

**Министерство здравоохранения Украины
Высшее государственное учебное заведение
«Украинская медицинская стоматологическая академия»**

«Утверждено»

на заседании кафедры экспериментальной
и клинической фармакологии с
клинической иммунологией и
аллергологией

Заведующий кафедрой

Профессор _____ Т.А. Девяткина

«_____» _____ 2017 г. Пр. №__

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
для самостоятельной работы студентов
во время подготовки практического занятия**

Учебная дисциплина	Клиническая иммунология и аллергология
Модуль №1	Основы клинической иммунологии
Смысловой модуль №2	Иммунодефицитные заболевания и иммунозависимая патология
Тема занятия 5	Первичные и приобретенные иммунодефициты, их проявления в челюстно-лицевом участке. СПИД. Прирожденные и приобретенные иммунодефицитные заболевания: определение, причины, механизмы развития, классификация, диагностика. Роль приобретенных иммунодефицитных заболеваний в патогенезе разных болезней. Основные принципы лечения.
Курс	5
Факультет	подготовки иностранных студентов «Стоматология»

Полтава 2017

1. Актуальность темы:

В связи с неуклонным ростом заболеваемости и особенно торпидностью в лечении, все более актуальным становится вопрос о приобретенные иммунодефицитные заболевания (ПИЗ) и вторичную иммунную недостаточность (ВИН). Под этим термином согласно международной квалификации болезней нужно понимать нарушения иммунитета, которые возникают в результате соматических или иных болезней.

Вторичный (приобретенный) иммунодефицит - это клинко-иммунологический синдром, характеризующийся следующим: а) развивается, как правило, на фоне ранее нормально функционирующей иммунной системы; б) имеет устойчиво снижены функционально и морфологически показатели специфических и неспецифических факторов иммунореактивности; в) указанный иммунодефицит является зоной риска развития хронических инфекционных заболеваний, аутоиммунной патологии, аллергических болезней и опухолей.

2. Конкретные цели:

1. Изучить принципы диагностики, дифференциальной диагностики приобретенных иммунодефицитных заболеваний.
2. Изучить основные признаки иммунодиагностики, клинические проявления, тактику врача, подходы к лечению при изолированных иммуноглобулиновых и комбинированных Т- и В-зависимых иммунодефицитов.
3. Определить основные клинические и лабораторные признаки ПИЗ и он при клинических признаках персистенции вирусной и хламидийной инфекций.
4. Уметь проводить дифференциальную диагностику, определять спектр иммунологических обследований у больных с лимфаденопатией, лихорадкой неизвестного происхождения.
5. Изучить диагностику клинических и иммунопатологических изменений у больных с криоглобулинемией, синдромами хронической усталости.
6. Освоить тактику врача, принципы лечения и о приобретенных иммунодефицитных заболеваниях и вторичной иммунной недостаточности, которые развились при заболеваниях внутренних органов и хирургической патологии.
7. Развивать творческие способности в процессе клинических, теоретических, лабораторных исследований больных с ПИЗ и он.

3. Базовые знания, умения, навыки, необходимые для изучения темы (междисциплинарная интеграция)

Дисциплина	Полученные навыки
Анатомия	Знать строение тимуса, лимфатических узлов, пейеровых бляшек, селезенки, красного костного мозга. Провести физикальное обследование больных.
Нормальная физиология	Знать функционирования центральных и периферических органов иммунной системы. Овладеть основами клинко-лабораторных методов исследования.
Биохимия	Освоить основы биохимических лабораторных методов исследования. Действие цитокинов и действие различных групп биологически активных веществ.
Микробиология и вирусология	Знать иммунный ответ, диагностика бактериальной и вирусной инфекции. Овладеть основами специальных микробиологических методов исследования.
Терапия	Знать патогенез и клинические проявления аллергических заболеваний и вторичных иммунодефицитов. Уметь проводить сбор иммунологического и аллергологического анамнеза.
Фтизиатрия	Освоить механизмы развития клеточнозависимой иммунной реакции. Течение и клинические проявления туберкулеза.
Инфекционные болезни	Освоить патогенез, клинические проявления бактериальных и вирусных инфекций. Уметь диагностировать бактериальные и вирусные инфекции.

4. Задания для самостоятельной работы в процессе подготовки к занятию

4.1. Перечень основных терминов, параметров, характеристик, которые должен усвоить студент при подготовке к занятиям.

Термин	Определение
Синдром иммунологической недостаточности	Высокая чувствительность к инфекциям из-за нарушения гуморального, клеточного иммунитета.
Криоглобулинемия	Системное иммунопатологическим заболеванием, связанное с наличием в крови аномальных термоллабильных белков.

Агаммаглобулинемия	Неспособность производить иммуноглобулины, как правило, это врожденный иммунодефицит
Эссенциальный эозинофильный синдром	Устойчивое увеличение числа эозинофилов, более 0,6 г/л в периферической крови с исключением общеизвестных причин развития заболевания.
Стволовая клетка крови	гемопозитическая клетка костного мозга и является родоначальницей всех клеток крови, предшественницей как кроветворных так и лимфоидных органов.

4.2. Теоретические вопросы к занятию:

1. Понятие приобретенного иммунодефицита. Причины возникновения, клинические признаки, иммунодиагностика.
2. Основные принципы классификации приобретенных иммунодефицитных состояний.
3. Основные признаки иммунодиагностики клинические проявления, тактика врача, подходы к лечению при изолированных иммуноглобулиновых и Т- и В-зависимых иммунодефицитах.
4. Основные клинические и лабораторные признаки СОИ и он при клинических признаках персистенции вирусной и хламидийной инфекций.
5. Дифференциальная диагностика спектр иммунологических обследований у больных с лимфаденопатией, лихорадкой неизвестного происхождения.
6. Диагностику клинических и иммунопатологических изменений у больных с стоматологической патологией.
7. Тактика врача, принципы лечения о приобретенных иммунодефицитных заболеваниях и вторичной иммунной недостаточности, которые развились при заболеваниях внутренних органов и хирургической патологии

4.3. Практические работы, которые выполняются на занятии:

1. Изучить основные клинические и лабораторные признаки приобретенных иммунодефицитных состояний. Оценить значение для определения абсолютного количества иммунозависимых клеток.
2. Уметь выявлять признаки иммунодепрессии по данным общего клинического анализа крови.
3. Изучить основные принципы формулирования клинического диагноза на основании показателей клинико-иммунологических исследований.
4. Назначать иммуностимулирующие лечения, определять прогноз, проводить первичную и вторичную иммунопрофилактику при иммунозависимых заболеваниях.
5. Знать основные принципы назначения иммуностимулирующей терапии в комплексном лечении иммунозависимых болезней.
6. Уметь назначить иммуностимулирующую терапию в комплексном лечении инфекционных заболеваний.
7. Оценивать эффективность назначенной иммунотерапии на основе динамических исследований иммунограмм.
8. Умение учитывать побочные эффекты иммуностимулирующей терапии, особенно в сочетании с традиционной терапией.

Содержание темы:

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

Вторичный иммунодефицит (ВТ) - это заболевание, которое характеризуется устойчивыми клиническими и лабораторными симптомами поражения иммунной системы, которые имеют вторичный характер.

Приведенное определение ВТ подчеркивает его особенности:

- Нарушение иммунной системы имеют устойчивый характер, проходящие изменения параметров иммунитета рассматриваются как ситуационное реагирование;
- Лабораторные симптомы поражения иммунной системы заключаются в нарушении количества и функциональной активности иммунокомпетентных клеток;
- Поражение иммунной системы действительно вторичными, приходится определением этиологического агента и отсутствием у больного ранних нарушений иммунитета (по данным анамнеза и иммунологического мониторинга).

Причины развития вторичного иммунодефицита:

1. Протозойные инвазии и гельминтозы (малярия, токсоплазмоз, лейшманиоз, трихинеллез, аскаридоз и т.д.).
2. Бактериальные инфекции: стафилококковая, пневмококковая, менингококковая, туберкулез и др.
3. Вирусные инфекции:
 - а) острые - корь, краснуха, грипп, вирусная паротитная болезнь (эпидемический паротит), ветряная оспа, гепатит, герпес и др;
 - б) персистирующие - хронический вирусный гепатит В, подострый склерозирующий гепатит, энцефалит, СПИД и т.п.;

- в) врожденные - цитомегалия, краснуха (TORCH-комплекс).
 - 4. Нарушение питания: белково-энергетическая недостаточность, дефицит микроэлементов (Zn, Cu, Fe), витаминов - ретинола (A), аскорбиновой кислоты (C), а-токоферола (E), фолиевой кислоты истощения, кахексия, потеря белка, почки, врожденные нарушения метаболизма, ожирение, др.
 - 5. Злокачественные новообразования, особенно лимфопролиферативные.
 - 6. Аутоиммунные заболевания.
 - 7. Состояния, приводящие к потере иммуокомпетентных клеток и иммуноглобулинов (кровотечения, лимфорея, ожоги, нефрит).
 - 8. Экзогенные и эндогенные интоксикации (отравления, тиреотоксикоз, декомпенсированный сахарный диабет).
 - 9. Иммунодефицит после различных воздействий:
 - а) физических (ионизирующее облучение, СВЧ и т.д.);
 - б) химических (иммуносупрессоры, химиотерапия, кортикостероиды, наркотические средства, гербициды, пестициды и т.д.).
 - 10. Нарушение нейрогормональной регуляции: стрессовые воздействия (тяжелая травма, операции, физические, в том числе спортивные, перенапряжение, психические травмы и т.д.).
 - 11. «Естественные» иммунодефициты - грудной возраст, старческий возраст, беременность.
- Остается еще раз подчеркнуть, что по клиническим признакам и лабораторным данным вторичные и первичные иммунодефициты очень похожи, вплоть до существования взаимосвязи между характером иммунных нарушений и типом возбудителя. Принципиальной разницей является причина, лежащая в основе иммунных нарушений: при первичных - это врожденный дефект, при вторичных - приобретенный.
- Как и первичные, вторичные иммунодефициты могут быть обусловлены нарушением функции одной из основных иммунных систем: гуморальной (В-системы), клеточной (Т-системы), системы фагоцитов, системы комплемента или нескольких (комбинированные дефекты).
- Ниже приведены примеры ситуаций, которые могут сопровождаться развитием вторичных нарушений **фагоцитарной** звена иммунитета (нейтропении, расстройств фагоцитоза и дефекта хемотаксиса фагоцитов).

Приобретенные расстройства фагоцитоза и возможные причины их развития:

1. Снижение **опсонизирующей активности**:
 - а) снижение уровня тафтсина (спленэктомия);
 - б) снижение уровня комплемента (системная красная волчанка) цирроз печени, прием ГКС);
 - в) снижение концентрации IgG/IgM (множественная миелома, недостаточность питания);
 - г) снижение уровня фибронектина;
 - д) болезнь (синдром) Шегрена (уменьшение количества IgG2, пневмококковая инфекция);
 - ж) селективный дефицит субклассов IgG;
 - з) ДВС.
2. Нарушение фиксации C1 и IgG к бактериям под влиянием IgM-ревматоидного фактора.
3. Синдром гипериммуноглобулинемии А.
4. Нарушение прикрепления к возбудителю (гипергликемия).
5. Синдром дисфункции актина, гипофосфатемия.
6. Неизвестные механизмы нарушения фагоцитоза (ожоги, лейкопения).

Приобретенные дефекты хемотаксиса фагоцитов и возможные причины их развития:

1. Нарушение продукции хемоаттрактантов.
 - 1.1. Снижение уровня C5a-компонента комплемента:
 - а) влияние инактивирующих факторов (болезнь Ходжкина, цирроз печени, уремия);
 - б) гиперкатаболизм (системная красная волчанка, острый гломерулонефрит, болезни иммунных комплексов);
 - в) влияние лекарственных средств (кортикостероиды);
 - г) локальное разрушение комплемента бактериальными продуктами (например, ЭЛАС-таза *Pseudomonas aeruginosa*).
 - 1.2. Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты под воздействием лекарственных средств (индометацин, салицилаты и другие нестероидные противовоспалительные препараты, блокирующие продукцию простагландинов и лейкотриенов).
 2. Нарушение стабильности микроканальцев цитоскелета под влиянием лекарственных средств (колхицин, тетрациклин, этанол, амфотерицин В, анестетики).
 3. Заболевания и состояния, сопровождающиеся нарушением хемотаксиса с неустановленным механизмом:
 - а) ихтиоз;
 - б) акродерматит с энтеропатией;
 - в) нарушение пищеварения;
 - г) синдром Дауна;
 - д) острая вирусная инфекция - герпес, грипп;
 - е) старческий возраст.

4. Влияние ингибиторов хемотаксиса:

а) *Candida albicans*;

б) гиперлизоцимия (саркоидоз).

Ниже подведены различные признаки, наличие которых (в той или иной комбинации) позволяет врачу заподозрить у пациента первичный или вторичный иммунодефицит.

Клинические признаки иммунодефицита (ИД):

- повышенная частота неосложненных инфекционных болезней, вызванных обычными патогенными инфекционными возбудителями: острые инфекционные болезни верхних дыхательных путей, ротовой полости, мочеполовой системы, в т.ч. кандидоз (8 и более раз в течение года);
- бронхиты (4 и более раз в течение года);
- частое развитие осложнений острых воспалительных заболеваний ЛОР-органов и дыхательных путей: синуситы, отиты, пневмонии (2 и более в течение года);
- частое развитие обострений хронических воспалительных заболеваний органов дыхания и мочеполового тракта (4 и более раз в течение года);
- атипичное течение инфекционных болезней;
- резистентность к стандартным схемам этиотропной и патогенетической терапии (в течение 2 и более месяцев лечения)
- потребность в антибиотиках резерва;
- потребность в **внутривенно** инфузии противомикробных средств.
- заболевания вызваны слабовирулентными (низкопатогенными) и атипичными возбудителями;
- частые рецидивы лабиальной и/или генитальной герпесвирусной инфекции (4 и более раз в год);
- активация вялых (латентных) инфекций с системными клиническими проявлениями и подавляющим склонностью к поражениям нервной системы и органа зрения (вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, токсоплазмы и др; смешанные формы инфекций;
- изменение причинного инфекционного агента при болезни;
- системные микозы;
- развитие гнойных процессов кожи и/или внутренних органов: генерализованные пиодермии, фурункулез, карбункулы, флегмоны, глубокие абсцессы (в течение года);
- развитие остеомиелита, менингита, сепсиса, перитонита (2 и более случаев в течение жизни).

Поражение органов полости рта при врожденных и приобретенных иммунодефицитах

При дефицитах антител или В-клеток чаще всего развивается хронический кандидозный стоматит, язвы слизистой оболочки полости рта, отмечается повышенный риск развития генерализованного **сепсиса**. При болезни Брутона чаще всего проявляется со стороны полости рта гипоплазией небных миндалин и множественным кариесом в сочетании с повторными гнойными инфекциями, часто в сочетании с гипоплазией периферических лимфатических узлов. Селективный иммунодефицит IgA в полости рта может проявляться в виде аутоиммунных расстройств, по типу СКВ, инфекциями СОПР. IgA - основной иммуноглобулин слюны, поэтому состояние полости рта при его селективном иммунодефиците достаточно подробно исследованы, однако, повышение заболеваемости кариесом или заболеваниями пародонта не вполне доказано. Клеточные иммунодефициты в полости рта Синдром Ди Джорджи проявляется несращением твердого/мягкого неба и другие аномалии. В некоторых случаях наблюдается гипоплазия эмали (вследствие недоразвития параситовидных желез).

Дефицит CD 8-клеток может проявляться локализацией множественных инфекционных процессов, в том числе и в полости рта развитием двустороннего увеита, частыми герпетическими инфекциями.

Стоматологические проявления комбинированных иммунодефицитов:

- Агрессивное течение **оппортунистические инфекции**, в частности, кандидозные, которые поражают полость рта и кожу.
- Дети быстро заражаются вирусами семейства герпеса: простым герпесом, Варицелла-Зостер, цитомегаловирусом.
- Частота бактериальных инфекций растет после периода материнского кормления.
- Характерно развитие рекуррентных язв языка, слизистой оболочки щек и тяжелого некротизирующего гингивостоматита.

У молодых пациентов рано развивается язвенно-некротический пародонтит, степень проявления, которого тесно связана с терапией препаратами иммуноглобулинов. Атаксия-телеангиэктазия (Луи-бар) в полости рта проявляется характерным расположением телеангиэктазий - на мягком и твердом небе

ПЛАН ИМУНОЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Общий анализ крови, СОЭ, С-реактивный белок.
2. Оценка клеточного (Т-звена) иммунитета:
 - а) количество популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD2, CD3, CD4, CD8) соотношение CD4 + / CD8 +;
 - б) кожные тесты с так называемыми recall-антигенами¹ (столбнячный и дифтерийный токсин, туберкулин, кандида, трихофитон, протей и стрептококк)

- в) пролиферативная активность в РБТ с ФГА, умирает.
- 3. Оценка гуморального (В-звена) иммунитета:
 - а) количество В-лимфоцитов (CD19, CD20, CD23)
 - б) уровень сывороточных IgM, IgG, IgA, IgE, sIgA.
- 4. Оценка системы фагоцитов:
 - а) количество нейтрофилов, фагоцитирующих и моноцитов;
 - б) активность фагоцитоза;
 - в) кислородозависимого метаболизм с НСТ-тестом.

5. Оценка системы комплемента:

- а) определение количества C3;
- б) определение количества C4;
- в) определение уровня общего комплемента по CH50.

При необходимости более глубокого изучения иммунного статуса оценивают:

Количество и функцию ПК-клеток (C016 / C056)

HLA-фенотип.

Продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, в-ИФН, ПНФ-а, ИЛ-8, ИЛ-12).

Продукция противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13).

Наличие специфических аутоантител.

Наличие специфической клеточной сенсибилизации.

Наличие Т- и В-клеток с признаками активации (DR, CD25, CD71 и др.).

Характеристика дефектов в иммунной системе:

Лейкоциты ($<4,0 \times 10^9$ / л).

Общие лимфоциты ($<1,4-3,5 \times 10^9$ / л).

Т-лимфоциты: CD3 ($<0,36-2,4 \times 10^9$ / л)

В-лимфоциты ($<0,17-0,6$): CD22 ($<0,11-0,96 \times 10^9$ / л)

Природные киллеры: CD 16 ($<0,07-0,64 \times 10^9$ / л)

Нейтрофилы ($<2,3-6,7 \times 10^9$ / л)

Моноциты ($<0,4-2,3 \times 10^9$ / л)

Фагоцитарная активность ($<45-80\%$)

Глобулин ($<10-21\%$)

Уровень в сыворотке крови IgG ($<7-16$ г / л),

IgM ($<0,7-2,0$ г / л), IgA ($<1-3,5$ г / л)

Уровень в сыворотке IgE (20-120 МЕ)

Уровень секреторного IgA в слюне ($<1-2,5$ г / л)

Единой общепринятой классификации ВТ на сегодняшний день не существует. Есть классификации, в основу которых положен этиологический фактор, продолжительность, например, преходящие - продолжительность до 6 месяцев и системные - продолжительность более 6 месяцев (Маркова Т.П., Хаитова Р.М.). По литературным данным приводим одну из рабочих классификаций.

Классификация вторичных иммунодефицитов (ВИТ)

I. Комбинированные ВИТ.

- 1. Общий лимфоцитопенический синдром.
- 2. Синдром поликлональной активации лимфоцитов.
- 3. Общий вариабельный иммунодефицит.
- 4. Синдром гиперплазии лимфоидной ткани (лимфаденопатии, тимиколимфатический синдром, тонзиллогенный синдром).

5. Посттонзиллектомический синдром.

II. Т-клеточные ВИТ.

- 1. Т-лимфоцитопенический синдром.
- 2. Синдром Т-клеточного иммунорегуляторного дисбаланса.
- 3. дефициты интерлейкинов, лимфокинов и их рецепторов.

III. В-клеточные ВИТ.

- 1. Общий вариабельный В-клеточный ИД.
- 2. Пангипогамаглобулинемия.

IV. Дефициты мононуклеарно-фагоцитарной системы.

- 1. гранулоцитопения.
- 2. дефициты рецепторов и адгезины нейтрофилов.
- 3. дефициты фагоцитоза.

V. дефициты молекул взаимодействия лейкоцитов.

VI. Дефициты системы комплемента.

- 1. Синдром гипокомплементемии.
- 2. дефициты отдельных факторов.

VII. Дефициты нормальных киллеров.

VIII. Дефициты неспецифических факторов иммунитета.

IX. Метаболические ОТ.

В приказе МЗ Украины № 626 «Об утверждении клинических протоколов **падения** медицинской помощи больным с иммунными заболеваниями» (2007) уточнены клинико-лабораторные данные и план лечения иммунозависимых заболеваний, при которых наблюдаются «чистые» признаки иммунодепрессии, в том числе приобретенных иммунодефицитов. Код МКБ-10: D80.2

Селективный дефицит IgA - врожденный иммунодефицит, который характеризуется устойчивым снижением общего сывороточного IgA и нормальными показателями всех звеньев иммунитета и в большинстве случаев клинически не проявляется.

Критерии диагностики

КЛИНИЧЕСКИЕ

- Повышенная частота бактериальных инфекций дыхательных путей и пищеварительной системы;
- Аллергические болезни;
- Аутоиммунные болезни;
- Часто - бессимптомное течение селективного дефицита IgA.

ЛАБОРАТОРНЫЕ

- Снижение уровня сывороточного IgA (менее 0,1 г / л);
- Нормальный уровень сывороточных IgG и IgM;
- Нормальный уровень компонентов системы комплемента;
- Нормальное число, функциональная активность Т- и В-лимфоцитов и фагоцитов.

Лечебные мероприятия:

- При наличии повышенной частоты инфекций - расширение показаний к назначению антибактериальной терапии

- При формировании хронических очагов инфекции - терапия инфекционных осложнений антибиотиками и противогрибковыми препаратами согласно соответствующим протоколам лечения с учетом чувствительности возбудителей в максимальных дозах, продолжительность лечения в 2-3 раза превышает курс лечения иммунонекомпromентованных пациентов

- Лечение сопутствующей патологии - аллергических или аутоиммунных заболеваний согласно соответствующим протоколам лечения

- Противопоказано введение препаратов и компонентов крови при необходимости их введения (по жизненным показаниям) показано переливание отмытых эритроцитов.

Средняя продолжительность стационарного лечения 12 суток - установление диагноза, подбор лечения, стабилизация общего состояния больного. Код МКБ-10: R50

Лихорадка неясного генеза (ГНГ) - патологическое состояние, основным проявлением которого является лихорадка выше 38,3°C (многократные подъемы) в течение 3-х недель и более, причина которой неизвестна.

Критерии диагностики:

- Периодическая лихорадка 38,30C и выше (более 3 недель)
- Общая слабость,
- Пониженная работоспособность
- Дифференциальная диагностика: инфекции (25-50%), злокачественные новообразования (5-15%), аутоиммунные болезни - 15-24%, остальные не выяснены (10-30%)

Лечебные мероприятия:

У больного с синдромом лихорадки этиотропная терапия не проводится из-за отсутствия установленного генеза лихорадки.

Симптоматическая терапия:

- Нестероидные противовоспалительные средства.
- Анальгетики с жаропонижающей целью.
- Симптоматическая терапия проводится до стабилизации температуры тела.

При установлении конечного основного диагноза, синдромом которого была лихорадка, лечение проводится согласно соответствующим протоколам. Средняя продолжительность стационарного лечения 14-18 дней - для дифференциальной диагностики и стабилизации синдрома лихорадки.

Код МКБ-10: D72.1

Эозинофильный синдром, эссенциальный (ЕСЕ) - стойкое увеличение числа эозинофилов больше 0,6 г/л в лейкоформулы периферической крови с исключением паразитарного, гематологического, аутоиммунного, аллергического и другого генеза патологического процесса.

Первичный эозинофильный синдром эссенциальный (Песе) -5-10%.

Вторичный эозинофильный синдром (ВЭС) - 90-95%.

I степень тяжести - более 0,6 до 1,5 Г/л эозинофилов.

II степень тяжести -1,5-3,5 г / л эозинофилов.

III степень тяжести - более 3.5 г / л эозинофилов.

Критерии диагностики

- Стойка и продолжалась абсолютная эозинофилия (более 0,6 г/л, в течение 6 месяцев);

- Молодой возраст;
- Лихорадка,
- Снижение массы тела.
- Симптомы повреждения внутренних органов: гепатомегалия, спленомегалия, фиброзирующий эндомиокардит, застойная сердечная недостаточность, фиброзный альвеолит, пневмония, уретрит;
- Проявления системных васкулитов;
- Диффузные и очаговые симптомы повреждения ЦНС
- Анемия.

Исключение: паразитарные инвазии (трихинеллёз, эхинококкоз, стронгилоидоз, шистосомоз и т.д.); аллергические болезни (бронхиальная астма, крапивница, лекарственная аллергия) аутоиммунные болезни (ANCA-ассоциированные системные васкулиты, системная красная волчанка, склеродермия и т.д.); эозинофильный лейкоз; другие болезни системы крови (хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, пернициозная анемия, болезнь Ходжкина, состояние после спленэктомии) и другие.

Лечебные мероприятия

- Патогенетическая терапия;
- Глюкокортикостероиды (с постепенным снижением дозы до поддерживающей или полной отмены препарата);
- Альтернативная терапия;
- Цитостатики;
- Интерфероны;
- Ингибиторы IL-5 (внутривенно).
- Лечение эозинофильных гастрита, энтероколита, уретрита, миокардита, эозинофильного альвеолита, пневмонии проводить с учетом протоколов лечения соответствующей нозологии;
- Лечение дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности согласно соответствующим протоколам;
- Симптоматическая терапия;
- Антигистаминные препараты;
- Нестероидные противовоспалительные препараты.

Средняя продолжительность стационарного лечения 14-18 дней - для дифференциальной диагностики, подбора лечения, стабилизации состояния больного. Код МКБ-10: D83

Общий переменный иммунодефицит (СОИ) - врожденный иммунодефицит гуморального и клеточного звеньев иммунной системы,

Критерии диагностики.

КЛИНИЧЕСКИЕ:

- Дебют иммунодефицита в виде рецидивирующих инфекций во взрослом возрасте, редко - в детском;
- Развитие рецидивирующих бактериальных инфекций бронхолегочной системы: бронхиты, пневмонии (не менее 2 эпизодов в год);
- Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей: рецидивирующий синусит 1-2 раза в год, хронический синусит, резистентные к антибактериальной терапии продолжительностью более 1 месяца
- Рецидивирующий отит 2-3 раза в год, резистентный к терапии продолжительностью более 1 месяца
- Сепсис, остеомиелит;
- Рецидивирующие и персистирующие вирусные (герпесвирусы), грибковые (кандидоз) и паразитарные (лямблиоз) инфекции;
- Аутоиммунные болезни у 50% больных;
- Поражение желудочно-кишечного тракта: неспецифические колиты, синдром мальабсорбции, модульных лимфоидная гиперплазия;
- Гранулематозные поражения легких, печени, селезенки, кожи;
- Повышенный риск развития злокачественных новообразований.

ЛАБОРАТОРНЫЕ

- Значительное снижение по возрастной норме двух из трех основных изотипов общих сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA)
- Суммарное количество IgG + IgM + IgA <4 г / л;
- Недостаточная ответ на прививочные белковые (дифтерийный и столбнячный анатоксины) и полисахаридные (Haemophilus influenzae b, Streptococcus pneumoniae) антигены;
- Нормальная или снижена количества В-лимфоцитов;
- Возможные аномалии количества и функций Т-лимфоцитов: снижение количества CD4-лимфоцитов, снижение пролиферативного ответа на один или более митогенов (фитогемагглютинин, конкавалин А, митоген лаконоса).

Лечебные мероприятия

Основной метод. Иммуноглобулин внутривенно - постоянная по жизненная заместительная терапия каждые 3-4 недели. Подбор дозы осуществляется индивидуально в зависимости от выраженности

инфекционного синдрома. Оптимальным считается достижение предтрансфузионного уровня **Сывороточного** IgG 5 г/л, но не менее 4 г/л. В случае развития тяжелых инвазивных бактериальных инфекций (сепсис, пневмония, остеомиелит, септический артрит) показано введение дополнительной дозы.

Альтернативные методы (значительно уступают по эффективности). Иммуноглобулин нормальный человека для внутримышечного введения - ежемесячно или 1 раз в 2 недели. Нативная плазма от близких родственников

Дополнительный метод. Поддерживающая антибактериальная терапия при наличии частых рецидивов хронических очагов инфекции. Препаратами выбора являются сульфаниламиды (ежедневно постоянно), полусинтетические пенициллины, пенициллины пролонгированного действия, цефалоспорины I или II поколения, макролиды. Коррекция дозы проводится индивидуально в зависимости от проявлений инфекционного синдрома. Терапия инфекционных осложнений проводится согласно соответствующим протоколам лечения (синусита, пневмонии, менингита и т.п.) с учетом особенностей лечения пациентов с иммунодефицитом: антибактериальная терапия преимущественно в максимальных рекомендованных дозах, продолжительность курсов антибактериальной терапии в 2-3 раза превышает срок лечения иммунокомпетентных пациентов. Лечение сопутствующей патологии (аутоиммунных, аллергических заболеваний, доброкачественных и злокачественных новообразований) проводится согласно соответствующим протоколам лечения. Средняя продолжительность стационарного лечения 18 суток - установление диагноза, подбор лечения, стабилизация общего состояния больного. Код МКБ-10: D89.1

Иммунодефицит (ИД) с проявлениями хламидийной инфекции - патологический процесс, который характеризуется стойкими клиническими нарушениями и устойчивыми лабораторными изменениями показателей иммунной системы, в связи с чем возникает высокий риск формирования затяжных, часто рецидивирующих, хронических болезней хламидийного генеза, с урогенитальными, респираторными и другими проявлениями. Иммунодефициты с проявлениями хламидийной инфекции встречаются в 5-10% больных хламидиозом.

Критерии диагностики

КЛИНИЧЕСКИЕ:

- Затяжные острые, подострые, часто рецидивирующие, вяло **текущая** хронические болезни хламидийного генеза, урогенитальной и респираторной систем: уретрит, эпидидимит, орхит, простатит, вагинит, цервицит, эндометрит, сальпингит, периапендициты, эктопическая беременность, синдром хронической абдоминальной боли, венерическая гранулема, нарушения фертильности, бесплодие, а также реактивные артриты, конъюнктивиты, трахомы, гастроудодениты, энтероколиты, дерматиты, риносинуситы, фарингиты, ларинготрахеиты, бронхиты, бронхиальная астма хронические обструктивные заболевания легких, коронарит, эндокардит, энцефалиты, менингиты, конъюнктивиты новорожденных, пневмония с быстро прогрессирующим обструктивным заболеванием легких и др.

- Регионарная лимфаденопатия (более двух месяцев);
- Длительный субфебрилитет / гипертермия (более одного месяца);
- Артралгический синдром
- Синдром хронической усталости;
- Аутоиммунные осложнения (синдромы Рейтера)
- Аллергические осложнения (бронхиальная астма);
- Иммунозависимые репродуктивные осложнения;
- Раннее развитие атеросклероза, кальцинирующая болезнь клапанов сердца
- Исключение других возможных причин иммунодефицита (первичного, ВИЧ-ассоциированного и т.д.).

ЛАБОРАТОРНЫЕ:

- Выявление ДНК - Ch.trachomatis и / или Ch.pneumonia, и / или Ch.psitaci в соскобах слизистых, крови, секретах;
- Лимфоцитоз / лимфопения, моноцитоз в общем анализе крови
- Снижение числа и нарушения функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток;
- Нормальные или незначительно повышенные уровни IgG к хламидийным антигенам (меньше, чем в 2 раза) при обострении хламидийной инфекции;
- Доминирование низкоавидных специфических антител
- Нормальные или незначительно повышены (меньше, чем в 4 раза) уровне специфических антител после вакцинации против гриппа или других инфекций (через 3 недели).

Лечебные мероприятия

- Этиотропная протихламидийного терапия (тетрациклин, макролиды, фторхинолоны) в течение 14-21 дня;
- Специфические протихламидийного иммуноглобулины при нормальном или незначительно повышенном (до 2 раз) уровне специфических IgG;
- Иммунотропные терапия: интерфероны ((NK-клеток, нормальный или (уровень интерферонов) индукторы интерферона (нормальные или (NK-клетки), тимомиметики ((лимфоцитов, (CD3+ -, (CD4+ -, (CD8+ лимфоцитов) стимуляторы NK-клеток , фагоцитоза (функциональной активности NK-клеток, (фагоцитарного числа, спонтанного и / или стимулированного НСТ-теста)).

- Про- и эубиотики;
- Лечение болезни Рейтера, бронхиальной астмы на фоне хламидийной инфекции, раннего атеросклероза на фоне хламидийной инфекции, хламидийного менингита, энцефалита согласно соответствующим протоколам;
- Лечение вирусных и протозойных инфекций согласно соответствующим протоколам;
- Противогрибковая терапия (по показаниям);
- Местная терапия (по показаниям).

Продолжительность иммунотропной терапии - 1-12 месяцев в зависимости от степени ИД и индивидуальной чувствительности к ней больного (ежемесячный контроль измененных иммунологических показателей в их устойчивой нормализации). Средняя продолжительность стационарного лечения 21 день - верификация диагноза, подбор лечения, стабилизация состояния больного. Код МКБ-10: D84.8 - другие уточненные иммунодефицитные нарушения (другие иммунодефицитные синдромы).

Другие уточненные иммунодефицитные нарушения - **другие иммунодефицитные синдромы (ИС)** - это синдромы, не ассоциированы с ВИЧ и первичными (врожденными) иммунодефицитами, которые характеризуются устойчивыми клиническими признаками, выраженными стойкими изменениями количественных и функциональных показателей иммунной системы и могут иметь приобретенный характер и сформироваться на фоне ранее нормального иммунного ответа. ИС обусловлен длительным применением цитостатиков, противовоспалительных моноклональных антител, иммуносупрессивных цитокинов, влиянием лучевой терапии, тяжелых и длительных стрессов, активной репликацией лимфотропных вирусов и тому подобное.

Критерии диагностики:

КЛИНИЧЕСКИЕ

- Затяжной острый, подострый, часто рецидивирующий, вялый хронический (без устойчивой ремиссии) и атипичный характер течения инфекционных и соматических болезней;
- Неэффективность этиотропного лечения инфекционных болезней и патогенетического лечения соматических болезней;
- Активация вялых (латентных) инфекций с формированием системных клинических проявлений с преимущественным поражением нервной системы;
- Системные микозы;
- Длительный субфебрилитет / гипертермия (более одного месяца);
- Регионарная лимфаденопатия (более двух месяцев);
- Хронический лимфаденит;
- Синдром хронической усталости, артралгический синдром, миалгический синдром
- Пиодермия, фурункулез, абсцессы, флегмоны;
- Интерстициальный пневмонит, отиты (дважды в течение года);
- Развитие остеомиелита, менингита, сепсиса;
- Длительная регенерация ран (более одного месяца);
- Развитие иммунозависимых комбинированных осложнений аутоиммунных (системные васкулиты и т.д.), аллергических (многоформная эритема и т.д.), иммунопролиферативные (системная лимфаденопатия и т.д.);
- Необычные реакции на живые, ослабленные вакцины, обострение инфекционных болезней и формирования аллергических, аутоиммунных осложнений после прививки;
- Исключение других возможных причин иммунодефицита (первичных иммунодефицитов, генетических болезней, ВИЧ инфекции и т.д.).

ЛАБОРАТОРНЫЕ

- Лимфоцитоз / лимфопения, моноцитоз в общем анализе крови
- Снижение числа и нарушения функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток;
- Снижение количества и нарушение функциональной активности клеток нейтрофильно-моноцитарной звена
- Отрицательная туберкулиновая проба;
- Нормальные или незначительно повышены (меньше, чем в 4 раза) уровни специфических антител после вакцинации против гриппа и других инфекциях (через 3 недели).

Лечебные мероприятия

- Ограничение или исключение воздействия на больного иммуносупрессивных факторов;
- Этиотропное лечение инфекционного синдрома с использованием противовирусных, антибактериальных, противогрибковых, антипаразитарных препаратов - это базовые терапевтические меры лечения ИИС течение стационарных и амбулаторных этапов;
- Противовирусные препараты и иммуноглобулинотерапия при активации лимфотропных вирусных инфекций
- При отсутствии клинико-лабораторного эффекта в схему лечения ИИС необходимо добавить иммунотропные препараты на основе заключения врача иммунолога (клинические и лабораторные критерии)
- Патогенетическое иммунотропное лечение

Код МКБ-10: D82.4

Синдром гипериммуноглобулинемии Е - врожденный иммунодефицит, характеризующееся повторными глубокими гнойными инфекциями с "холодными" абсцессами, атипичным течением atopического дерматита и устойчивым повышением концентрации общего сывороточного IgE > 1000 МЕ / мл.

Критерии диагностики:

КЛИНИЧЕСКИЕ

- Рецидивирующие бактериальные, реже грибковые инфекции (повторные "холодные" абсцессы кожи и подкожно-жировой клетчатки, лимфоузлов, абсцессы печени) гнойные отиты, пневмонии, которые в 50% - деструктивные с образованием пневмоцеле;
- Экзема, atopический дерматит с атипичным течением;
- Диспластические черты лица (широкая переносица, широко посаженные глаза, грубая кожа лица);
- Поражение костной ткани (аномалии прорезывания зубов, патологические переломы трубчатых костей, сколиоз, гипермобильность суставов).

ЛАБОРАТОРНЫЕ

- Высокий уровень IgE (более 1000 МЕ / мл)
- Эозинофилия (более 0,6 г / л);
- Снижение числа CD8 + лимфоцитов (у части больных)
- Снижение продукции антител на прививочные антигены: дифтерийный, столбнячный, антигены Haemophilus influenzae b, Streptococcus pneumoniae (меньше, чем в 4 раза).

Лечебные мероприятия:

- Постоянная (пожизненная) антибактериальная терапия с индивидуально подобранными схемами в зависимости от выраженности инфекционных проявлений: сульфаниламиды или цефалоспорины, полусинтетические пенициллины, макролиды в возрастных дозах с учетом чувствительности выделенных у больного возбудителей;
- При возникновении инфекционных осложнений - парентеральное применение антибиотиков широкого спектра действия и противогрибковых препаратов, иногда - комбинация 2-3 препаратов в максимальных дозах, длительным курсом (в 2-3 раза дольше, чем у иммунокомпетентных больных)
- Лечение хирургических осложнений согласно соответствующим протоколам;
- Лечение atopического дерматита - согласно соответствующим протоколам;
- Симптоматическое лечение (гепатопротекторы, эубиотики и т.д.).

Код МКБ-10: R 59.9

Неуточненное увеличение лимфатических узлов лимфаденопатия эссенциальная (ЛЭ) - патологический синдром, основными проявлениями которого является увеличение лимфатических узлов (локальное или генерализованное) неизвестного генеза в течение 2 месяцев и более.

Лимфаденопатия эссенциальная не уточняется (ЛЭН) - 10-15%

Лимфаденопатия вторичная **уточнена** (ЛВУ) - 85-90%.

Критерии диагностики:

- Анамнестические данные: инфекционный анамнез, бытовой / профессиональный контакт с насекомыми / животными, воздействие вредных факторов (ионизирующее излучение, УФО, канцерогены, кремний, бериллий), употребление медикаментов, проведение вакцинации;
- Проявления лимфаденопатии: локализация, размеры, консистенция, болезненность, подвижность лимфатических узлов, состояние кожи над ними;
- Суставной и миалгический **синдромы**
- Длительный субфебрилитет / лихорадка,
- Синдром усталости.

Исключения синдрома вторичной лимфаденопатии: инфекционные болезни (острое течение или стадия обострения хронического течения, в т.ч. туберкулез, ВИЧ-инфекция/СПИД) аутоиммунные болезни, гематологические болезни, опухоли, саркоидоз, иммунодефициты, редкие болезни и тому подобное. Код МКБ-10: G 93.3.

Послевирусный синдром утомляемости (ПСУ) - повышенная усталость, которая формируется после перенесенной вирусной инфекции и не исчезает после отдыха и сна, что приводит к значительному снижению умственной и физической работоспособности.

Критерии диагностики:

Главные критерии

- Постоянная усталость больше месяца после перенесенной вирусной инфекции, которая не исчезает после отдыха и настолько выражена, что снижает среднюю физическую и умственную активность более чем на 50%;

Необходимо исключить другие заболевания, которые могут привести к появлению подобных симптомов: психические, онкологические заболевания, гемобластозы, токсикоманию, алкоголизм, наркоманию, туберкулез, аутоиммунные, аллергические, эндокринные болезни, грибковые, бактериальные, протозойные инфекции, злоупотребление лекарствами, саркоидоз и др.

Дифференцировка с **эссенциальным** синдромом усталости (исключение поствирусного генеза).

Симптоматические критерии (эти симптомы появляются одновременно с утомляемостью или после ее начала и хранятся больше месяца после перенесенной вирусной инфекции):

- Умеренная лихорадка или озноб;
- Боль и першение в горле
- Болезненность лимфатических узлов
- Мигрирующие артралгии, не связанные с воспалением суставов
- Миалгии;
- Немотивированная общая мышечная слабость;
- Усиление усталости после нагрузки;
- Появление генерализованного головной боли
- Фотофобия, временная потеря полей зрения, обморок, чрезмерная раздражительность, рассеянность, трудности мышления, неспособность сосредоточиться, депересия;
- Нарушение сна.

Критерии физического исследования: эти критерии врач должен установить минимум дважды с интервалом минимум в течение 1 месяца:

- Невысокая лихорадка (37,6-38,60С -орально или 37,8-38,80С- ректально)
- Неэкссудативной фарингит;
- Увеличенные или чувствительны при пальпации передние, заднешейные или подмышечные лимфоузлы.

Диагноз достоверно подтвержден, если есть два главных, шесть симптоматических критериев и два физических критерии, или если есть два главных и восемь симптоматических критериев.

Лечебные мероприятия:

- Иммуноглобулин для внутривенного введения 1 раз в месяц в течение 3-х месяцев
- Противовирусная терапия препаратами ацикловира, ганцикловира, Фоскарнет (по показаниям);
- Иммуностимуляторы на основе данных иммунограммы;
- Нестероидные противовоспалительные препараты (как симптоматические средства при головных, суставных и мышечных болях)
- Антидепрессанты (в случае развития депрессивных состояний)
- Физиотерапия (электросон).

Средняя продолжительность стационарного лечения 14-18 дней - для дифференциальной диагностики, подбора лечения, стабилизация состояния больного.

Материалы для самоконтроля:

А. Задания для самоконтроля:

1. Можно ли экзогенный аллергический альвеолит отнести к профессиональным заболеваниям?

а) да; б) нет.

2. Наиболее частые лекарственные поражения легких:

а) бронхоспастический синдром

б) бронхиальная астма:

в) экзогенный аллергический альвеолит;

г) эозинофильный легочный инфильтрат;

д) трахеобронхит;

е) экссудативный плеврит.

3. Лекарственное поражение почек чаще имеет генез:

а) токсический;

б) аллергический.

4. При гистологическом исследовании лимфатического узла ребенка, длительно страдала рецидивирующими бактериальными инфекциями, выявлено отсутствие первичных и вторичных фолликулярных структур. Подобная находка может свидетельствовать о:

а) болезни Ходжкина;

б) врожденной гипогамаглобулинемии;

в) синдроме Ди Джорджи;

г) синдроме Незелофа.

5. Приступ удушья при бронхиальной астме вызывают:

а) гистамин;

б) серотинин;

в) брадикинин;

г) простагландины;

д) лейкотриены;

е) все перечисленные факторы.

6. Исчезновение иммуноглобулинов из сыворотки крови после воздействия на организм человека предельно допустимых физических и психоэмоциональных нагрузок обусловлено:

- а) диффузией иммуноглобулинов в ткани;
- б) сорбцией иммуноглобулинов на форменных элементах крови и их ускоренным выделением из организма.

7. Инженер (3 года работы по контракту в Африке), последние 2 г. Чувствовал себя удовлетворительно, госпитализирован в пульмонологическое отделение с жалобами на общую слабость, ночные поты, сухой непродуктивный кашель. В анализе крови найдена лимфопения. **Которые необходимо провести первоочередные лабораторные исследования?**

- а) тест на восстановление нитросинего тетразолия;
- б) определение активности комплемента;
- в) определение фаноцитарного индекса;
- г) поиск антигенов СПИДом.

8. При каких нижеперечисленных заболеваниях не наблюдается эозинофилия?

- а) паразитические заболевания;
- б) аллергические;
- в) неопластические;
- г) инфекционные процессы и заболевания;
- д) туберкулез.

9. При аллергическом бронхолегочном аспергиллезе уровень специфических иммуноглобулинов класса Е:

- а) не изменяется;
- б) резко снижается;
- в) резко возрастает.

Б. Задачи для самоконтроля:

Задача 1.

Больной М., 4 лет. Часто болеет острыми респираторными заболеваниями, которые заканчиваются, как правило, гнойным бронхитом, отитом. Дважды болел пневмонией (в 2 года 6 месяцев и в 3 года 8 месяцев). Из анамнеза: до 6 месяцев не болел. Впервые было ОРВИ в 6 месячном возрасте. В 1 год пошел в детсад, после чего каждые 2 месяца должен ОРВИ, а в сроки - бронхит (с бронхоспазмами).

Иммунограмма: Л $6,4 \times 10^9$ / л; Б 1%; Э 8%; П / к 10%; С / к 50%; Лим 26%; Мон 5%; Тл 60%; Вл 11%; Тх 42%; Тс 18%; Тх / Тс 2,3. Загальный анализ мокроты: серая, гнойная, лейкоциты на все поле зрения.

Вопрос: С чем связана болезнь ребенка? Дополнительные иммунологические обследования необходимо провести?

Ответ: у мальчика признаки иммунодефицита, преимущественно по гуморальному типу. Необходимо продолжить иммунологическое обследование с обязательным определением иммуноглобулинов, показателей фагоцитоза и CD маркеров.

Задача № 2.

Больной Д., 52 лет. Получает химиотерапевтическое лечение после операции ст pulm. В ходе лечения обнаружены: Эр. 2, 6×10^{12} / л, Нв 111 г / л, КП 0,84; Л. $2,3 \times 10^9$ / л, Б. 2%, Е. 5%, П. 1%, С. 48%, Лим. 40%, М 4%, СОЭ 40 мм, Тл. 7%, Вл. 35%, В 58%.

Вопрос: тактика врача.

- а) продолжить химиотерапию;
- б) прекратить химиотерапию;
- в) продолжить химиотерапию с параллельным использованием иммуностимуляторов?

Ответ: по возможности прекратить химиотерапию. К терапии включить лимфо- и лейкопоэза (имунофан, липоцида и проч.)

Задача № 3.

Больной П., 18 лет попал в наркологическое отделение для лечения наркомании. В течение 1 года и 8 месяцев делает инъекции наркотиков. При осмотре врач обнаружил дефицит веса (рост 174 см, вес 51 кг), увеличение всех групп лимфатических узлов, увеличение печени и селезенки. Признаки рецидивирующей герпетической инфекции. Имеет хроническую диарею. На протяжении последних 6 месяцев трижды болел пневмонией, сейчас беспокоит сильный кашель. Данные клинической иммунограммы: Ig G 24 г / л; Ig A 10 г / л; Эр $3,8 \times 10^{12}$ / л, ЛЗ 3×10^9 / л Б1%; Е 3%; П / я 4%; С / к 51%; Мон 8%; Лим 33%; Тл (CD52) 40%; Тх (CD4) 9%; Тс (CD8) 14%; Тх: Тс - 0,6.

Вопрос: Какое заболевание имеет больной? Тактика врача.

1. Уже в имеющихся анализах вычислить абсолютный уровень лимфоцитов клеток.
2. Продолжить обследование больного СПИДом.

Рекомендованная литература:

Основная:

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей: 4 изд., доп. – Киев: ООО «Полиграфплюс», 2010. - 552 с.
2. Бобырев В.М., Ляховский В.И. Клиническая иммунология и аллергология. Учебное пособие. - Полтава, 2011. - 128 с.
3. Казмирчук В.Є., Ковальчук Л. В. Клиническая иммунология и аллергология. - Винница: Новая Книга, 2010. - 528 с.
4. Земсков А.М., Земсков В.М., Черешнев В.А. и соавт. Руководство по клинической иммунологии для практикующих врачей, 2009. - 283с.

Дополнительная:

1. Бернадский Ю.И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической сомаологии – М.: Медицинская литература, 2003. - 416 с.
2. Герберт Ф. Вольф, Эдит М. Ратейцхак, Клаус Ратейцхак Пародонтология / Пер. с нем О. Лукинская. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с.
3. Грудянов А.И., Чупахин П.В. Методика направленной регенерации тканей. – М.: МИА, 2007. – 64 с.
4. Ламонт Ричард Дж., Лантц Мэрилин С. Микробиология и иммунология для стоматологов пер. с англ. Леонтьева В.К. - М.: 2010 – 502 с.
5. Основы клинической иммунологии (учебное пособие для медицинских вузов) пер. с англ. Э. Чепель, М. Хайни, С. Мисбах, Н. Сновден. - М: Гэотар-Медиа, 2008. - 416 с.
6. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Пособие по клинической иммунологии для практических врачей. - К.: ТОВ. «Доктор-Медиа», 2007. - 325 с

<http://www.esmo.org>.

<http://www.fda.gov>.

<http://www.medicaldaily.com/immune-system>

<http://www.who.int/mediacentre>

<http://www.medicalnewstoday.com>

<http://www.sciencedaily.com>

Методические рекомендации составлены

ас. Ляховской Н.В.