

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

С.В. ЗЫБЛЕВА



**ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ: ВОПРОСЫ
КОНСУЛЬТАТИВНОЙ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В
АМБУЛАТОРНЫХ И СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ**
(практическое пособие для врачей)

Гомель 2017

УДК 612.017.11:616-092-07-08-039.57

Рекомендовано Ученым советом ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в качестве
практического пособия для врачей

С о с т а в и т е л ь:

ученый секретарь ГУ «Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», к.м.н. С.В. Зыблева;

Р е ц е н з е н т ы:

заведующая кафедрой педиатрии УО «ГомГМУ», к.м.н., доцент
А.И. Зарянкина;
доцент кафедры педиатрии УО «ВГМУ», к.м.н., Е.Г. Асирян.

Зыблева, С.В. Первичные иммунодефициты: вопросы консультативной и
диагностической помощи в амбулаторных и стационарных условиях
(практическое пособие для врачей) /С.В.Зыблева. – Гомель.: ГУ «РНПЦ
РМиЭЧ», 2017. – 34 с.

В практическом пособии освящены вопросы диагностики первичных
иммунодефицитов. Определены основные диагностические подходы,
принципы клинического и лабораторного обследования пациентов.
Практическое пособие предназначено для врачей-педиатров, врачей общей
практики. Может быть использовано студентами медицинских
университетов.

УДК612.017.11:616-092-07-08-039.57

© Составитель: Зыблева С.В., 2017

© Оформление: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений и сокращений	4
Введение	5
1. Классификация первичных иммунодефицитов	6
2. Диагностика первичных иммунодефицитов	8
2.1. Особенности сбора анамнеза в диагностике первичных иммунодефицитов	8
2.2. Лабораторная диагностика первичных иммунодефицитов	14
3. Приложение 1	21
4. Приложение 2	25
5. Приложение 3	30
6. Приложение 4	32
7. Приложение 5	33
8. Список литературы	34

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- CD – кластер дифференцировки лимфоцитов
ВДП – верхние дыхательные пути
ИРИ – иммунорегуляторный индекс
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФТ – иммунофенотипирование
МКАТ – моноклональные антитела
НСТ – нитросиний тетразолий
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФИ – фагоцитарный индекс
ФНО α – фактор некроза опухоли α
ФЧ – фагоцитарное число
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время идентифицировано более 70 врожденных дефектов иммунной системы, и, вероятно, их число по мере совершенствования методов молекулярной иммунодиагностики будет расти. **Первичные иммунодефициты (ПИД)** — это относительно редкие заболевания: их частота составляет в среднем 1/25000-1/100000. Исключением является селективный IgA-дефицит, встречающийся с частотой 1/500-1/700. Изучение ПИД представляет большой интерес для теоретической и прикладной иммунологии. Анализ молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе этих дефектов, дает возможность выявлять принципиально новые механизмы функционирования иммунной системы и, следовательно, разрабатывать новые подходы к иммунодиагностике и иммунотерапии заболеваний, связанных с нарушениями иммунной системы.

Вторичные иммунодефициты (ВИД). Значительный интерес для клинической иммунологии представляет и изучение ВИД, которые в количественном отношении среди иммунодефицитов являются, без сомнения, доминирующими. Под ВИД понимают такие нарушения иммунной системы, которые развиваются в позднем постнатальном периоде или у взрослых и, как принято считать, не являются результатом какого-то генетического дефекта. Среди ВИД условно можно выделить три формы: приобретенную, индуцированную и спонтанную. Наиболее ярким примером первой формы является синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), развивающегося в результате поражения лимфоидной ткани человека соответствующим вирусом. Индуцированные ВИД — это такие состояния, возникновение которых связано с какой-то конкретной причиной: рентгеновское облучение, кортикостероиды, цитостатики, травмы и хирургические операции, а также нарушения иммунитета, развивающиеся вторично по отношению к основному заболеванию (диабет, заболевания почек и печени, злокачественные процессы и т. д.). Индуцированные формы

ВИД, как правило, являются транзиторными, и при устранении вызвавшей причины в большинстве случаев происходит полное восстановление иммунитета.

В отличие от индуцированной, спонтанная форма ВИД характеризуется отсутствием явной причины, вызвавшей нарушение иммунологической реактивности. Так же как и при ПИД, эта форма иммунодефицита проявляется в виде хронических, рецидивирующих, инфекционно-воспалительных процессов бронхолегочного аппарата и околоносовых придаточных пазух, урогенитального и желудочно-кишечного трактов, глаз, кожи и мягких тканей, вызываемых, как и ПИД, оппортунистическими или условно-патогенными микроорганизмами с атипичными биологическими свойствами и часто с наличием множественной устойчивости к антибиотикам. В количественном отношении спонтанная форма является доминирующей формой ВИД (Р.М. Хаитов, 2002).

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

В основу современной классификации первичных иммунодефицитов положено преимущественное поражение того или иного звена иммунитета. Согласно этой классификации, первичные иммунодефициты делятся на 5 групп.

1. **Недостаточность гуморального иммунитета** составляет 50-60% всех первичных иммунодефицитов и проявляется нарушением продукции антител. В эту группу входят изолированный дефицит IgA (распространенность - 1:500), изолированный дефицит иммуноглобулинов других классов, дефицит иммуноглобулинов нескольких классов. Возможна недостаточность гуморального иммунитета при нормальной концентрации иммуноглобулинов. Это обусловлено снижением уровня антител к определенной группе антигенов, например, к углеводным антигенам бактериальной стенки.

2. **Недостаточность клеточного иммунитета** составляет 5-10% всех первичных иммунодефицитов и проявляется нарушением пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов. Первичное нарушение клеточного иммунитета в большинстве случаев сопровождается вторичным нарушением синтеза антител.

3. **Комбинированная недостаточность гуморального и клеточного иммунитета** составляет 20-25% всех первичных иммунодефицитов. В эту группу входят заболевания, обусловленные первичным нарушением пролиферации и дифференцировки В- и Т-лимфоцитов. Характерны снижение числа Т-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов в крови, которое наиболее выражено при тяжелом комбинированном иммунодефиците. Комбинированной недостаточности гуморального и клеточного иммунитета часто сопутствуют другие врожденные заболевания, например тромбоцитопения при синдроме Вискотта-Олдрича или врожденные пороки сердца и гипокальциемия при синдроме Ди Джорджи.

4. **Недостаточность фагоцитов** составляет 10-15% всех первичных иммунодефицитов. Недостаточность фагоцитов обусловлена нарушением пролиферации, дифференцировки, хемотаксиса нейтрофилов и макрофагов и собственно процесса фагоцитоза. Недостаточность фагоцитов часто сопровождается тяжелыми инфекциями.

5. **Недостаточность комплемента** составляет не более 2% всех первичных иммунодефицитов, проявляется нарушением опсонизации, фагоцитоза и разрушения микроорганизмов и сопровождается тяжелыми инфекциями, вплоть до сепсиса. Недостаточность комплемента часто наблюдается при аутоиммунных заболеваниях, например СКВ.

ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Собирают анамнез и проводят физикальное исследование. Это позволяет предположить, какое звено иммунитета преимущественно поражено, и запланировать лабораторные исследования. Физикальное исследование очень важно для оценки эффективности лечения иммунодефицитов. Этиология большинства иммунодефицитов неизвестна. Первичные иммунодефициты обычно врожденные и проявляются на первом году жизни. Основные клинические проявления первичных иммунодефицитов приведены в приложении 2.

Особенности сбора анамнеза и клинического обследования в диагностике первичных иммунодефицитов

1.1 Рецидивирующие инфекции дыхательных путей - типичное проявление иммунодефицитов. Наиболее распространенные возбудители - *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также некоторые анаэробные бактерии. В младшем детском возрасте частые инфекции верхних дыхательных путей (до 6-10 раз в год) могут наблюдаться и в отсутствие иммунодефицита, например у детей, страдающих аллергическими заболеваниями дыхательных путей, посещающих дошкольные учреждения или имеющих старших братьев и сестер, посещающих школу. Ниже приведены особенности инфекций дыхательных путей при иммунодефицитах:

1.1.1 Хроническое течение, осложнения, например хронический гнойный средний отит, мастоидит, бронхоэктазы, пневмония, менингит, сепсис.

1.1.2 Затяжной характер обострений, неэффективность лечения.

1.1.3 Тяжелое течение бактериальных инфекций. Любой рецидив тяжелой инфекции требует тщательного обследования для исключения

иммунодефицита. Рецидивирующие тяжелые инфекции, вызванные *Neisseria* spp., свидетельствуют о недостаточности компонентов комплемента, участвующих в формировании мембраноатакующего комплекса.

1.1.4 Инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами (*Pneumocystis carinii*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Serratia marcescens*), характерны для недостаточности клеточного иммунитета и фагоцитоза.

1.2 Атопические заболевания в анамнезе (в том числе семейном) нехарактерны для иммунодефицитов. Следует учитывать, что проявления атопических заболеваний могут быть схожи с проявлениями иммунодефицита.

1.3 Задержка развития. При иммунодефицитах часто наблюдается задержка развития, однако ее отсутствие не исключает иммунодефицит. Задержка развития наиболее характерна для детей с недостаточностью клеточного иммунитета, особенно сопровождающейся хронической диареей. Другие причины задержки развития при иммунодефицитах - хронические инфекции.

1.4 Хроническая диарея, частая рвота и синдром нарушенного всасывания возможны при любом иммунодефиците и обычно обусловлены инфекциями, вызванными *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Helicobacter pylori*, энтеропатогенными штаммами *Escherichia coli* или вирусами, например ротавирусами или цитомегаловирусом. Исключают другие причины желудочно-кишечных нарушений — дефицит дисахаридаз, целиакию, лимфому ЖКТ.

1.5 Необходимы подробные сведения о **перенесенных заболеваниях**, проводимом ранее лечении, половой жизни, употреблении наркотиков. Особенное внимание уделяют следующему:

1.5.1 Болезни матери во время беременности. Вторичные иммунодефициты вызывают ВИЧ и вирус краснухи: ВИЧ вызывает

недостаточность гуморального и клеточного, а вирус краснухи — гуморального иммунитета.

1.5.2 Гестационный возраст и вес при рождении. У недоношенных детей, гестационный возраст которых составляет менее 30-32 недель, из-за недостатка материнских IgG, поступивших через плаценту, отмечается гипогаммаглобулинемия. Грудные дети с малым весом при рождении более восприимчивы к инфекции.

1.5.3 Осложнения переливания компонентов крови. Переливание компонентов крови повышает риск инфицирования ВИЧ, а при недостаточности клеточного иммунитета может вызвать реакцию «трансплантат против хозяина». Риск ВИЧ-инфекции особенно высок у пациентов, которым переливали компоненты крови в период с 1978 по 1985 г.

1.5.4 Вакцинация живыми вирусными вакцинами может вызывать инфекционные осложнения у пациентов с недостаточностью клеточного иммунитета.

1.5.5 Антимикробная терапия. Необходимо выяснить, как часто проводилась антимикробная терапия и какова была ее эффективность, назначались ли больному нормальные или специфические иммуноглобулины.

1.5.6 Хирургические вмешательства. При рецидивирующих инфекциях дыхательных путей часто проводится хирургическое лечение: тонзиллэктомия, аденотомия, дренирование придаточных пазух носа. Ретроспективный анализ результатов гистологического исследования небных и глоточных миндалин позволяет выявить патологические изменения, характерные для иммунодефицитов, например отсутствие центров размножения или плазматических клеток.

1.5.7 Нарушения сексуальной ориентации, заболевания, передающиеся половым путем, изнасилование, наркомания повышают риск

ВИЧ-инфекции, которая может протекать подобно первичному иммунодефициту.

1.5.8 Семейный анамнез. Большинство первичных иммунодефицитов наследуются аутосомно-рецессивно или сцепленно с X-хромосомой. При сборе семейного анамнеза желательно выяснить, не было ли в семье близкородственных браков, и провести генеалогическое исследование. Основное внимание уделяют следующим сведениям.

1.5.8.1 Случаи смерти в грудном возрасте, рецидивирующие и хронические инфекции, гемобластозы, аутоиммунные заболевания у близких и дальних родственников.

1.5.8.2 Аллергические заболевания и муковисцидоз у членов семьи свидетельствуют о том, что рецидивирующие инфекции у ребенка скорее всего не связаны с первичным иммунодефицитом.

1.5.9 Расовая принадлежность. Некоторые заболевания, например серповидноклеточная анемия, особенно распространены среди представителей определенной расы. Выявление этих заболеваний у членов семьи также позволяет предположить, что частые инфекции у ребенка не связаны с иммунодефицитом.

1.6 Физикальное исследование. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом характерны бледность, вялость, раздражительность, похудание. При нормальном развитии и уровне физической активности ребенка диагноз иммунодефицита маловероятен. Симптомы, характерные для отдельных иммунодефицитов, приведены в таблице. При физикальном исследовании обращают внимание на следующее.

1.6.1 Рост и вес ребенка. У детей с недостаточностью клеточного иммунитета часто отмечается задержка развития, поскольку у них часто наблюдается хроническая диарея. Большинство детей с недостаточностью гуморального иммунитета развиваются нормально. Динамика физического развития ребенка служит показателем эффективности лечения иммунодефицита.

1.6.2 Лимфатическая система. При недостаточности гуморального и клеточного иммунитета небные и глоточные миндалины и периферические лимфоузлы уменьшены или отсутствуют. Однако при некоторых иммунодефицитах, например болезни Леттерера-Сиве, синдроме гиперпродукции IgM, общей вариабельной гипогаммаглобулинемии, синдроме Оменна, иммунодефиците, обусловленном реакцией «трансплантат против хозяина», наблюдаются увеличение лимфоузлов и гепатоспленомегалия.

1.6.3 Кандидоз кожи и слизистых. У детей с недостаточностью клеточного иммунитета (синдром Ди Джорджи, синдром Вискотта-Олдрича, тяжелый комбинированный иммунодефицит), в отличие от здоровых грудных детей, кандидоз рта характеризуется тяжелым и длительным течением. Для кандидоза, протекающего на фоне иммунодефицита, характерно следующее: 1) отсутствие предрасполагающих факторов (лечение антибиотиками или кортикостероидами, заражение при кормлении грудью); 2) затяжное течение; 3) неэффективность лечения; 4) рецидивирующее течение; 5) кандидоз пищевода; 6) стойкое поражение кожи.

1.6.4 Заболевания уха и носа. Часто наблюдаются хронический гнойный средний отит, сопровождающийся перфорацией и рубцовыми изменениями барабанной перепонки, выделением гноя из уха, хронические синуситы и ринит.

1.6.5 Симптом барабанных палочек, увеличение переднезаднего размера грудной клетки и постоянные хрипы наблюдаются при лимфоцитарном интерстициальном пневмоните у ВИЧ-инфицированных детей. Эти симптомы отмечаются также при хроническом бронхите и бронхоэктазах.

1.6.6 При недостаточности фагоцитов часто наблюдается пародонтит.

1.6.7 Изъязвление кожи и слизистых. Иммунодефициты, особенно тяжелая недостаточность клеточного иммунитета, часто сопровождаются изъязвлением языка, слизистой рта и кожи вокруг заднего прохода.

1.6.8 Гнойные инфекции кожи и подкожной клетчатки характерны для недостаточности фагоцитов. При нарушении адгезии лейкоцитов и синдроме гиперпродукции IgE возможны хронические абсцессы. Среди других кожных проявлений иммунодефицитов можно отметить следующие.

1.6.8.1 Сыпь, напоминающая себорейный дерматит, наблюдается при тяжелом комбинированном иммунодефиците, болезни Леттерера-Сиве, синдроме Оменна и реакции «трансплантат против хозяина».

1.6.8.2 Диффузный нейродермит отмечается при тяжелом комбинированном иммунодефиците, синдроме Вискотта-Олдрича, синдроме гиперпродукции IgE и гипогаммаглобулинемии.

1.6.8.3 Поражение кожи, напоминающее таковое при красной волчанке, — при недостаточности компонентов комплемента C1q, C1r, C4, C2, C5, C6, C7 и C8, изолированном дефиците IgA и общей вариабельной гипогаммаглобулинемии.

1.6.8.4 Дерматомиозит может проявляться при X-сцепленной агаммаглобулинемии и иногда при дефиците C2. К развитию дерматомиозита при X-сцепленной агаммаглобулинемии, по-видимому, приводит инфекция, вызванная вирусами ЕСНО.

1.6.9 Вирусные энцефалиты сопровождаются выраженными неврологическими нарушениями, задержкой физического и психического развития и могут привести к смерти. Особенно часто они развиваются при недостаточности клеточного иммунитета и тяжелом комбинированном иммунодефиците. При X-сцепленной агаммаглобулинемии наблюдается энцефаломиелит, вызванный вирусами ЕСНО.

1.6.10 Артрит и артралгия часто сопутствуют недостаточности гуморального иммунитета.

1.6.11 При иммунодефицитах возможен хронический конъюнктивит, вызванный *Haemophilus influenzae*.

1.6.12 Позднее отпадение пуповины наблюдается при нарушении адгезии лейкоцитов. Оно обусловлено дефицитом молекул клеточной

адгезии CD11/CD18 на поверхности лейкоцитов и проявляется снижением их фагоцитарной активности.

Лабораторная диагностика первичных иммунодефицитов

Тяжелые иммунодефициты можно выявить с помощью простых лабораторных исследований. Если данные анамнеза и физикального исследования указывают на иммунодефицит, то лабораторные данные позволяют подтвердить диагноз.

Общий анализ крови позволяет выявить анемию, лейкопению или тромбоцитопению. Общее число нейтрофилов в норме должно быть не менее 1800 мкл^{-1} , лимфоцитов - 1000 мкл^{-1} , у детей младше 2 лет число лимфоцитов в норме должно быть не менее 2800 мкл^{-1} . Поскольку Т-лимфоциты составляют около 75% всех лимфоцитов крови, лимфопения почти всегда свидетельствует о снижении числа Т-лимфоцитов. Нейтропения и лимфопения могут быть вторичными, например при инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, применении некоторых лекарственных средств, особенно иммунодепрессантов. При выявлении нейтропении или лимфопении общий анализ крови повторяют. У пациентов с недостаточностью клеточного иммунитета часто наблюдается эозинофилия. Нарушение адгезии лейкоцитов сопровождается стойким лейкоцитозом. Для синдрома Вискотта-Олдрича характерно уменьшение числа и размера тромбоцитов. При некоторых иммунодефицитах, например синдроме гиперпродукции IgM и тяжелом комбинированном иммунодефиците, наблюдается аутоиммунная тромбоцитопения.

У детей обязательно определяют уровень хлора в поте и оценивают экзокринную функцию поджелудочной железы. Это особенно необходимо при рецидивирующих инфекциях дыхательных путей, синдроме нарушенного всасывания и задержке развития. В норме уровень хлора в поте не превышает 60 мэкв/л . Поскольку у детей сложно получить содержимое

двенадцатиперстной кишки, экзокринную функцию поджелудочной железы у них ориентировочно оценивают по уровню каротина в сыворотке: при недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы он снижен. В спорных случаях для выявления генетических дефектов, которые встречаются у 70-75% пациентов с муковисцидозом, проводят анализ ДНК.

При хронических инфекциях определяют СОЭ и проводят микроскопию и посев для выявления возбудителей. При необходимости проводят рентгенологическое исследование. При рентгенографии черепа в боковой проекции можно выявить уменьшение небных и глоточных миндалин, характерное для гипогаммаглобулинемии. Обнаружение тимуса на рентгенограммах грудной клетки у новорожденных ставит под сомнение диагноз тяжелой недостаточности клеточного иммунитета. Следует помнить, что уменьшение тимуса возможно при тяжелых заболеваниях, поэтому не может служить патогномичным признаком первичных иммунодефицитов.

Рекомендуемое обследование пациентов, с подозрение на иммунодефицит (с учетом стандартов диагностики, Хаитов Р.М., 2001):

- клинические анализы крови (4 раза в год);
- мочи (2 раза), кала (1 раз), белок и белковые фракции (1 раз); группа крови и резус фактор (1 раз);
- микробиологическое (бактериологическое, микологическое, паразитологическое) исследование содержимого очагов инфекции с определением чувствительности к антибиотикам (1);
- СРБ, маркеры гепатитов В и С, Эпштейн-Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса, ВИЧ;
- RW;
- маркеры других инфекций (по показаниям ПЦР);
- тесты ОИС I-го и по показаниям – II уровня.
- обязательные инструментальные исследования: рентгенография органов грудной клетки (2 раза в год), придаточных пазух носа (по

показаниям), ФВД, ЭКГ (1 раз в год);

- дополнительные исследования: компьютерная томография и/или УЗИ органов грудной клетки и брюшной полости, бронхоскопия, другие исследования (по показаниям);
- консультации специалистов: пульмонолога, отоларинголога, окулиста, хирурга и других специалистов (по необходимости).

Клинико-лабораторные признаки иммунодефицита:

1) снижение числа лейкоцитов всех типов (лимфоцитов, гранулоцитов, моноцитов), иногда лейкоцитоз, эозинофилия, моноцитоз и др.;

2) снижение общего уровня комплемента (C50), гипогаммаглобулинемия при электрофорезе сыворотки крови (менее 10%);

3) уменьшение или отсутствие тени тимуса при рентгенографии у детей;

4) наличие условно-патогенных микроорганизмов в мокроте, на слизистых оболочках, в экссудатах, в крови в диагностических титрах; дисбиозы.

К тестам I-го уровня оценки T-системы иммунитета можно отнести определение:

- общего числа лимфоцитов;
- процента и абсолютного числа зрелых T-лимфоцитов (CD3) и двух основных их субпопуляций: хелперов/индукторов (CD4) и киллеров/супрессоров (CD8);
- пролиферативного ответа на основные T-митогены: фитогемагглютинин и конканавалин А.

К скрининговым лабораторным тестам относится определение:

- Абсолютного количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов

и тромбоцитов

- Сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM
- Гемолитической активности компонента СН50
- Гиперчувствительности замедленного типа (кожные тесты)

При оценке В-системы иммунитета в качестве тестов 1-го уровня проводится определение числа В-лимфоцитов, а также и уровня иммуноглобулинов. Так как последние являются главным конечным продуктом В-клеток, то это позволяет оценить В-систему иммунитета как с количественной, так и с функциональной стороны. Такой подход пока трудно осуществить в отношении Т-системы иммунитета, так как главным конечным продуктом Т-лимфоцитов являются цитокины, а системы для их определения пока еще мало доступны практическим лабораториям клинической иммунологии. Тем не менее, оценка функциональной активности Т-системы иммунитета представляет задачу исключительной важности, так как она может быть понижена, иногда даже существенно, при нормальном количестве Т-клеток и их субпопуляций.

К методам оценки функциональной активности Т-лимфоцитов относятся реакция бласт-трансформации с применением двух основных Т-митогенов: фитогемагглютинина и конканавалина А. Пролиферативный ответ Т-лимфоцитов на митогены понижен практически при всех хронических инфекционно-воспалительных процессах, злокачественных заболеваниях, особенно кроветворной системы; при всех видах иммуносупрессивной терапии, при СПИД и при всех первичных Т-клеточных иммунодефицитах.

С помощью скрининг-тестов можно выявить следующие виды ПИД:

- Х-сцепленную агаммаглобулинемию;
- Общую переменную иммунологическую недостаточность (ОВИН);
- Гипер-IgM-синдром;
- Селективный дефицит IgA;

- Тяжелый комбинированный иммунодефицит;
- Синдром Вискотта-Олдрича;
- Дефициты в системе комплемента.

К тестам 2-го уровня для оценки Т-системы иммунитета мы относим определение:

- продукции цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, гамма-интерферона, фактора некроза опухоли (ФНО) и др.);
- активационных молекул на поверхностной мембране Т-лимфоцитов (CD25, HLA-DR);
- молекул адгезии (CD11a, CD18);
- пролиферативного ответа на специфические антигены, чаще всего на дифтерийный и столбнячный анатоксины;
- аллергической реакции с помощью кожных тестов с рядом микробных антигенов.

Хронические, рецидивирующие, вялотекущие, трудно поддающиеся традиционному лечению инфекционно-воспалительные процессы самых различных локализаций, выявляемые у взрослых пациентов, являются проявлениями вторичного иммунодефицитного состояния, вне зависимости от того, обнаружены или нет изменения в иммунной системе с помощью использованных в данной лаборатории тестов, т. е. рассматриваются в данных случаях ВИД как чисто клиническое понятие. Нет никаких сомнений, что наличие хронического инфекционно-воспалительного процесса является следствием какой-то поломки в одном или нескольких компонентах иммунной системы, осуществляющих защиту организма от инфекции. И если эти поломки не выявлены, то это могло быть, как только что указывалось, следствием неадекватного методического подхода, использования неадекватного материала для исследования или невозможности идентифицировать имеющуюся поломку на данном этапе развития науки. Типичным примером последнего положения может служить LAD-синдром, заключающийся в нарушении экспрессии молекул адгезии на фагоцитарных

клетках. Его обнаружение стало возможным только благодаря возникновению гибридной технологии и появлению моноклональных антител.

В то же время в основе развития спонтанной формы ВИД должны лежать какие-то конкретные причины. Чтобы рассмотреть эти причины, уместно еще раз вспомнить, что иммунитет человека является сложной многокомпонентной системой и в защите организма от инфекции участвуют факторы как врожденной резистентности, так и приобретенного иммунитета.

Возможно, что дефект одной из этих систем может какое-то время не проявляться клинически в виде повышенной инфекционной заболеваемости, так как все другие компоненты иммунитета находятся в нормальном функциональном состоянии и компенсируют этот дефект. Однако происходящие со временем и под влиянием различных неблагоприятных факторов изменения в этих компенсаторных компонентах, пусть даже не очень значительные, могут давать кумулятивный эффект, ведущий к фенотипическому проявлению первичного дефекта и развитию повышенной заболеваемости. Можно предположить, что в основе многих, а может быть практически и всех клинических форм ВИД, 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.

Подтверждением такой возможности может служить общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), чаще всего проявляющаяся в хронических, рецидивирующих инфекциях бронхолегочного аппарата и придаточных пазух носа. Для этого заболевания является характерным понижение уровня всех классов иммуноглобулинов. У ОВИН имеется два пика: первый пик развивается между 6-10 годами, второй - между 26-30 годами, причем до развития заболевания эти пациенты являются практически здоровыми людьми. Имеется немало доказательств

того, что дефект гуморального иммунитета у пациентов ОВИН имеет генетическое происхождение. Следовательно, этот дефект до определенного времени был компенсирован за счет нормальной или повышенной функциональной активности других компонентов иммунной системы, обеспечивающих защиту организма от инфекции.

Помимо ОВИН имеется ряд болезней, относящихся к ПИД, но иногда проявляющихся клинически во взрослом возрасте. К ним относятся селективный IgA-дефицит, дефицит субклассов IgG, дефицит системы комплемента. Описаны случаи первичного проявления у взрослых форм ПИД, типичных только для детского возраста. К ним относятся дефицит аденозиндезаминазы, синдром Вискотта-Олдрича, X-сцепленная агаммаглобулинемия. Как правило, в этих случаях отсроченное наступление симптомов заболевания является результатом наличия у данного индивидуума умеренного генетического дефекта. Но нельзя исключить и компенсаторной коррекции первичного дефекта за счет других компонентов иммунитета. Их изменение со временем и позволяет клинически проявиться первичному, пусть даже легкому дефекту иммунной системы.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Приложение 2 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 28.12.2009 г. № 1201

ИНСТРУКЦИЯ

о порядке направления больных с подозрением на первичный иммунодефицит для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях на областном и республиканском уровне

1. Дети с подозрением на первичный иммунодефицит (далее - ПИД) к врачу-иммунологу направляются врачами-педиатрами или врачами общей практики при наличии двух и более признаков, перечисленных ниже:

- 1.1. наличие в семье больных ПИД;
- 1.2. наличие в семейном анамнезе смерти ребенка раннего возраста с клиникой инфекционного процесса;
- 1.3. частые заболевания верхних дыхательных путей (дошкольники 8 и более раз в течение года, школьники – 5-6 раз в течение года);
- 1.4. отсутствие эффекта или минимальный эффект от длительной антибактериальной терапии (в течение двух и более месяцев);
- 1.5. рецидивирующие тяжелые гнойные или грибковые поражения кожи или внутренних органов;
- 1.6. гнойное воспаление придаточных пазух носа или отиты 2 и более раз в течение года;
- 1.7. пневмония (подтвержденная рентгенологически) 2 и более раз в течение года;
- 1.8. рецидивирующий кандидоз (молочница) или афтозный стоматит в возрасте старше 1 года;
- 1.9. более двух тяжелых инфекционных процессов в анамнезе (сепсис, остеомиелит, менингит, затяжной омфалит, туберкулез);

- 1.10. отставание ребенка в возрасте до 1 года в весе и росте;
- 1.11. упорная, плохо отвечающая на лечение и рецидивирующая диарея;
- 1.12. наличие атаксии и телеангиоэктазии;
- 1.13. атопический дерматит, распространенный, тяжелое непрерывно рецидивирующее течение.
- 1.14. рецидивирующие отеки подкожной клетчатки и слизистых оболочек неинфекционной этиологии.

2. Консультация детей с подозрением на ПИД осуществляется на областном (городском) уровне врачами-иммунологами, оказывающими медицинскую помощь детям до 18 лет, в организации здравоохранения и в порядке, установленном приказом управления здравоохранения облисполкома (комитета по здравоохранению Мингорисполкома).

3. Для консультации у врача-иммунолога на областном (городском) уровне врачом-педиатром (врачом общей практики) в установленном порядке выдаются:

- направление врача-педиатра или врача общей практики;
- выписка из истории развития ребенка.

4. Врачи-иммунологи областных центров и г. Минска проводят консультацию пациента, и обследование (с учетом возможностей региона), включающее определение следующих иммунологических показателей:

- содержание иммуноглобулинов в сыворотке периферической крови (иммуноглобулины классов G, M, A и E);
- содержание субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии (Т-лимфоциты – CD3+, В-лимфоциты – CD19+, Т-хелперы – CD4+, цитотоксические Т-лимфоциты – CD8+, естественные киллеры – CD16+56+) (для пациентов Минской области данный вид исследований проводится в ГУ «РНПЦДОГ»);
- функциональная активность фагоцитирующих клеток (НСТ-тест, фагоцитоз с частицами латекса и бактерий);

- функциональная активность системы комплемента (гемолитическая активность по классическому пути - CH50);

- протеинограмма с оценкой гамма - фракции белков.

5. Направление на консультацию детей с подозрением на первичный иммунодефицит в ГУ «РНПЦДОГ» осуществляется врачами иммунологами при наличии следующих изменений в иммунограмме, в случае их отсутствия – по согласованию с администрацией ГУ «РНПЦДОГ»:

5.1. снижение уровня иммуноглобулинов классов G, M и A более чем в 2 раза от возрастной нормы; снижение или полное отсутствие гамма фракции белков в протеинограмме;

5.2. повышение уровня иммуноглобулина M более чем в 2 раза от возрастной нормы;

5.3. повышение содержания иммуноглобулина E более 1000 МЕ/мл;

5.4. понижение (более чем в 2 раза) или отсутствие T-лимфоцитов и их субпопуляций, B-лимфоцитов, естественных киллеров;

5.5. снижение или полное отсутствие функциональной активности фагоцитирующих клеток;

5.6. снижение или полное отсутствие активности системы комплемента.

6. Окончательный диагноз первичного иммунодефицита устанавливается после консультации и обследования в ГУ «РНПЦДОГ».

7. Дети с подозрением на первичный иммунодефицит поступают на консультацию в ГУ «РНПЦДОГ» по предварительной записи по телефону (017) 265-40-85, (017) 265-25-18.

8. Для консультации в ГУ «РНПЦДОГ» пациенту в установленном порядке:

- врачом-иммунологом выдается направление с результатами иммунологического обследования;

- врачом-педиатром (врачом общей практики) по месту проживания (пребывания ребенка) выдается выписка из истории развития

ребенка

- при направлении законные представители ребенка информируются о необходимости иметь при себе свидетельство о рождении (паспорт) ребенка и паспорт одного из законных представителей.

9. Диагностика и лечение детей с ПИД на базе ГУ «РНПЦДОГ» проводится согласно утвержденным клиническим протоколам диагностики и лечения.

10. Дети с подтвержденным первичным иммунодефицитом не нуждающиеся в госпитализации в ГУ «РНПЦДОГ» находятся под диспансерным наблюдением врача-иммунолога по месту проживания (пребывания).

11. По достижении 18 летнего возраста пациенты с подтвержденным первичным иммунодефицитом переводятся на диспансерное наблюдение в государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

12. На всех этапах оказания медицинской помощи ребенку с подозрением на ПИД обеспечивается компьютерное сопровождение программой «ImState»:

- на первичном уровне по месту проживания (пребывания) ребенка используется программное обеспечение «ImState» «Для педиатра»;

- на уровне областного (городского) врача-иммунолога используется программное обеспечение «ImState» «Для областного иммунолога»;

- на уровне ГУ «РНПЦДОГ» - программное обеспечение «ImState» «Для республиканского иммунолога».

13. Передача сведений, заполняемых в программном обеспечении «ImState», на вышестоящий уровень осуществляется при направлении ребенка с использованием электронной почты или бумажного носителя по форме, определенной данной программой.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Приложение к Приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 15 апреля 2014 г. № 394 «О совершенствовании диагностики и лечения пациентов с первичным иммунодефицитом у взрослых»

Республиканский центр иммунопатологии (далее Республиканский центр) находится на базе отделения иммунопатологии и аллергологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (далее ГУ «РНПЦ РМиЭЧ») на функциональной основе для концентрации особо сложных медицинских технологий, высококвалифицированных медицинских кадров и соответствующего диагностического оборудования в части диагностики и лечения пациентов с первичным иммунодефицитом у взрослых. Республиканский центр создается для проведения научных исследований, повышения квалификации врачей, экспериментальной разработки и клинического внедрения современных технологий, организационно-методического руководства по лечению пациентов с первичным иммунодефицитом у взрослых.

Основной целью Республиканского центра является организация и оказание специализированной медицинской помощи пациентам с первичными иммунодефицитами, для лечения которых требуется проведение особо сложных высокотехнологичных методов диагностики и лечения.

Порядок направления пациентов для оказания плановой консультативной, диагностической и лечебной помощи в амбулаторных и стационарных условиях

1. Для оказания специализированной медицинской помощи пациентам с первичным иммунодефицитом у взрослых в Республиканском центре лечащим врачом выдаются:

- направление на консультацию (госпитализацию);

- выписка из медицинской карты амбулаторного больного (медицинской карты стационарного больного).
- при направлении законные представители ребенка информируются о необходимости иметь при себе свидетельство о рождении (паспорт) ребенка и паспорт одного из законных представителей.

2. Показаниями к госпитализации в Республиканский центр являются:

- отсутствие возможности для диагностики предполагаемого заболевания в организациях здравоохранения областного уровня;
- отсутствие эффекта от применяемых методов лечения в организациях здравоохранения областного уровня;
- необходимость установления диагноза в сложных случаях;
- необходимость использования высокотехнологичных методов диагностики и лечения;

3. Направление пациентов на консультацию и лечение в Республиканский центр осуществляют:

- участковые врачи-терапевты (врачи общей практики), заведующие терапевтическими отделениями центральных районных (городских) больниц (поликлиник) после проведения обследования и лечения на областном уровне;
- врачи-аллергологи областных или межрайонных, г. Минска организаций здравоохранения;
- начальники, их заместители и главные специалисты управлений здравоохранения областных исполнительных комитетов, комитета по здравоохранению Мингорисполкома, курирующие вопросы оказания медицинской помощи;

- руководители и их заместители организаций здравоохранения республиканского подчинения, курирующие вопросы оказания медицинской помощи.

Показания к консультации врача-иммунолога:

1. Пациенты с подозрением на первичный иммунодефицит (далее - ПИД) к врачу-иммунологу направляются врачами-педиатрами, врачами-терапевтами или врачами общей практики при наличии двух и более признаков, перечисленных ниже:

- 1.1. наличие в семье больных ПИД;
- 1.2. наличие в семейном анамнезе смерти ребенка раннего возраста с клиникой инфекционного процесса;
- 1.3. частые заболевания верхних дыхательных путей (дошкольники 8 и более раз в течение года, школьники – 5-6 раз в течение года);
- 1.4. отсутствие эффекта или минимальный эффект от длительной антибактериальной терапии (в течение двух и более месяцев);
- 1.5. рецидивирующие тяжелые гнойные или грибковые поражения кожи или внутренних органов;
- 1.6. гнойное воспаление придаточных пазух носа или отиты 2 и более раз в течение года;
- 1.7. пневмония (подтвержденная рентгенологически) 2 и более раз в течение года;
- 1.8. рецидивирующий кандидоз (молочница) или афтозный стоматит в возрасте старше 1 года;
- 1.9. более двух тяжелых инфекционных процессов в анамнезе (сепсис, остеомиелит, менингит, затяжной омфалит, туберкулез);
- 1.10. отставание ребенка в возрасте до 1 года в весе и росте;
- 1.11. упорная, плохо отвечающая на лечение и рецидивирующая диарея;
- 1.12. наличие атаксии и телеангиэктазии;

1.13. атопический дерматит, распространенный, тяжелое непрерывно рецидивирующее течение.

1.14. рецидивирующие отеки подкожной клетчатки и слизистых оболочек неинфекционной этиологии.

2. Прием пациентов в плановом порядке при наличии медицинской документации, указанной в пункте 1 главы VII, осуществляется по предварительной записи врачами-иммунологами консультантами Республиканского центра.

3. Госпитализация иногородних пациентов для оказания стационарной помощи осуществляется по согласованию с заведующим отделением иммунопатологии и аллергологии ГУ «РНПЦ РМиЭЧ».

4. Результаты проведенного обследования, лечения или консультации вносятся в консультативное заключение или эпикриз. Выданные в Республиканском центре рекомендации являются обязательными к выполнению специалистами организации здравоохранения, в которой осуществляется дальнейшее лечение или диспансерное наблюдение пациента.

5. Для оказания специализированной медицинской помощи врачи специалисты направляют пациентов на консультацию (госпитализацию) со следующими первичными иммунодефицитами у взрослых:

- Дефекты гуморального звена: агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток (1) сцепленная с X-хромосомой или болезнь Брутона, 2) аутосомно-рецессивная форма), D80.0.

- Дефекты гуморального звена: гипогаммаглобулинемия (IgG, IgA) с нормальным или сниженным количеством В-клеток (ОВИН), D 83.0 – 83.2.

- Дефекты гуморального звена: гипер - Ig M синдромы, D80.5.

- Дефекты гуморального звена: дефицит субклассов Ig G при нормальном уровне В-лимфоцитов, D 80.3 – 83.2.

- Дефекты гуморального звена: селективный дефицит Ig A, D80.2.

- Синдром Вискотта-Олдрича, D82.0.
- Атаксия-телеангиоэктазия, D82.8.
- Синдром Ниджмеген, D 82.8.
- Синдром Ди-Джорджи, D82.1.
- Гипериммуноглобулин Е синдром, D82.3
- Хроническая гранулематозная болезнь, D 84.8.
- Дефицит компонентов системы комплемента, D 84.1.
- Дефицит компонентов системы комплемента: наследственный ангионевротический отек (дефицит C1 ингибитора), D84.1.
- Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, D 84.8.

Диагностика и лечение пациентов с ПИД на базе ГУ «РНПЦРМиЭЧ» проводится согласно утвержденным клиническим протоколам диагностики и лечения (приложение 3, 4).

Пациенты с подтвержденным первичным иммунодефицитом не нуждающиеся в госпитализации в ГУ «РНПЦРМиЭЧ» находятся под диспансерным наблюдением врача-иммунолога ГУ «РНПЦРМиЭЧ».

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Таблица - Характерные проявления отдельных иммунодефицитов

Поражение органов	Иммунодефициты	Сопутствующие симптомы
1	2	3
Кожа и слизистые		
Везикулы, мокнутие, зуд	Недостаточность гуморального или клеточного иммунитета	
	Синдром Вискотта—Олдрича	Тромбоцитопения
Редкие гипопигментированные волосы	Метафизарная хондродисплазия, тип Мак-Кьюсика	Карликовость с преимущественным укорочением конечностей, тяжелые инфекции, вызванные вирусом varicella-zoster
Телеангиэктазии	Атаксия-телеангиэктазия	Атаксия, злокачественные новообразования
Альбинизм	Синдром Чедиака—Хигаси	
Себорейный дерматит	Десквамативная эритродермия Лейнера	Профузный понос
	Острая реакция «трансплантат против хозяина»	Гепатоспленомегалия, понос, увеличение лимфоузлов, алоpecia
Склеродермия	Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»	Гепатоспленомегалия, понос, увеличение лимфоузлов, алоpecia
Рецидивирующие абсцессы	Синдром гиперпродукции IgE	Грубые черты лица, кандидоз слизистой рта, зудящие дерматиты
	Хроническая гранулематозная болезнь	Гранулематозное поражение ЖКТ
	Недостаточность фагоцитов, обусловленная нарушением адгезии	Позднее отпадение пуповины, пародонтит, стоматит
Язвы слизистой рта	Тяжелая недостаточность клеточного иммунитета	Кандидоз рта, понос, задержка развития
	Синдром гиперпродукции IgM	Нейтропения, спленомегалия, аутоиммунная тромбоцитопения
Кандидоз	Недостаточность клеточного иммунитета	
	Биотин-зависимый дефицит карбоксилаз	Более тяжелое течение кандидоза при употреблении в пищу сырых яиц (источник авидина)

1	2	3
Эндокринная система		
Гипопаратиреоз	Синдром Ди Джорджи	Аномалии лицевого черепа, врожденные пороки сердца
Аутоиммунные эндокринные заболевания	Хронический кандидоз кожи и слизистых	Кандидоз слизистой рта, дистрофия ногтей, аутоиммунный гастрит
Недостаточность СТГ	Х-сцепленная агаммаглобулинемия	
Нарушение развития половых желез	Хронический кандидоз кожи и слизистых	
	Атаксия-телеангиэктазия	
Кровь		
Гемолитическая анемия	Недостаточность гуморального и клеточного иммунитета	
Тромбоцитопения	Синдром Вискотта—Олдрича	Уменьшение размеров тромбоцитов
Аутоиммунная тромбоцитопения	Недостаточность гуморального иммунитета	
Опорно-двигательный аппарат		
Карликовость преимущественным укорочением конечностей	с Метафизарная хондродисплазия, тип Мак-Кьюсика	
Дисплазия костей	Тяжелый комбинированный иммунодефицит, обусловленный недостаточностью аденозиндезаминазы	

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Перечень иммунологического обследования пациента с подозрением на иммунодефицит ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»

№ п/п	Наименование исследования
1.	Оценка фагоцитарной активности нейтрофилов по поглощению <i>S.aureus</i> : фагоцитарный индекс (%), фагоцитарное число
2.	Определение циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови методом ПЭГ-преципитации по Haskova
3.	Прямая проба Кумбса
4.	Определение криоглобулинов в сыворотке крови (проба Sia)
5.	Определение концентрации иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови иммунотурбодиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect c8000»
6.	Определение концентрации компонентов комплемента C3, C4 в сыворотке крови иммунотурбодиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect c8000»
7.	Определение концентрации иммуноглобулина E общего в сыворотке крови иммунотурбодиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect c8000»
8.	Имунофенотипирование (приложение 5)

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Форма бланка иммунофенотипирования ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»



STATE ESTABLISHMENT “REPUBLICAN RESEARCH CENTER OF RADIATION MEDICINE & HUMAN ECOLOGY”

Doctor:		ул. Ильича, 290, г.Гомель, Республика Беларусь, 246040 Тел.+375232389825, +375232389452	
Sectia:			
Patient:		Software: BDDiva	
Sample ID:		Cytometer: BD FACS CantoII	
Показатели		Референтные значения	Показатели пациента
WBC Absolute Count(×103/μL)		6,8-10,0	
Lymphocyte Percentage		38,0-53,0	
Лимфоцитарные ворота по CD45+			
Results of immunophenotypic analysis			
Субпопуляции лимфоцитов	Маркеры дифференцировки	Референтные значения, %	Показатели пациента, %
Т-лимфоциты	CD3+	62,0-69,0	
Активированные лимфоциты	Т- CD3+HLA-DR+		
Т-хелперы/индукторы	CD3+CD4+	30,0-40,0	
АктивированныеТ-лимфоциты	CD3+CD38+		
Цитотоксические лимфоциты	Т- CD3+CD8+	25,0-32,0	
ИРИ	CD3+CD4+/ CD3+CD8+	1,0-1,6	
В-лимфоциты	CD19+	21,0-28,0	
Естественные киллеры	CD3-CD16+CD56+	8,0-15,0	
Естественные Т-киллеры	CD3+CD16+CD56+	0,5-5,5	
Цитотоксические клетки	не-Т- CD3-CD8+	2,1-11,0	
Активированные CTL	CD3+CD8+HLA-DR+		
Активированные CTL	CD3+CD8+38+		
Активированные Т-хелперы	CD3+CD4+HLA-DR+		
Активированные Т-хелперы	CD3+CD4+38+		
Абсолютное содержание, ×10³/μL			
Т-лимфоциты		1,8-3,0	
В-лимфоциты		0,7-1,3	
ЦИК, у.е.			

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Герасименко, М. А. Основы идеологии белорусского государства: учеб.-метод. пособие / М. А. Герасименко [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2014. – 28 с.
2. Новикова, И. А. Клиническая иммунология и аллергология : учебное пособие / И. А. Новикова. – Минск : Тесей, 2011. – 392 с.
3. Новикова, И. А. Клиническая и лабораторная гематология : учебное пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. – Минск : Высшая школа, 2013. – 446 с.
4. Хаитов, Р. М. Иммунология. Структура и функции иммунной системы : учебное пособие / Р. М. Хаитов – М., 2013. – 280 с.
5. Хаитов, Р. М. Иммунология. Атлас. / Р. М. Хаитов, А. А. Ярилин, Б. В. Пинегин. – М., 2011. – 624 с.
6. Новикова, И. А. Клиническая биохимия. Основы лабораторного анализа : учебное пособие / И. А. Новикова. – Гомель : УО «ГомГМУ», 2011. – 168 с.
7. Ковальчук, Л. В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова – Учебник. Гэотар-Медиа, 2011. – 640 с.
8. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. – М. : Медицинская литература, 2009. – 448 с.
9. Хаитов, Р. М. Иммунология. Норма и патология. Учебник. – 3-е изд. / Р.М. Хаитов, Г. А. Игнатъева, И. Г. Сидорович. – М., Медицина, 2010. – 752 с.
10. О совершенствовании диагностики и лечения пациентов с первичным иммунодефицитом у взрослых : Приказ Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 15 апреля 2014 г. № 394.
11. О внесении изменений и дополнений в приказ Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 8 августа 2006 г. № 631 Об утверждении Положения о республиканском специализированном медицинском центре и перечня республиканских специализированных медицинских центров : Приказ Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 19 декабря 2013 г. № 1284.