

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ СЕВЕРА**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЯ
ФУНКЦИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ**

Методические рекомендации

Красноярск - 2009 г.

«УТВЕРЖДАЮ»



Директор ВНИИ медицинских
проблем Севера СО РАМН,
Член-корр. РАН, профессор
В.Т.Манчук

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Методические рекомендации

Красноярск - 2009 г.

ВВЕДЕНИЕ

Методические рекомендации разработаны к.м.н., Борисовым А. Г., д.м.н., профессором Савченко А.А. и д.м.н., профессором Смирновой С.В.

Методические рекомендации посвящены клинической диагностике нарушения функций иммунной системы. Система иммунитета одной из первых страдает при воздействии различных факторов внешней среды, а ее нарушения лежат в основе патогенеза большого числа заболеваний, в первую очередь хронических воспалительных и рецидивирующих процессов, высокая распространенность которых обуславливает значительные экономические потери. Современное адекватное лечение заболевания внутренних органов, включая применение рациональной иммунокоррекции невозможно без предварительной оценки состояния иммунной системы.

Оценка функционального состояния иммунной системы человека – одна из наиболее трудных проблем врача и до настоящего времени еще во многом не оптимизирована. В работе представлены критерии клинической диагностики позволяющие, квалифицировать иммунные нарушения, определить их степень тяжести, длительность и уровни нарушения. Это позволит определить иммунотропное действие различных повреждающих факторов (промышленных, природных и т.д.) природной среды, подобрать эффективную терапию, в том числе иммуноактивную и послужит основанием прогноза течения и исхода заболеваний.

Рекомендации рассчитаны для врачей всех специальностей, а также могут быть использованы при обучении студентов медицинских вузов, врачей-интернов, клинических ординаторов и аспирантов.

Методические рекомендации утверждены:
Ученым Советом НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН
(Протокол № 5 от 28 апреля 2008 г.)

Рецензент:
Профессор кафедры клинической иммунологии ГОУ ВПО КрасГМУ им.проф.
В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., проф. Куртасова Л.М.

В настоящее время во всем мире отмечается рост распространенности заболеваний, связанных с нарушением функции иммунной системы. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в XXI веке заболевания, связанные с нарушениями иммунной системы, выйдут на первое место, опережая сердечнососудистую патологию. При этом, поражая, в основном, трудоспособное население, эти заболевания наносят большой экономический ущерб.

С развитием клинической иммунологии, появилась возможность проведения сложнейших тончайших исследований по оценке состояния иммунной системы, выявления иммунных дефектов. Кроме того, за последнее время, был создан мощный арсенал иммуноактивных препаратов с различным спектром воздействия. К сегодняшнему дню накоплен определенный опыт их использования в клинической практике. Все это в целом позволило дать в руки врачу – клиническому иммунологу – оружие для борьбы с заболеваниями, связанные с дисфункцией иммунной системы.

Иммунные реакции, это часть общих реакций, которые обеспечивают жизнеспособность организма и поддержание здоровья. По целому ряду причин, деятельность иммунной системы у многих людей находится на грани декомпенсации или в некомпенсированном состоянии. Это сопровождается утратой способности к формированию полноценного иммунного ответа, сужением адаптационных возможностей организма и, как следствие, развитие заболеваний, связанных с иммунными нарушениями.

Оценка иммунной системы человека – одна из наиболее трудных проблем врача и до настоящего времени еще во многом не оптимизирована. Не смотря на это, важнейшая задача врача любой специальности – диагностика иммунных нарушений, определение степени их тяжести, прогноза течения и исхода заболевания, контроль эффективности терапии, в том числе иммуноактивной (иммуносупрессивной, иммуномодулирующей и т.д.), оценка иммунотропного действия различных повреждающих факторов (промышленных, природных и т.д.).

ОСНОВНЫЕ ПРИЗНАКИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Нарушения функции иммунной системы проявляется различными патологическими состояниями. Иммунопатология – это нарушение функционирования иммунной системы, от недостаточности до избыточного реагирования на экзо- и эндогенные антигены. С учетом патогенеза заболеваний и последующим проведением иммуноактивной терапии все иммунопатологические состояния по механизму действия следует определять как гипореактивные и гиперреактивные.

При гипореактивных (гипоэргических) состояниях следует выделять следующие синдромы.

1. Недостаточность (иммунодефицит) клеточно-эффекторного звена иммунитета, который можно диагностировать при наличии у больного следующих проявлений:

- ✓ вирусные инфекции – частые острые ОРВИ (более 4 раз в году у взрослых и не менее 6 раз у ребенка), инфекции вызванные вирусами герпеса, папилломы человека, гепатитов (В, С, G, F, D), контактиозного моллюска, повторные детские инфекции в возрасте старше 7 лет,
- ✓ грибковые инфекции кожи, ногтей, слизистых оболочек (молочница), внутренних органов, трихофития;
- ✓ опухоли различных видов и локализаций.

2. Гуморально-эффекторный иммунодефицит (недостаточность) можно диагностировать при наличии у больного:

- ✓ бактериальных инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (более 3-4 раз в год, с затяжным течением, с остаточными явлениями в виде субфебрилитета, астении) – хронические тонзиллиты, гнойные отиты, гаймориты и другие синуситы;

- ✓ бактериальных инфекций легких (хронические бронхиты, с пневмониями в анамнезе или в качестве монозаболевания с бронхоспастическим компонентом или без него, острые и хронические пневмонии различной этиологии и тяжести). Инфекции вызываются инкапсулированными пиогенными микроорганизмами (стрептококками, пневмококками, *Haemophilus influenzae* и др.), поражающими верхние и нижние отделы респираторного тракта.
- ✓ бактериальных инфекций кожи и подкожной клетчатки (пиодермии, фурункулез, абсцессы, флегмоны, септические гранулемы, рецидивирующей парапроктит у взрослых);
- ✓ инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы;
- ✓ заболевания пищеварительного тракта, вызванные бактериями (стоматит, гингивит, пародонтит, язвенная болезнь, колит, энтероколит, холецистит, инфекционный гастроэнтерит);
- ✓ другие бактериальные инфекции – менингоэнцефалит, артрит, сепсис и пр.
- ✓ дисбактериозы, в том числе, кишечный дисбактериоз.

3. Синдром недостаточности регуляторного звена иммунитета диагностируется при сочетании вышеописанных синдромов. При этом необходимо выделить некоторые особенности течения этих заболеваний, а именно:

- ✓ затяжное или хроническое течение с частыми рецидивами (непрерывно рецидивирующие бактериальные и/или вирусные инфекции слизистых оболочек респираторного, желудочно-кишечного и мочеполового трактов, кожных покровов);
- ✓ активация условно-патогенной флоры, микст-инфекция, смена возбудителя в динамике болезни (как правило, на фоне специфической терапии), вовлечение в процесс других органов;
- ✓ устойчивость к стандартной специфической терапии или быстрое развитие рецидива после лечения.

Проявления анафилактических реакций

Локализация поражения	Проявления	Диагноз
Системная анафилаксия	Увеличение проницаемости сосудов, нарушение дыхания, тахикардия, артериальная гипотония, сердечная недостаточность, беспокойство, судороги, коллапс, смерть	Анафилактический шок
Кожа	Недомогание, слабость, эритема, локальное увеличение проницаемости сосудов, локальное покраснение	Крапивница, отек Квинке
Слизистые	Отек век, заложенность и зуд в носу, гиперемия или бледность, цианоз	Отек Квинке
Верхние дыхательные пути	Чихание, обильные выделения из носа, отек гортани, глотки, языка, охриплость, свистящее дыхание	Аллергический ринит, поллиноз
Бронхи	Спазм бронхов, одышка, увеличение слизистого отделяемого, воспаление дыхательных путей	Бронхиальная астма
Желудочно-кишечный тракт	Усиление перистальтики, рвота, дисфагия, тошнота, схваткообразная боль в животе, понос (иногда с примесью крови)	Пищевая аллергия

4. Синдром недостаточности макрофагально-фагоцитарного звена. Диагностические признаки нередко идентичны признакам синдрома недостаточности гуморального звена иммунитета. Однако обычно при этом синдроме бактериальные инфекции протекают вяло, без высокой температуры и других признаков воспаления. Характерными признаками недостаточности макрофагально-фагоцитарного звена считаются:

- ✓ рецидивирующие абсцессы разных локализаций;
- ✓ локальные бактериальные инфекции.

5. Гипорегенеративный синдром проявляется тогда, когда после повреждения не происходит возмещение дефекта ткани, идентично погибшей с восстановление структуры и способности органа к выполнению специализированной функции. То есть, если после заболевания функция органа не восстановилась, следует диагностировать гипорегенеративный синдром.

Гиперреактивные (гиперэргические) иммунопатологические состояния характеризуются следующими одним или несколькими синдромами:

1. Реагиновый (анафилактический, атопический) синдром. Клинические проявления реакции возникают обычно через 15-20 мин после контакта сенсибилизированного организма со специфическим аллергеном.

Различают анафилаксию общую (анафилактический шок) и местную (крапивница, отек Квинке, бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит, аллергический ринит). Хотя эти подразделения весьма условные, так как многие "местные" реакции значительно влияют на организм в целом и наоборот. Клинические признаки и нозологические формы представлены в табл. 1.

Выделяют три степени тяжести анафилактических реакций:

1. Легкие анафилактические реакции проявляются в течение 2 ч после контакта с антигеном. Длительность обычно не превышает 1-2 суток. Проявления обычно местные, без вовлечения других органов и систем и нарушения функции пораженного органа.

2. Анафилактические реакции средней тяжести. Начало и продолжительность такие же, как легкие анафилактические реакции. Однако происходит нарушения функции органа-мишени (бронхоспазм, отек слизистой гортани и бронхов, возможны отек Квинке, генерализованная крапивница, тошнота и рвота).
3. Тяжелые анафилактические реакции начинаются, как правило, внезапно, с проявлений, характерных для легких реакций. В течение нескольких минут развиваются выраженные нарушения функции органа-мишени, с вовлечением в процесс других органов и систем. Фиксируется бронхоспазм и отек гортани, которые проявляются хрипелостью, свистящим дыханием, одышкой, цианозом, иногда остановкой дыхания. Отек слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и спазм гладких мышц ЖКТ приво-

Перекрестно реагирующие антигены

Гетероантигены	Аутоантигены	Клинические проявления
β-Гемолитический стрептококк группы А	Кардиомиоцит	Ревматизм
β-Гемолитический стрептококк А ₁₂	Почечный клубочек	Гломерулонефрит
Антигены кишечной палочки O14, O86 и др.	Эпителий кишечника, антигены ЦНС	Неспецифический язвенный колит
Антигены <i>Yersinia enterocolitica</i> , Антигены <i>Pneumonia</i>	Эпителий щитовидной железы, Ацетилхолиновый рецептор скелетных мышц	Миастения гравес
Антигены менингококка группы В, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i>	Антигены ЦНС	Энцефалит

дят к схваткообразной боли в животе, поносу и рвоте. Возможны непроизвольное мочеиспускание и эпилептические припадки. Расширение сосудов и повышение их проницаемости приводят к снижению артериального давления, нарушению сердечного ритма, шоку и коме. Артериальная гипотония и дыхательная недостаточность нередко развиваются очень быстро. Они могут быть первыми проявлениями анафилактической реакции.

Чем быстрее развиваются анафилактические реакции, тем они тяжелее. Самая частая непосредственная причина смерти – отек гортани и нарушения сердечного ритма.

2. Антителозависимый цитотоксический синдром (цитолитический или антителозависимая цитотоксическая гиперчувствительность). Антителозависимый цитотоксический тип реакции наблюдается при попадании в организм гомологичных АГ, например, при переливании крови (в виде аллергических гемотрансфузионных реакций), при гемолитической болезни новорожденных, остром отторжении трансплантата. К цитотоксическому типу реакций относятся проявления лекарственной аллергии, такие как лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия и другие.

Один из механизмов развития аутоиммунных заболеваний также является антителозависимой цитотоксичностью, где в качестве АГ выступают собственные аутоантигены перекрестно-реагирующие с гетероантигенами (табл. 2).

Как исход антителозависимой цитотоксичности, можно считать воздействие АГ на клетку, в результате которого происходит стимуляция функции этой клетки. Механизм стимуляции объясняется тем, что выработанные АТ специфически реагируют с рецепторами клетки, активирующими ее. Примером такого состояния является гиперреактивность щитовидной железы при болезни диффузно-токсическом зобе.

3. Синдром патогенного воздействия иммунных комплексов. Болезни, обусловленные образованием иммунных комплексов, обычно связаны с хроническими персистирующими инфекциями (проказа, сифилис, малярия, стафилококковый эндокардит, геморрагическая лихорадка Денге, вирусный гепатит В, паразитарные инвазии и др.), аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.), поступления большого количества АГ в сенсibilизированный (легочное заболевание фермера, реакция Артюса) или интактный организм (сывороточная болезнь).

Одна из причин повреждающего действия иммунных комплексов может быть при недостаточности комплемента. В этом случае иммунные комплексы не взаимодействуют с комплементом, так как из-за его недостаточности не происходит активация фагоцитоза и иммунные комплексы не выводятся из организма, а адсорбируются в тканях. Аналогичный механизм развития связан с генетическими дефектами, которые приводят к образованию низкоаффинных антител и, как следствие, невозможностью связывать комплемент.

4. Клеточно-опосредованная цитотоксичность Клинически можно выделить два типа реакций клеточно-опосредованной цитотоксичности. Первая развивается при введении (диагностические пробы при туберкулезе, бруцеллезе, токсоплазмозе и прочее) или контакте с АГ (аллергеном), когда происходит интенсивный выброс растворимых медиаторов, что приводит к эритеме и образованию папулы (индурация), достигающих максимума через 24-48 ч. При втором типе через 21-28 суток развивается гранулематозная реакция. К основным заболеваниям с гранулематозными реакциями гиперчувствительности замедленного типа относятся проказа, туберкулез, шистосомоз, саркоидоз, болезнь Крона, бруцеллез, сифилис. Активация макрофагов лимфоцитами с образованием гранул может способствовать ограничению инфекции, а гиперчувствительность замедленного типа указывает на активацию Т-клеток, хотя инфекция при этом не всегда ликвидируется.

5. Синдром воспаления. Воспаление – эта реакция организма, связанная с местным раздражением или повреждением тканей, завершается устранением болезнетворной причины, регенерацией тканей, более или менее полным восстановлением их функций. Симптомы воспаления, описанные более 2000 лет назад, сводятся к пяти классическим признакам: краснота, припухание, боль, повышение температуры и нарушение функции. Встречается практически при всех проявлениях гипоэргических и гиперэргических реакций. Во многом от этого синдрома зависит динамика течения заболевания, его исход и последствия.

Однако воспаление не ограничивается только местными проявлениями. Воспалительная реакция оказывает выраженное влияние на весь организм. Со стороны обмена веществ наблюдается усиление анаэробных процессов. В связи с этим в крови возрастает концентрация недоокисленных продуктов обмена, концентрация молочной кислоты увеличивается в 1,5-2 раза по сравнению с нормой. Увеличение содержания недоокисленных продуктов обмена возникает по двум причинам: во-первых, они поступают из очага воспаления в кровь, а, во-вторых, в результате интоксикации в организме наблюдается нарушение об-

мена веществ, что приводит к метаболическому ацидозу. Также возрастает концентрация азотных веществ в результате усиленного метаболизма белка и угнетения белкового синтеза.

Для воспаления характерно развитие лейкоцитоза. Сдвиг происходит, главным образом, за счет увеличения числа палочкоядерных нейтрофилов, появления юных форм и значительно реже миелоцитов. При преобладании внутриклеточных инфекций определяется увеличение лимфоцитов и моноцитов. В большинстве случаев число лейкоцитов при воспалении возрастает до $9-12 \times 10^9/\text{л}$, но может достигать и $20-30 \times 10^9/\text{л}$.

Величина СОЭ увеличивается при остром воспалении в несколько раз (5-10 и более), причем имеется определенное соответствие между этим показателем и степенью тяжести процесса.

Лихорадка возникает при воспалении в результате воздействия на терморегулирующие центры пирогенами, образующихся в очаге воспаления. В большинстве случаев интенсивность лихорадочной реакции соответствует степени воспаления, однако, при нарушении реактивности организма эта закономерность не проявляется.

Реакция организма на острое воспаление характеризуется также изменениями со стороны системы гемостаза. При воспалении имеет место преобладание тенденции к гиперкоагуляции.

Следует отметить, что при развитии иммунопатологического состояния принимает участие, как правило, не один, а несколько типов реакций. При этом, учитывая клонально-селекционный тип реагирования иммунной системы, могут даже сочетаться гипоэргические и гиперэргические типы. Поэтому в клинической работе необходимо определить наличие и охарактеризовать тот или иной синдром, оценить степень его тяжести, определить причины его возникновения, при необходимости провести дополнительные лабораторные и инструментальные исследования. В дальнейшем определить необходимость коррекции и организовать динамическое наблюдение.

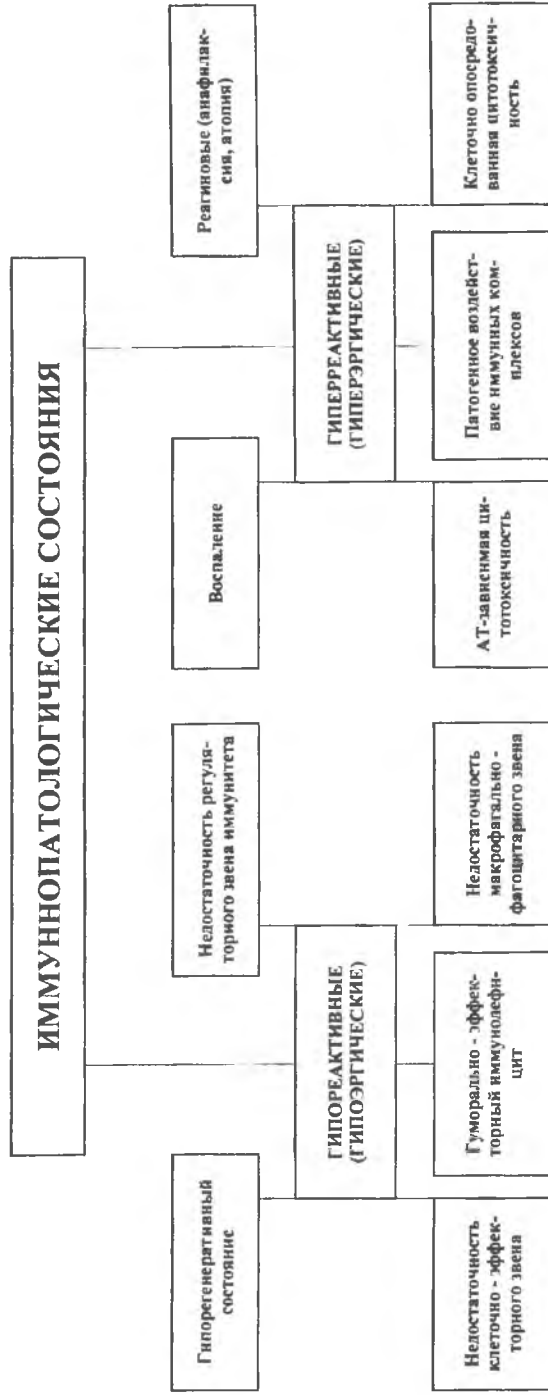


Рис. 1 Синдромы иммунопатологических состояний

КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ

Для диагностики иммунопатологических состояний используются все методы и приемы, применяемые в клинике внутренних болезней (опрос больного, анализ анамнестических данных, объективный осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования). Они позволяют определить предварительный диагноз и на основании этого начать лечение и проведения профилактических мероприятий. Предварительный диагноз позволяет существенно уменьшить объем лабораторных и инструментальных исследований для уточнения диагноза.

На первом этапе проводится **расспрос больного**, выясняются жалобы на момент осмотра. Вначале выясняется наличие общепатологических симптомов (лихорадка, слабость, нарушение сознания, снижение веса и др.), а затем активным опросом по органам и системам необходимо выявить основные и второстепенные признаки, уточняя их по времени, интенсивности, продолжительности, локализации и т.д. Уже на данном этапе врач составляет представление о преобладающей патологии. При характеристике жалоб больного необходимо уточнять их, обращая внимания на определенные выше синдромы, с детальным восстановлением всего хода заболевания.

Для иммунопатологических состояний наибольший интерес представляет следующие проявления:

1. Повышение температуры тела является одним из главных признаков воспалительной реакции, как при инфекциях, так и при аутоиммунных заболеваниях, опухолях, некоторых формах аллергии. Для вирусных инфекций характерно, что длительность лихорадки не превышает 5 дней, наоборот длительное повышение температуры тела (свыше месяца) свидетельствует о хроническом течении инфекционного (бактериального) или другого воспалительного процесса. Отсутствие температурной реакции

при инфекциях свидетельствует о недостаточности макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета. Для объективной оценки температурной реакции необходимо производить измерения температуры тела через два часа с построением температурной кривой.

2. Боли, их локализация и интенсивность, особенности проявления непосредственно свидетельствует о поражении определенного органа. При этом выраженность, какой-либо органной патологии может доминировать в клинической картине заболевания и служит основанием для определения диагноза. Боли характерны при инфекционных и других поражениях любого органа. Боли в суставах являются почти универсальным симптомом ревматических болезней. Головная боль – одно из проявлений интоксикации и т.д.

3. Реакция дыхательных путей (кашель, одышка, чихание, заложенность носа) являются проявлением инфекционных или аллергических поражений респираторного тракта человека.

4. Реакция желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея, запоры, желтуха). Диарея (понос) – учащенное (свыше 2-х раз в сутки) выделение жидких испражнений. Из многообразия причин диареи наиболее часто причина острых проявлений (до 2-х недель) связана с микробными поражениями и аллергическими реакциями. Хронические диарреи (продолжающиеся более 2-х недель или имеющие рецидивирующее течение) могут быть при нарушениях микробного соотношения в кишечнике, аутоиммунных заболеваниях и опухолях. По этим же причинам у пациента могут возникать и запоры. По набору жалоб можно ориентировочно судить о уровне поражения ЖКТ.

5. Желтушное окрашивание кожи (желтуха) хорошо заметный признак, обращающий на себя внимание не только врача, но и больного. Одна из причин желтухи это хроническая вирусная инфекция, другие тяжелые инфекции, аутоиммунные поражения печени.

6. Высыпания на коже (экзантемы) имеют большое значение в диагностике иммунопатологий. Это связано с тем, что высыпания встречаются при многих иммунопатологических состояниях и хорошо заметны. Экзантемы весьма разнообразны, они различаются по характеру отдельных элементов, локализации, этапности высыпания, наличию зуда.

7. Отделяемое из очага воспаления имеет большое значение в дифференциальной диагностике. Гнойные (зеленое, желтое) выделения характерно для бактериальных инфекциях, при вирусных инфекциях и аллергических реакциях – бесцветное серозное отделяемое. При грибковых поражениях, отделяемое невыраженное с белым оттенком.

8. При всех реакциях иммунитета задействована лимфатическая система и непосредственно лимфатические узлы. Нередко пациент сам обращает внимание на увеличение лимфатических узлов и их болезненность.

Анализ анамнестических данных является основным этапом в постановке диагноза дисфункции иммунной системы. Анамнестические данные позволяют выявить основные синдромы иммунных нарушений, понять причины, приведшие к формированию дисфункций, определить прогноз и эффективность лечения, наследственную предрасположенность к иммунопатологиям.

Анализируя документацию и проведя расспрос пациента, следует выяснить, как часто пациент болеет вирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями (грипп и другие ОРВИ, бронхит, пневмония, ангины, гайморит и другие синуситы, пиелонефрит, фурункулез и т.д.), как в настоящее время, так и в прошлом, их частота, преимущественная локализация. Носят ли эти заболевания затяжной характер, есть ли очаги хронической инфекции, имеется ли рецидивирующая герпетическая инфекция, хронический вирусный гепатит, дисбактериоз. Определить возможность регенеративных процессов (как заживают раны, другие повреждения).

Грубые иммунодефициты позволяют длительно персистировать в организме представителям различных видов патогенной бактериальной и

вирусной микрофлоры, в том числе хламидиям, ВГЧ, ВЭБ, ЦМВ, энтеровирусам, вирусам гепатита В и С, вирусам папилломы человека и другим внутриклеточным инфекциям. Все это ведёт не только к дальнейшему осложнению состояния организма человека, но и вызывает риск появления онкологических изменений, особенно, если у ближайших родственников больного уже отмечались случаи онкологических заболеваний. Очень грубые формы иммунодефицитов вызывает ВИЧ-инфекции, что даже дало “второе” название этой инфекции – синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). В процессе своей жизнедеятельности в организме больного, ВИЧ-инфекция вызывает дальнейшее усугубление тяжести иммунопатологического состояния и, в большинстве случаев, приводит к возникновению у больного СПИД-ассоциированных заболеваний.

При наличии аллергических реакций, необходимо установить какая пища, лекарства, другие факторы вызывают зуд, сыпь на коже, приступы удушья, отеки различной локализации, немотивированный внезапный насморк. Возникают ли эти состояния немотивированно или связаны с чем-то еще. Предположительно выявить этиологически значимый аллерген. Определить факторы риска, способствующих развитию аллергий: наследственная предрасположенность, влияние окружающей среды (климата, погоды, физических факторов, сезонности). Определить влияние бытовых факторов (скученность, домашние животные, птицы, сырость в помещении, мягкая мебель, ковры и т.д.). Оценить клинический эффект от применения антиаллергических средств и/или элиминации аллергена.

Также необходимо выявить у больного наличия опухолей различных типов и локализаций, анемий и лейкопений, увеличение лимфатических узлов. Наличие у родственников лимфопрлиферативных и онкологических заболеваний.

Суммарно можно для оценки иммунной системы предложить ответить на следующие вопросы и чем больше вопросов, на которые пациент

ответит “Да”, тем, ориентировочно, сильнее расстройства функции иммунной системы. Вот эти вопросы:

- ✓ Часто ли у пациента развиваются простудные заболевания (более 4 раз в году у взрослых и 6 раз у ребенка)?
- ✓ Бывает ли без причины температура 37,0 - 37,5° С раз в неделю или чаще?
- ✓ Выявляются ли у пациента заболевания органов дыхания чаще 2 раз в год? Кашель более одного месяца? Кашель с отделением мокроты в течение года более 2-х мес? Отделение мокроты суммарно в течение года более 1-го мес? Бывают ли у больного охриплость, свистящее дыхание, одышка? Бывает ли чувство удушья (возникающее при простудных заболеваниях, при цветении растений, на пыль, без видимых причин)? Отмечается ли заложенность и зуд в носу, чихание, обильное выделение из носа?
- ✓ Поражения желудочно-кишечного тракта. Диарея, продолжающаяся более 2-х недель или имеющая рецидивирующее течение, желтуха?
- ✓ Имеются ли у пациента хронические воспалительные заболевания (хронический бронхит, тонзиллит, отит, простатит, цистит, уретрит, нефрит, гайморит, фронтит, синусит и т.д.)? Носят ли заболевания затяжной характер, с длительной нетрудоспособностью и/или с госпитализацией?
- ✓ Диагностировали у пациента хронический вирусный гепатит (В, С, Д и др.), герпес с обострением чаще 2-х раз в течение года, цитомегаловирусная инфекция, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр, ВИЧ-инфекция, дисбактериоз кишечника, аллергические реакции, аутоиммунные заболевания?
- ✓ Развивались ли у пациента в течение года обострения хронических синуситов (гайморит, фронтит, этмоидит), ангина, отит, обострение бронхита с гнойным отделяемым, пиодермия, фурункулез, гидраденит, угревая сыпь, грибковые инфекции кожи (кандидамикоз, дерматомироз),

ногтей, слизистых оболочек (молочница), внутренних органов (дыхательных, пищеварительных, мочеполовых и т.д.), трихофития?

- ✓ Диагностировались ли у пациента в последние три года абсцессы, флегмоны, септические гранулемы, парапроктит, цистит, пиелонефрит, другие инфекции мочеполовой системы, язвенная болезнь, колит, энтероколит, хламидиоз, микоплазмоз, папиломатоз?
- ✓ Диагностировались ли у пациента доброкачественные опухоли, папилломы, полипы, злокачественные опухоли, менингоэнцефалит, сепсис, перитонит, пневмонии более одного раза в течение жизни, туберкулез, сифилис, малярия, стафилококковый эндокардит, паразитарные инвазии (лямблиоз, описторхоз, дифиллоботриоз, токсоплазмоз и пр.)?
- ✓ Болел ли пациент после 16 лет корью, краснухой, эпидемическим паротитом (свинкой), вирусным гепатитом А, ветряной оспой, опоясывающим герпесом (лишаем), везикулярным стоматитом?
- ✓ Диагностировались ли у пациента заболевания, вызываемые различными инфекциями, которые носят затяжно/рецидивирующее течение?
- ✓ Встречались ли у пациента заболевания устойчивые к стандартным методам лечения?
- ✓ Развивались ли у пациента осложнения основного заболевания?
- ✓ Медленно ли заживают у пациента раны?
- ✓ Имеются ли у пациента врожденные аномалии?
- ✓ Страдает ли пациент или его родственники каким-либо онкологическим, аутоиммунным заболеванием, аллергиями?

Дополнительно достаточно большой объем информации можно получить анализируя:

- результаты всех ранее проведенных по любому поводу диагностических исследований, как нормальных (а в них разброс различных параметров в пределах нормы индивидуален), так и патологически измененных;
- ранее сделанные по любому поводу инструментальные исследования;

- развернутое исследование инфекционного статуса, зачастую с дополнительными исследованиями на гепатиты и урогенитальные инфекции;
- клинический анализ крови (определяется общее количество клеток иммунной системы в периферической крови);
- биохимический анализ крови, включающий в различных случаях липидограмму, белковые фракции, коагулограмму, билирубин и другие показатели;
- бактериологическое исследование отделяемого из носа и мазка из зева или других органов;
- исследование на кишечный дисбактериоз (одной из важных характеристик для лечения и дальнейшего прогноза течения иммунных нарушений является наличие и оценка дисбиотических процессов кишечника).

Анализируя анамнез больного, следует попытаться найти причину возникновения иммунодефицита и составить предварительное заключение о наличии дефекта в том или ином звене иммунной системы.

Зачастую больные с приобретенным иммунодефицитом, могут достаточно четко определить сроки его возникновения. В этих случаях они указывают, что нарушения в состоянии здоровья возникли у них после стресса, тяжелого заболевания, облучения, перегрузок и т.д. В качестве причин иммунодефицита могут быть также профессиональные вредности: воздействие химикатов, канцерогенных веществ, облучение, контакт с гербицидами, сверхвысокими частотами и др.; злоупотребление алкоголем, курение, применение наркотиков.

Тщательный анализ анамнеза позволяет сделать предварительное заключение о поражении определенного звена иммунитета. Наиболее важный момент это анализ перечня перенесенных заболеваний. В этом смысле важно опираться на знание болезней-масок иммунодефицита. Указания в анамнезе на вирусные инфекции, грибковые поражения, наличие аутоиммунной патологии, онкозаболеваний дают основание думать о возможных нарушениях в Т-клеточном звене иммунитета. В то же время, если

у больного отмечается целый ряд перенесенных бактериальных инфекций (сепсис, остеомиелит, бактериальные пневмонии, ангины, аднексит и др.) то, скорее всего, можно предположить нарушение гуморального звена иммунитета. В тех случаях, когда у больного имеются данные о перенесенных им болезнях-масках как Т-клеточного, так и гуморального иммунитета, то предполагается комбинированный тип поражения иммунной системы.

Достаточно трудно, скорее невозможно, клинически дифференцировать болезни-маски гуморальной недостаточности и нарушений фагоцитоза. Как в том, так и в другом случае у больных на первый план выходят заболевания бактериальной природы. Решающими в этом случае будут данные лабораторных исследований иммунной системы.

Важно отметить, что практически всегда иммунные реакции нарушаются разнонаправлено – когда одни из них неадекватно понижаются, другие неадекватно повышаются, что называется дисбалансом иммунной системы. Поэтому у больных с аллергией почти всегда наблюдаются и признаки недостаточности эффекторного звена (хронические воспалительные процессы или склонность к частым ОРВИ и др.), а у пациентов с иммунодефицитными состояниями присутствует в какой-либо форме и симптоматика аллергии. Следует помнить, что при всяком длительно протекающем воспалительном процессе обязательно происходит местная сенсибилизация. И в этом еще одна опасность осложнений, которую несут хронические воспалительные процессы. В частности, хронические или частые бронхиты могут спровоцировать возникновение бронхоспазмов и бронхиальной астмы.

Объективный осмотр. Системный осмотр пациента поможет определить диагноз заболевания и выявить признаки поражения иммунной системы. Специфических симптомов признаки дисфункции иммунной системы не имеют. Тем не менее, при физикальном обследовании, возможно,

оценить состояние органов и тканей иммунной системы (лимфатических узлов, селезенки, миндалин), описать иммунопатологические реакции.

Осмотр кожных покровов позволяет выявить многие патологические состояния. Нередко на коже появляются различные морфологические элементы, отражающие различные заболевания. Многие иммунопатологические состояния имеют специфические признаки поражения (атопический дерматит, СКВ, герпес, абсцессы, фурункулы и т.д.).

Различают следующие проявления поражения кожи, связанные с иммунными реакциями:

1. **Розеола** – небольшое пятнышко (2-5 мм) розового, красного или пурпурно-красного цвета округлой формы за счет локального расширения сосудов.

2. **Пятно** – аналогичное розеоле образование размерами от 5 до 20 мм.

3. **Папула** – бесполое поверхностное образование кожи, выступающее над уровнем кожи, размерами от 1 до 20 мм. Оно может быть коновидным, плоским, полушаровидным. Обусловлено пролиферацией эпидермиса и развитием воспалительного инфильтрата. Слияние отдельных папул образуют бляшки.

4. **Эритема** – это обширные участки гиперемии кожи красного или пурпурно-красного цвета, обычно образуется в результате слияния крупных пятен, однако может быть воспалительного характера. Часто встречается при аутоиммунных заболеваниях.

5. **Бугорок** – бесполое образование от 3-5 до 20 мм, возникающее вследствие развития в дерме воспалительного инфильтрата (гранулемы), цветом - от розово-красного до медно-красного. В отличие от папулы бугорок залегает глубоко в дерме.

6. **Узел** – ограниченное плотное образование диаметром от 1 до 5 см и более, расположенное в глубоких отделах дермы и подкожной клетчатке, возникает за счет воспаления. Является проявлением гиперэргических реакций.

7. **Волдырь** – бесполой элемент островоспалительного характера. Типичным является бледно-белая окраска в центре с безбелковым экссудатом и розовато-красная на периферии. При появлении волдыря возникает зуд и жжение.

8. **Пузырек** – мелкое полостное образование, содержащее серозную или серозно-геморрагическую жидкость, размерами от 1,5 до 5 мм. Бывает при вирусных инфекциях или аллергических реакциях.

9. **Пустула или гнойничок** – представляет собой пузырек с гнойным содержимым. Может быть, как этап развития пузырька и/или при бактериальных инфекциях.

10. **Пузырь** – полостное образование размером более 5 мм с серозным или серозно-геморрагическим содержимым. Пузыри возникают при инфекциях, аллергических реакциях.

11. **Эрозии** – дефект эпидермиса, обычно образуются после вскрытия пузырей, пустул, пузырей.

12. **Язва** – глубокий дефект кожи, захватывающий эпидермис, дерму, иногда и подлежащие ткани. Наличие кожных язв свидетельствует о нарушении процессов регенерации.

Аналогичные поражения можно выявить и при осмотре видимых слизистых. Особенно важно определение наличие вирусных, бактериальных и грибковых поражений, что свидетельствует об иммунной недостаточности. Также подтверждением иммунной недостаточности служит и небольшие размеры миндалин, не выступающих за пределы небных дужек.

На коже тела и видимых слизистых могут быть и другие морфологические образования: папилломы, фибромы, ангиомы, меланомы, лимфомы и пр. При выявлении подобных образований пациента необходимо направить к хирургу или онкологу.

Изучение лимфатических узлов еще один из важнейших этапов диагностики иммунных нарушений. Лимфатические узлы в норме не видны и практически не прощупываются. Увеличиваются лимфатические узлы при

многих инфекционных заболеваниях. В зависимости от характера патологического процесса их размеры могут достигать до 3-4 см. Они могут увеличиваться локально только в одной области (подчелюстные, шейные и пр.) или несколько групп (генерализованная лимфаденопатия). Чем больше групп лимфатических узлов увеличено, тем тяжелее иммунопатологическое состояние.

Состояние опорно-двигательной системы имеет большое значение для диагностики аутоиммунных заболеваний. Для них характерно развитие суставного синдрома. Локализация, динамика развития, характер поражения, оценка нарушения функции позволяют достоверно установить диагноз и оценить степень иммунопатологических реакций при этих заболеваниях.

При оценке респираторной системы, возможно, выявить инфекционно-воспалительные и аллергические реакции. В зависимости от иммунопатологических реакций могут преобладать поражения того или иного отдела органов дыхания (ринит, ринофарингит, бронхит, пневмония и др.) с определенными данному уровню поражения проявлениями.

Поражения желудочно-кишечного тракта часто встречается при иммунопатологических состояниях. Проявления инфекции и дисбиотические расстройства (вздутие живота, болезненность и урчание при пальпации живота, язык с грязно-белыми налетами и прочее) являются признаками гипозергических реакций больного. Большое значение при осмотре придается печени и селезенки. Увеличение этих “иммунных” органов в большинстве случаев свидетельствуют о дисфункции иммунитета. Небольшое увеличение печени можно определить перкуторно. При выраженных изменениях эти органы пальпируются. При этом следует обращать внимание на степень увеличения и плотность органов, а так же их болезненность.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ

В патогенезе развития иммунопатологического состояния принимает участие, как правило, не один, а несколько типов реакций при этом, учитывая клонально-селекционный тип реагирования иммунной системы, могут сочетаться гипозергические и гиперэргические типы реакций. Поэтому в клинической работе необходимо определить наличие и охарактеризовать тот или иной синдром, оценить степень его тяжести, определить причины его возникновения, при необходимости провести дополнительные лабораторные и инструментальные исследования (табл.3).

Таблица 3

Классификация иммунных нарушений				
Длительность	Этиология	По патогенезу		Степень тяжести
		Механизм	Уровень нарушения	
Стойкие	Врожденные	Гипореактивные	Макрофагально-фагоцитарное звено	Средне-тяжелая
	Индукцированные (экзогенные, эндогенные)	Гиперреактивные	Клеточно-эффекторное звено Гуморально-эффекторное звено	
Транзиторные	Спонтанные	Смешанные	Регуляторное звено	Тяжелая
			Комбинированные нарушения	

Предварительный диагноз нарушений функции иммунной системы базируется только на основании анализа клинических данных при выявлении синдромов нарушения функции иммунной системы.

В дальнейшем при наличии иммунопатологического состояния очень важно определить **длительность его течения**. Выделяют транзиторные и стойкие проявления дисфункции иммунной системы:

1. Транзиторные (острые) иммунопатологические состояния развиваются за счет острых патологических процессов и воздействий (инфекции, гравмы, интоксикации и т.д.) и по длительности протекают не более 6 месяцев.

2. Стойкие, хронические дисфункции иммунной системы возникают вследствие длительно действующих патологических процессов (хронические гнойно-воспалительные заболевания, аутоиммунные нарушения, опухоли, персистирующие инфекции и т.д.) диагностируемые более 6 месяцев.

Следующим этапом необходимо попытаться определить **причину возникновения (этиологию)** иммунопатологического состояния. В зависимости от причин и механизмов формирования, выделяют три основные формы иммунных нарушений.

1. Индуцированная, обусловленная влиянием на иммунную систему конкретных воздействий: радиационных, химических, включая химиотерапию при злокачественных заболеваниях; наличием тяжелых нейроэндокринных, обменных и других заболеваний, требующих длительного применения медикаментов, обладающих иммунодепрессивными и иммуносупрессивными свойствами, при поражении иммунной системы микроорганизмами (например, ВИЧ).

Суммируя этиологические и патогенетические факторы развития иммунопатологий, можно выделить следующие причины их развития:

1. Инфекции и инвазии: острые и хронические вирусные, бактериальные, микст-инфекции, протозойные и глистные инвазии.

2. Повреждающие факторы внешней среды физического и химического характера (температурные, лучевые, антропогенные загрязнения окружающей среды химическими токсическими веществами – тяжелыми металлами, пестицидами, хлорсодержащими веществами, радионуклидами и т.п., формирование разнообразных физических полей, широкое использование источников неионизирующих излучений), в том числе экологические (включая экологические катастрофы планетарного масштаба, типа аварии на ЧАЭС и др.).

3. Интоксикации различного генеза как экзогенные (отравления), так и эндогенные (тиреотоксикоз, декомпенсированный сахарный диабет).

4. Ятрогенные факторы: длительный прием иммуносупрессантов, включая глюкокортикоиды, и цитостатики.

5. Метаболические факторы:

Алиментарные – Как правило за счет нарушения питания возникает белково-калорийная недостаточность, дефицит микроэлементов (Zn, Cu, Fe), витаминов (А, С, Е, фолиевой кислоты), истощение, кахексия, потеря белка через кишечник, почки, врожденных нарушениях метаболизма, ожирении и др.

Гипоксические – вследствие гипоксии различного генеза.

Эндокринные – нарушения обмена веществ вследствие заболеваний органов эндокринной системы.

Разнообразные *стрессовые воздействия* (острые тяжелые психотравмы, длительные интеллектуальные и физические перегрузки, хронический дефицит сна, тяжелая травма, ожоги, массивные кровотечения, операции, спортивные перегрузки, психические травмы и т.п.).

Истощение антиоксидантной системы в результате хронической инфекции, радиационных поражений, заболеваний внутренних органов

6. Оперативные вмешательства, травмы.

7. Состояния, приводящие к потере клеток иммунной системы и иммуноглобулинов (кровотечения, лимфоррея, нефриты).

8. “Физиологические” иммунодефициты, возникающие в периоды физиологических изменений в иммунной системе: ранний детский возраст, старческий возраст, беременность.

Вышеописанные факторы (нередко их сочетание) приводят к повреждающему воздействию на клетки иммунной системы прямо и/или опосредованно. Повреждающее действие того или иного фактора может приводить к гибели клеток, блокаде их рецепторов, нарушению метаболизма клеток, дисбалансу субпопуляций лимфоцитов, дисбалансу цитокинов и других биологически активных веществ и другим изменениям, вызывающим иммунную дисфункцию и иммунопатологии разной степени тяжести,

продолжительности и разной степени вовлечения звеньев иммунной системы.

2. Спонтанная форма дисфункции иммунной системы, развивающаяся без видимых причин и характеризующуюся наличием клинических признаков иммунных нарушений. Эта форма ВИН встречается в клинической практике наиболее часто.

Однако врачу необходимо выявить причину иммунопатологии, так как простое исключение патогенетического фактора уже приведет к клиническому эффекту.

Можно предположить, что в основе многих, а может быть практически и всех клинических форм иммунных нарушений, проявляющихся у взрослых в виде повышенной инфекционной заболеваемости, лежит первичная иммунологическая недостаточность какого-то компонента иммунной системы, скомпенсированная до определенного времени за счет нормальной или высокой функциональной активности других компонентов этой системы. Как правило, в этих случаях отсроченное наступление симптомов заболевания является результатом наличия у данного индивидуума умеренного генетического дефекта. Их изменение со временем и позволяет клинически проявиться первичному, пусть даже легкому дефекту иммунной системы. Поэтому если на настоящем этапе не выявлены причины иммунопатологии, то это не только следствие неадекватного методического подхода, использования неадекватного материала для исследования, но и невозможность идентифицировать имеющуюся поломку на данном этапе развития методической базы.

Классически при **врожденных формах** иммунной патологии следует выделить состояния связанные с генетическими блоками (пороками развития иммунной системы).

Блок 1 – Отсутствуют стволовые клетки, поэтому организм практически беззащитен. Не образуются ни Т- ни В-лимфоциты.

Блок 2 – Полное выключение клеточного иммунитета.

Блок 3 – “Молчит” гуморальный иммунитет. Антитела не вырабатываются. У больных детей выражена склонность к бактериальным инфекциям.

Блок 4 – Снижено число В-лимфоцитов, синтезирующих Ig G.

Блок 5 – Уменьшено число В-лимфоцитов, синтезирующих Ig A.

Блок 6 – Затрагивает процессы созревания и выхода Т- лимфоцитов в периферические лимфоидные органы и кровяное русло.

Блок 7 – Не затрагивает функцию клеток и органов иммунной системы в целом. Определяется точечными мутациями в геноме, что приводит к образованию полиморфных вариантов белков и нарушению их функции (структурной, регуляторной, рецепторной, функциональной). Тяжесть иммунного нарушения зависит от роли белка(ов) и степени нарушения его(их) функции при развитии иммунного ответа (табл 4).

По механизму действия иммунных нарушений необходимо выделить – гипореактивную и гиперреактивную реакции, также необходимо добавить смешанный вариант дисфункции иммунной системы, которая проявляется признаками, отнесенными к обеим квалификационным категориям. Такие нарушения нередко встречается в клинической практике.

Различные компоненты иммунной системы принимают неодинаковое участие в иммунном ответе, поэтому по характеру клинической картины предварительно можно судить о том, на каком уровне иммунитета имеется дисфункция и в дальнейшем подтвердить это лабораторными исследованиями. Уровень нарушения иммунной системы определяются синдромами описанными выше. Отдельно необходимо квалифицировать комбинированные иммунные нарушения, которые характеризуются необычайно тяжелым течением патологических процессов, и без соответствующего лечения могут привести к летальному исходу.

По распространенности и по степени тяжести необходимо выделить иммунные нарушения легкой, среднетяжелой и тяжелой степени.

Клинические проявления дефектов выработки белков иммунной системы

Дефекты белков	Клинические проявления
Компонент комплемента C1q	Иммунокомплексная патология (системная красная волчанка, гломерулонефрит)
Компоненты комплемента C1r, C4, C2	Системная красная волчанка, пиогенные инфекции
Компоненты комплемента C3, фактор Н, C3b-инактиватор	Рецидивирующие пиогенные инфекции, системная красная волчанка, гломерулонефрит
Компоненты комплемента C5, C6, C7, C8	Рецидивирующие инфекции, вызванные бактериями рода <i>Neisseria</i>
Компонент комплемента C1-ингибитор	Наследственный ангионевротический отек
Рецепторы к комплементу CR3, CR4, LFA-1	Пиогенные инфекции, сепсис, гингивит
Фактор, ускоряющий распад C3-конвертаз DAF	Гемолиз с пароксизмальной ночной гемоглобинурией
Фактор Р (пропердин)	Рецидивирующие инфекции, вызванные бактериями рода <i>Neisseria</i>
Молекулы адгезии лейкоцитов	Рецидивирующие инфекции кожи, подкожной клетчатки, респираторного тракта, увеличение лимфоузлов
Миелопероксидаза	Инфекции, вызванные грибами рода <i>Candida</i>
ИФН-γ (гипериммуноглобулинемия E)	Повторные стафилококковые “холодные” абсцессы подкожной клетчатки. Деструктивные пневмонии переломы трубчатых костей, экзема

Предлагается выделять три степени тяжести: легкую, среднетяжелую и тяжелую. Иммунные нарушения легкой степени характеризуются локальным поражением с вовлечением в процесс одного органа без нарушений функций всего организма. Иммунные нарушения тяжелой степени это генерализованные процессы с нарушением функций организма с угрозой

для жизни больного. Все оставшиеся клинические случаи следует квалифицировать как среднетяжелые.

Локальные (местные) иммунные нарушения, возникающие на фоне патологии барьерных тканей (кожа, слизистые), чаще всего вследствие воспалительного процесса. Во внутренних органах повреждение местных клеток иммунной системы и затруднение поступления лимфоцитов, фагоцитов, антител из крови может происходить вследствие нарушения микроциркуляции, ацидоза и т.п. Такие иммунодефициты имеют место у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями верхних дыхательных путей, ЛОР-органов, ареактивно текущими ранами и ожогами, а также при состояниях тканей, описываемых онкологами как предраковые: хронический воспалительный процесс, рубцы, длительно незаживающие трофические язвы и т.д. Обычно такие иммунные нарушения легкой степени.

Системные иммунные нарушения – это нарушения средней и тяжелой степени, когда в процесс вовлечены органы и системы всего организма.

В качестве построения диагноза иммунных нарушений можно привести следующие примеры:

1. Транзиторные, индуцированные (экзогенные), гиперреактивные нарушения гуморально-эффекторного звена иммунитета, средней степени тяжести.
2. Стойкие, спонтанные, гипореактивные нарушения макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета, легкой степени тяжести.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ало А. Д. Общая аллергология. — М.: Медицина, 1978. — 428 с.
- 2 Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии/под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова. — М.: Мед. информационное агентство, 2003. — 236 с.
- 3 Змушко Е. И., Белозеров Е. С., Митин Ю. А. Клиническая иммунология: руководство для врачей. — СПб.: Питер, 2001. — 576 с.
- 4 Игнатов П. Е. Иммунитет и инфекция. — М.: Время, 2002. — 352 с.
- 5 Клиническая иммунология/под ред. А. М. Земскова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 320 с.
- 6 Клиническая иммунология и аллергология/под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана; пер с англ. — М.: Практика, 2000. — 447 с.
- 7 Клинические рекомендации. Аллергология/под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 240 с.
- 8 Клинические рекомендации. Ревматология/под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 288 с.
- 9 Петров Р. В. Иммунология. — М.: Медицина, 1987. — 415 с.
- 10 Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А.- Новосибирск: Наука. 2009.-274 с.
- 11 Рахманова А. Г. ВИЧ-инфекция. — СПб., 2004. — 696 с.
- 12 Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: пер. с англ. — М.: Мир, 2000. — 592 с.
- 13 Сизикина Л. П., Андреева И. И. Справочник по клинической иммунологии. — Ростов н/Д.: Феникс, 2005. — 448 с.
- 14 Хантов Р. М. Иммунология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 320 с.
- 15 Ярилин А. А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 608 с.
- 16 Abbas A. K., Lichtman A. H. Basic Immunology 2-ed. — Elsevier, 2004. — 322 p.

- 17 Burmester G. -R., Pezzutto An. Color Atlas of Immunology — Thicine, 2003.— 332p.
- 18 Chiodini P. L., Moody A. H., Manser D. W. Atlas of medical Helminthology and Protozoology.-Edinburgh, 2003.— 81 p.
- 19 Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells. - ISSCR, 2008.— 19 p.
- 20 Keogan M. T., Wallace E. M., O'Leary P. Concise Clinical Immunology for Healthcare Professionals — New York, 2006. — 426 p.

Подписано в печать 08.12.09.
Бумага офс. 65 гр/м². Печать ризограф.
Усл. печ. л. 1,86. Тираж 100 экз. Заказ № 3138.

Отпечатано в типографии ООО «Версо».
660079, г. Красноярск, ул. А. Матросова, 30к.
Тел. 235-04-89, 235-05-89