першу чергу мають бути виключені причини, що призводять до вторинного імунодефіциту. Необхідно провести специфічні методи обстеження для підтвердження або виключення ВІЛ-інфекції, алергійних захворювань, цукрового діабету, мукосцидозу, первинної міліарної дискінезії, ексудативної ентевропатії, а також з'ясувати можливий вплив імуносупресивних чинників (радіація, імуносупресивна терапія тощо). Алергічна риносинусопатія може бути подібна до симптомів інфекційного синуситу. Вона супроводжується набряком, обструкцією, надлишковою продукцією слизу, що створює сприятливі умови для розвитку бактеріальної суперінфекції. Водночас дефіцити антитілоутворення можуть співіснувати з подібною патологією, посилюючи чутливість до рецидивних інфекцій.

Таким чином, незважаючи на те, що ПІД – рідкісні захворювання і нерідко потребують спеціальних методів обстеження для уточнення діагнозу, запідозрити ПІД можна за клінічними ознаками із застосуванням простих скринінгових лабораторних методів обстеження, які доступні майже в кожному лікувальному закладі. Отже, для виявлення імунодефіцитів необхідна висока настороженість усіх фахівців, які спостерігають хворих із рецидивними та незвичайними інфекціями, для своєчасного направлення на консультацію до дитячого імунолога.

**Диагностика первичных иммунодефицитов у детей**  
**А.В. Бондаренко**

**Diagnosis of primary immunodeficiency in children**  
**A. V. Bondarenko**

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой группу заболеваний, являющихся результатом врожденных дефектов иммунной системы. ПИД – обычно очень серьезные заболевания, но своевременно установленный диагноз позволяет начать лечение и обеспечить больному высокое качество жизни в течение многих лет. Основная роль в раннем выявлении ПИД принадлежит первичному звену оказания медицинской помощи, поскольку ведущим в подозрении на ПИД являются данные анамнеза. Подтвердить диагноз можно при специальном обследовании с использованием иммунологических, генетических и молекулярных методов анализа, однако простые скрининговые лабораторные тесты доступны каждому врачу.

Primary immunodeficiencies (PID) are diseases resulted from congenital immune defects. PID usually are severe diseases, but early diagnosis makes it possible to provide appropriate treatment and allows patients to maintain a high quality of life for many years. The main role in the early detection of PID belongs to primary medical care physicians as anamnesis is a key to suspect PID. The diagnosis is confirmed using special immunological, genetic and molecular analysis, but simple laboratory screening methods are available to each doctor.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, диагностика, дети, иммунограмма, скрининг.

**Key words:** primary immunodeficiency, diagnosis, children, screening, serum immunoglobulins.

**Сведения об авторе**

**Бондаренко Анастасия Валерьевна** – кафедра детских инфекционных болезней и детской иммунологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: nastyabond@bk.ru

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ**

1. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана: Пер. с англ. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
2. Дитяча імунологія: підручник /Чернишова Л.І., Волоха А.П., Костюченко Л.В. та ін.; за ред. проф. Л.І. Чернишовой, А.П. Волохи. – К.: ВСВ Медицина, 2013. – 720 с.
3. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 232 с.
4. Костюченко Л.В., Романишин Я.Ю., Бондаренко А.В. та ін. Важкий комбінований імунодефіцит: діагностика та можливості лікування //Соврем. педиатрия. – 2009. – № 5. – С. 49-54.
5. Шарапова С.О., Белевцев М.В. Применение проточной цитометрии в диагностике первичных иммунодефицитов //Методические рекомендации. – Минск, 2009. – 29 с.
6. Al-Herzi W., Bousfaina A., Casanova J.-L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency//Frontiers in immunology. – 2014. – Vol. 5. – P. 1-33.
7. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists// Clinical and Experimental Immunology. – 2005. – Vol. 145. – P. 204-214.
8. Lim MS, Elenitoba-Johnson KS. The molecular pathology of primary immunodeficiencies// The Journal of molecular diagnostics (JMD). – 2004. – № 6 (2). – P. 59-83.
9. Fleisher T., Oliveira J.B. Functional and molecular evaluation of lymphocytes // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 114, № 2. – P. 334-339.
10. Boyle J.M., Buckley R.H. "Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States". J. Clin. Immunol. – 2007. – № 27 (5). – P. 497-502.

Статья поступила в редакцию 12.02.2015