

Doi: 10.52341/20738080_2024_130_3_89

ПРОБЛЕМЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



ЛЕБЕДЬ Н.Н.,
заведующий кабинетом врача – аллерголога-иммунолога КДО ФГКУЗ «5 Военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», член

Российского научного общества иммунологов, полковник мед. службы в отставке, nikolay.lebed@mail.ru



МАКСИМОВ В.А.,
врач-терапевт КДО ФГКУЗ «5 Военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», полковник мед.

службы в запасе, maksimovvladimir1958@mail.ru



СОРОКИНА Е.В.,
д.м.н., доцент, заведующая лабораторией механизмов регуляции иммунитета, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследова-

тельский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», sorokina-cathrine@yandex.ru



КАРАКИНА М.Л.,
д.м.н., врач – аллерголог-иммунолог ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», mkarakina@gmail.com



САЛИХОВА М.Д.,
студентка ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, [rita.salikhova@bk.ru](mailto:salikhova@bk.ru)

В статье рассмотрены сложности в диагностике первичных иммунодефицитов в клинической практике и пути повышения ее эффективности на основе описания клинического случая.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, программа выявления первичных иммунодефицитов у взрослых.

PROBLEMS OF IDENTIFYING PRIMARY IMMUNODEFICIENCY IN CLINICAL PRACTICE

Lebed N., Maksimov V., Sorokina E., Karakina M., Salikhova M.

The article deals with difficulties in the diagnostics of primary immunodeficiency in clinical practice and the ways to improve its efficiency on a basis of a clinical case report.

Key words: primary immunodeficiency, program of identification of primary immunodeficiency in adults.

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это группа заболеваний, характеризующихся нарушениями иммунного ответа, возникающими в результате мутаций, ассоциированных с изменением экспрессии и функций белков. Клинически ПИД могут проявляться повышенной склонностью к инфекциям, а также к аллергическим, аутоиммунным, аутовоспалительным, онкологическим заболеваниям или к их сочетаниям [1, 2].

Ежегодно описываются новые разновидности ПИД, в настоящее время известно почти 500 таких нозологий [3].

В мире примерно 1 из 10 тыс. чел. страдает ПИД, и это число, вероятно, значительно недооценено из-за недиagnostированных случаев [4]. Высказываются предположения, что от 70 до 90% фактов первичных иммунодефицитов остаются невыявленными, а всего в мире ими страдает несколько миллионов человек [5].

Широкий спектр проявлений ПИД приводит к тому, что некоторые формы остаются недиagnostированными в течение многих лет. Симптомы варьируются в зависимости от типа заболевания, однако существуют общие признаки, которые могут указывать на потенциальный первичный иммунодефицит: повышенная восприимчивость к инфекциям, персистирующее заболевание и в некоторых случаях проблемы с отдельным органом. Лечение только проявлений ПИД (которые могут по тяжести варьироваться от жизнеугрожающих до уязвимости к оппортунистическим инфекциям, стойкому воспалению и аутоиммунитету) без выяснения основной причины может привести к ухудшению здоровья пациента. Таким образом, особенно важна своевременная диагностика и лечение этих болезней. Поэтому повышение

осведомленности о данных нозологиях, особенно среди медицинских работников, имеет решающее значение [4, 6].

Ведение больных с первичными иммунодефицитами осуществляется врачами-иммунологами, однако выявление данных пациентов всегда происходит в результате взаимодействия врачей разных специальностей.

В выявлении ПИД важно применение в системе здравоохранения различных подходов, как то:

- анализстораживающих признаков ПИД у взрослых и детей;
- анализ начальных проявлений заболевания;
- работа с пациентами, направленными врачами-специалистами;
- обследование больных, перенесших тяжелые, повторяющиеся инфекции, инфекции необычных локализаций и/или вызванные необычными возбудителями (в том числе неоднократные пневмонии, имеющие признаки, часто встречающиеся у больных с ПИД);
- анализ генеалогических маркеров ПИД;
- образовательная работа среди медицинских работников [7].

Цель исследования

Установить проблемы выявления ПИД в реальной клинической практике на примере пациента-военнослужащего Росгвардии.

Клинический случай

Пациент Я., 35 лет. В 2010 г. впервые перенес правостороннюю нижнедолевую пневмонию, в 2011 г. лечился амбулаторно по поводу бронхита. При стационарном лечении в 2011 г. по поводу хронической радикулитии корешка S1 слева вследствие грыжи межпозвонкового диска L5–S1 при общем анализе крови (ОАК) были получены нормальные показатели лейкоцитарной формулы.

В 2019 г. после переохлаждения длительное время отмечал малопродуктивный кашель, общую слабость, субфебрильную температуру. По результатам рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) были выявлены признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии. В ОАК от 21.11.2019 была впервые выявлена лейкопения до $3,63 \times 10^9/\text{л}$ при нормальном уровне нейтрофилов ($2,0 \times 10^9/\text{л}$) и лимфоцитов ($1,26 \times 10^9/\text{л}$). Было проведено стационарное лечение с клиническим улучшением, но на контрольной рентгенографии ОГК от 28.11.2019 сохранились изменения в нижней доле правого легкого, расцененные как ограниченный пневмофиброз. Функция внешнего дыхания не была нарушена. В последующем пациент

отмечал умеренную общую слабость, эпизоды субфебрильной температуры, лечился амбулаторно по поводу респираторных заболеваний (декабрь 2019 г.) с положительным эффектом.

20.01.2020 на основании данных компьютерной томографии (КТ) ОГК были выявлены признаки полисегментарной пневмонии (S7, S9, S10) нижней доли правого легкого, и больной Я. был госпитализирован в ФГКУЗ «5 Военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации» (5 ВКГ ВНГ России). В ОАК от 24.01.2020: лейкопения $3,11 \times 10^9/\text{л}$ с нейтропенией $1,54 \times 10^9/\text{л}$ и лимфопенией $1,18 \times 10^9/\text{л}$; в ОАК от 05.02.2020: лейкопения $3,07 \times 10^9/\text{л}$ с нейтропенией $1,29 \times 10^9/\text{л}$ и нормальным уровнем лимфоцитов $1,49 \times 10^9/\text{л}$. Проводилась дифференциальная диагностика с туберкулезом, но, по результатам ряда исследований и консультации фтизиатра, туберкулез был исключен. На фоне лечения цефтриаксоном (1,0 г внутривенно 10 дней) было достигнуто клиническое и рентгенологическое разрешение пневмонии.

С 25.02.2020 вновь появились общая слабость, малопродуктивный кашель, субфебрильная температура, дискомфорт за грудиной. Пациент лечился стационарно в лазарете воинской части по поводу бронхита, но без улучшения. Был направлен на лечение в пульмонологическое отделение 5 ВКГ ВНГ России. На рентгенограмме ОГК от 06.03.2020: ОГК без очаговых и инфильтративных изменений. По результатам ОАК от 05.03.2020 вновь была выявлена лейкопения $2,07 \times 10^9/\text{л}$ с нейтропенией $1,29 \times 10^9/\text{л}$ и лимфопенией $1,12 \times 10^9/\text{л}$, с 10% реактивных лимфоцитов. В ОАК от 11.03.2020 выявлена лейкопения $3,77 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения $1,16 \times 10^9/\text{л}$ при нормальных показателях нейтрофилов ($2,28 \times 10^9/\text{л}$). По причине необычного течения заболевания, не характерного для распространенных респираторных инфекций, с целью диагностического поиска больной был консультирован врачом-гематологом Свердловской областной клинической больницы г. Екатеринбурга (СОКБ – 1), который предположил общий вариабельный иммунодефицит и рекомендовал консультацию врача-иммунолога. На КТ ОГК от 20.03.2020, по сравнению с данными КТ от 20.01.2020, динамика процесса – слабopоложительная, меньше выраженность консолидации легочной ткани. Проведено лечение ванкомицином (1,0 г внутривенно 14 дней) с положительной динамикой. Даны рекомендации по вакцинации против пневмококковой инфекции.

В июле 2020 г. самостоятельно обратился к аллергологу-иммунологу по месту жительства в Центр профилактики и лечения аллергии и астмы г. Челябинска. Была выполнена

иммунограмма методом проточной цитометрии от 22.07.2020.

На фоне нормальных показателей количества лейкоцитов ($4,61 \times 10^9/\text{л}$) и нейтрофилов ($3,02 \times 10^9/\text{л}$) отмечалась лимфопения – $1,16 \times 10^9/\text{л}$.

Концентрации иммуноглобулинов в крови находились в пределах референсных значений: IgA – 0,98 г/л (референсные значения – 0,7–4,0 г/л), IgM – 1,22 г/л (референсные значения – 0,22–2,4 г/л), IgG – 13,64 г/л (референсные значения – 5,40–18,22 г/л).

При оценке фагоцитарной функции лейкоцитов в латекс-тесте и бактерицидной функции в тесте восстановления нитросинего тетразолия были отмечены повышенная активность фагоцитоза нейтрофилами – 99,80% (референсные значения – 50–85%), повышенная НСТ-индуцированная активность нейтрофилов – 96,90% (референсные значения – 70–95%), повышенная активность фагоцитоза моноцитами – 97,40% (референсные значения – 33–57%), повышенная НСТ-индуцированная активность моноцитов – 68,50% (референсные значения – 47–63%).

Иммунофенотипирование лимфоцитов крови показало снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3+CD19-) до 796 кл/мкл (референсные значения – 946–2079 кл/мкл), Т-хелперов (CD3+CD4+) – до 462 кл/мкл (референсные значения – 576–1336 кл/мкл), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+) – до 250 кл/мкл (референсные значения – 372–974 кл/мкл), НКТ-лимфоцитов (CD3+CD16/56+) – до 3,60 кл/мкл (референсные значения – 7–165 кл/мкл), В-лимфоцитов (CD3-CD19+) – до 102 кл/мкл (референсные значения – 111–376 кл/мкл).

По результатам иммунограммы были выявлены изменения показателей клеточного иммунитета, а именно – снижение количественных показателей Т- и В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов-хелперов. На основании полученных данных аллергологом-иммунологом был выставлен диагноз: «Хронический слизисто-гнойный бронхит вне обострения. Вторичная иммунная недостаточность, инфекционный синдром (три пневмонии в течение года)». Рекомендована повторная иммунограмма (оценка основных субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии) через 3 мес. Назначено лечение: будесонид, мометазон, инозин пранобекс (изопринозин), бронхо-ваксом, триовит, цинка сульфат по установленным схемам. На фоне проводимого лечения больной Я. отмечал незначительное улучшение в виде уменьшения общей слабости, купирования кашля. Результаты иммунограммы от 12.11.2020: лейкоциты – $3,75 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы –

$1,75 \times 10^9/\text{л}$, Т-хелперы (CD3+CD4+) – 552,00 кл/мкл (референсные значения – 576–1336 кл/мкл), Т-цитотоксические (CD3+CD8+) – 356,00 кл/мкл (референсные значения – 372–974 кл/мкл), CD4/CD8 (иммунорегуляторный индекс) – 1,60 у.е. (референсные значения – 1,8–2,2 у.е.), NK-лимфоциты (CD3-CD16+56+) – 8,10% (референсные значения – 9–21%), абсолютные значения NK-лимфоцитов – 113,00 кл/мкл (референсные значения – 123–369 кл/мкл). Другие показатели иммунограммы были в норме.

С марта 2021 г. пациента Я. вновь начали беспокоить общая слабость, быстрая утомляемость. Консультирован в Многопрофильном медицинском центре г. Уфы аллергологом-иммунологом, который поставил диагноз: «Стойкое приобретённое иммунодефицитное состояние с преимущественным нарушением Т-клеточного звена. Хронический бронхит вне обострения. Вирусно-бактериальное носительство (стафилококк, стрептококк, грибы рода *Candida*)». Были рекомендованы обследование и лечение в специализированном отделении.

В марте 2021 г. Я. вновь был госпитализирован в 5 ВКГ ВНГ России для повторного обследования и коррекции лечения. ОАК от 23.03.2021 показал следующий результат: лейкоциты – $2,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $1,11 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $1,17 \times 10^9/\text{л}$. ОАК от 29.03.2021: лейкоциты – $3,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $1,76 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $1,25 \times 10^9/\text{л}$. ОАК от 02.04.2021: лейкоциты – $2,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $1,35 \times 10^9/\text{л}$. ОАК от 06.04.2021: лейкоциты – $3,4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $2,07 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $1,28 \times 10^9/\text{л}$. ОАК от 25.05.2021: лейкоциты – $3,2 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $1,82 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $1,23 \times 10^9/\text{л}$. ОАК от 07.06.2021: лейкоциты – $3,4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $1,93 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $1,25 \times 10^9/\text{л}$. Выявлен цитопенический синдром (нейтропения, лимфопения) как возможное проявление первичного иммунодефицита.

В дополнение пациент на догоспитальном этапе в ноябре 2020 г. перенёс коронавирусную инфекцию, протекающую в виде острой респираторно-вирусной инфекции.

При госпитализации также были выявлены методом ИФА от 14.04.2021 г. антитела к вирусу SARS-CoV-2.

19 апреля 2021 г. с полученными данными повторно консультирован аллергологом-иммунологом СОКБ – 1, который диагностировал стойкое врожденное/приобретенное иммунодефицитное состояние с преимущественным поражением клеточного звена и рекомендовал смену рода деятельности с исключением фактора скученности, переохлаждений и высокой физической нагрузки. Было назначено лечение: азокси-

мера бромид по 6,0 мг на 250 мл физиологического раствора внутривенно капельно; вакцинация против пневмококка конъюгированной вакциной, а через 8 недель и более – полисахаридной вакциной с ревакцинацией каждые 5 лет.

По результатам КТ ОГК (24.05.2021) впервые диагностированы бронхоэктазы в 9 и 10 сегментах нижней доли правого легкого, постпневмонический пневмофиброз нижней доли правого легкого.

Результаты специальных исследований

Биохимические анализы крови от 25.05.2021, от 07.06.2021 – в пределах нормы. Анализы крови методом ИФА на антитела к ВИЧ, HbsAg, антитела к HCV – отрицательные. Анализ крови на иммуноглобулины от 01.06.2021: IgA – 0,96 г/л, IgM – 0,93 г/л, IgG – 13,0 г/л.

Иммунологическое исследование от 03.06.2021

Гематологические показатели: общее количество лейкоцитов в периферической крови – $3,8 \times 10^9$ /л (норма – $4,00$ – $9,00 \times 10^9$ /л), нейтрофилы – $1,49 \times 10^9$ /л (норма – $2,00$ – $5,50 \times 10^9$ /л) при относительном лимфоцитозе 50,6% (норма – 19–37%) и нормальных абсолютных показателях количества лимфоцитов $1,91 \times 10^9$ /л.

Оценка субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии: снижение относительного количества Т-лимфоцитов (CD3+) до 57,00% (референсные значения – 61–85%) за счет снижения относительного количества Т-хелперов (CD3+CD4+) до 31,00% (референсные значения – 35,00–55,00%), снижение иммунорегуляторного индекса – 1,19 (референсные значения – 1,5–2,6), относительное – 29,00% (референсные значения – 8–18%) и абсолютное ($0,55 \times 10^9$ /л, референсные значения – $0,12$ – $0,4 \times 10^9$ /л) увеличение числа НК-клеток (CD16/56+), а также абсолютное снижение НКТ-клеток (CD3+CD16+56+)– $0,22 \times 10^9$ /л (референсные значения – $0,07$ – $0,17 \times 10^9$ /л).

ЭКГ от 26.05.2021

Ритм синусовый с частотой сердечных сокращений – 80 уд. в мин. Резкое отклонение электрической оси сердца вправо.

КТ ОГК от 24.05.2021

Легочные поля симметричные, полностью расправленные, в правом легком, в S6 нижней доли субплеврально определяется образование размером 5×6 мм плотностью 60 HU с четкими контурами. В S9, S10 нижней доли справа – множественные цилиндрические бронхоэктазы разного калибра. Корни структурны, не расширены. Лимфатические узлы средостения не увеличены. Бронхи нормального просвета, проходимы и прослеживаются до субсегментарного характера. Сердце в размерах не увеличено, обыч-

ной конфигурации. Свободная жидкость в плевральных полостях не определяется.

Рентгенография околоносовых пазух от 26.05.2021

Пневматизация придаточных пазух носа обычная.

УЗИ сердца от 29.03.2021

ФВ – 63%, масса ЛЖ – 150 г, индекс мм ЛЖ – 75 г/м^2 , ТМЖП – 8,0 мм, ТЗСЛЖ – 8,3 мм. Апикальные хорды ЛЖ, прогиб передней створки митрального клапана в левое предсердие – на 3 мм без дисфункции клапана. Структурных нарушений камер сердца не выявлено. Сократительная функция ЛЖ – в норме.

Диагноз основной по МКБ-10. D83.1.

Стойкое врожденное/приобретенное иммунодефицитное состояние с преимущественным поражением клеточного звена, сопровождающееся частыми рецидивами инфекционных осложнений. Первичный иммунодефицит?

Сопутствующие заболевания. Бронхоэктатическая болезнь: единичные цилиндрические бронхоэктазы с локализацией в S9, S10 нижней доли правого легкого; ограниченный постпневмонический пневмофиброз с локализацией в S6 нижней доли правого легкого; хронический необструктивный бронхит, ремиссия, ДН-0; герпес лабиальный, часто рецидивирующий; пролапс митрального клапана I степени; хронический холецистит, ремиссия.

Пациент Я. в мае 2021 г. освидетельствован военно-врачебной комиссией и признан негодным к военной службе. Рекомендации по проведению лечения были даны в полном объеме. С середины 2021 г. Я. переехал в другую область и не выходит на связь. Попытки дообследовать его в динамике не удалось.

Результаты и обсуждение

Пациент в дебюте заболевания (на момент дебюта его возраст – 25 лет) и в последующем имел цитопенический синдром (нейтропения, лимфопения), инфекционный синдром с преимущественным поражением респираторной системы (неоднократные пневмонии, синуситы, бронхоэктатическая болезнь), а также признаки бронхоэктаз, которые часто встречаются у больных с первичными дефектами антителопродукции. При этом уровень иммуноглобулинов классов А, G, M на момент обследования был нормальным. Пациенты с предполагаемыми дефектами антителопродукции должны быть исследованы на уровне постинфекционных и поствакцинальных антител и на вирусы ВИЧ, гепатитов В и С методом ПЦР [8], но такими данными авторы не располагали.

Не было данных и о его вакцинации против пневмококка, гриппа и, соответственно, об эффективности данной вакцинации.

Генетическое исследование Я. не проводилось. Диагноз первичного иммунодефицита окончательно установлен не был, но формулировка вынесена в список его нозологий.

Первая проблема выявления ПИД – низкая информированность врачей первичного звена, врачей-специалистов о диагностике и лечении. В Росгвардии впервые за многолетнюю практику столкнулись с таким заболеванием. Было потрачено много времени, проводились дифференциальная диагностика, множество исследований и консультаций. Первым специалистом, который заподозрил ПИД, был врач из СОКБ № 1, так как в данном лечебном учреждении с 2013 г. ведется прием иммунологом взрослых пациентов с ПИД, а кооперация между специалистами по данному вопросу налажена уже в течение 10 лет.

Вторая проблема выявления ПИД – недостаточное диагностическое и лечебное обеспечение пациентов с первичным иммунодефицитом. Часть исследований больные не могут пройти в своих лечебных учреждениях. Это касается проведения ПЦР на ВИЧ и гепатиты, а также генетических исследований.

Третья проблема выявления ПИД – высокая заболеваемость респираторными инфекциями. Больной Я. перенес неоднократные пневмонии, синуситы, имеет бронхоэктатическую болезнь.

Заключение

Клинический пример показывает, что первичные иммунодефициты могут оста-

ваться незамеченными вплоть до зрелого возраста пациента, а поводом к диагностическому поиску может становиться заболевание, не рассматриваемое сначала как необычное. При этом диагностика может растягиваться на долгие месяцы, а необходимый для нее объем диагностических процедур и анализов может быть труднодоступным. При этом для выявления такой сложной группы заболеваний, как ПИД, обычных диагностических методик недостаточно, необходим разносторонний и целостный подход к диагностике. В Свердловской области была разработана программа выявления ПИД у взрослых пациентов [9, 10], которая позволяет выявлять заболевание на ранних этапах.

Данная программа включает анализстораживающих признаков ПИД у взрослых и детей; анализ начальных проявлений заболевания; работу с пациентами, направленными врачами-специалистами; обследование больных, перенесших тяжелые, повторяющиеся инфекции, инфекции необычных локализаций и/или вызванные необычными возбудителями (в т.ч. неоднократные пневмонии, имеющие признаки, часто встречающиеся у больных с ПИД); анализ генеалогических маркеров ПИД; образовательную работу среди медицинских специалистов. Количество пациентов взрослого регистра ПИД Свердловской области с 2013 г. благодаря данной программе увеличилось на 126 чел. Своевременное выявление больных позволяет назначать им заместительную и патогенетическую терапию.

Литература

1. Хаитов Р.М. Аллергология и клиническая иммунология / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – Москва. – ГЭОТАР-Медиа. – 2019. – 336 с.
2. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* – 2020. 40:24–64.
3. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity *J Clin Immunol.* – 2022 Oct; 42(7):1508–1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z
4. Meyts I., Bousfiha A., Duff C., Singh S., Lau Y.L., Condino-Neto A., Bezrodnik L., Ali A., Adeli M., Drabwell J. Primary Immunodeficiencies: A Decade of Progress and a Promising Future. *Front Immunol.* – 2021 Feb 18; 11:625753. doi: 10.3389/fimmu.2020.625753
5. Bousfiha A.A., Jeddane L., Ailal F., Benhsaien I., Mahlaoui N., Casanova J.L., Abel L. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* – 2013 Jan; 33(1):1–7. doi: 10.1007/s10875-012-9751-7
6. Quinn J., Modell V., Orange J.S., Modell F. Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the global Jeffrey Modell Centers Network. *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2022 Mar 4; 18(1):19. doi: 10.1186/s13223-022-00662-6
7. Каракина М.Л. Регистр взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами Свердловской области / М.Л. Каракина // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2016. – 7. – С. 57–63.
8. Клинические рекомендации. Первичные иммунодефициты преимущественно с недостаточностью антител // Федеральное государственное бюджетное учреждение «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА. – С. 41.
9. Каракина М.Л. Научное обоснование совершенствования медицинской помощи иммунокомпрометированным пациентам // Автореф. дисс. д.м.н. // Екатеринбург. – 2019. – С. 59.
10. Каракина М.Л. Технология иммунологического сопровождения пациентов в терапевтической клинике // Лекции по организации здравоохранения и общественному здоровью // Екатеринбург. – 2021. – С. 302–325. ■