

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Зайцева Е.В.¹, Запарий В.В.¹

¹ ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург, e-mail: katia_zai@mail.ru

Авторами рассмотрена история развития диагностики и лечения такого неизлечимого заболевания, как первичный иммунодефицит. Это заболевание представляет собой актуальную и сложную проблему, вызов для современной клинической медицины. С одной стороны, его относят к редким, отсюда сложность в диагностике. С другой, у этого заболевания множество лиц – очень высокая вариабельность его клинических проявлений. Дебютирует заболевание чаще всего в детстве, даже раннем младенческом возрасте, однако специалисты, работающие с этой группой пациентов, не имеют достаточных компетенций для его выявления либо вовсе не встречались с этим заболеванием. Отсюда еще одна сложность – темпоральный разрыв между началом заболевания и его адекватной диагностикой. История возникновения знаний о первичных иммунодефицитах насчитывает всего несколько десятилетий. В статье рассматриваются проблемы диагностики и оказания пациентам с первичным иммунодефицитом медицинской помощи, связаны они с недостаточностью информации о заболевании. В различных странах мира на базе исследовательских институтов или медицинских центров создаются научные группы, занимающиеся изучением этих заболеваний, систематизацией информации о них, в том числе и посредством созданий регистров этих пациентов. Только совместные усилия на национальном и межнациональном уровне смогут помочь пациентам.

Ключевые слова: пациенты, первичные иммунодефициты, диагностика, регистр, врожденные ошибки иммунитета.

STATE OF THE ART DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

Zaitseva E.V.¹, Zapariy V.V.¹

¹Ural Federal University named after the first president of Russia B.N. Yeltsin, Yekateninburg, e-mail: katia_zai@mail.ru

The authors reviewed the history of the development of diagnostics and treatment of an incurable disease as a primary immunodeficiency. This disease is an urgent and complex problem, a challenge for modern clinical medicine. On the one hand, it is classified as rare, hence the difficulty in diagnosis. On the other hand, this disease has many people – a very high variability of its clinical manifestations. The disease makes its debut most often in childhood, even in early infancy, however, specialists working with this group of patients do not have sufficient competencies to identify it or have not met with this disease at all. Hence another complication - the temporal gap between the onset of the disease and its adequate diagnosis. The history of the emergence of knowledge about primary immunodeficiencies is only a few decades old. The article discusses the problems of diagnosis and provision of medical care to patients with primary immunodeficiency, they are associated with insufficient information about the disease. In various countries of the world, on the basis of research institutes or medical centers, scientific groups are being created to study these diseases, systematize information about them, including through the creation of registers of these patients. Only joint efforts at the national and international level can help patients.

Keywords: patients, primary immunodeficiencies, diagnostic, register, inborn errors of immunity.

История эпидемий сопровождает историю развития популяции человечества, которая на протяжении столетий была подвержена множеству инфекционных заболеваний. Они являлись основной причиной смертности населения в Средние века. Так, например, в Англии в середине XIX века 60% смертей были вызваны инфекционными заболеваниями [1, с. 197], и эта доля была еще выше во время эпидемий. Инфекционные заболевания были самыми

многочисленными, часто приобретали размеры пандемий. Это приводило к высокой смертности в ранних возрастах, что свойственно историческим периодам до промышленной революции. Развитие медицины, изобретение вакцинации, повышение гигиенической культуры населения привели к снижению смертности от инфекционных заболеваний в XX в, что отразилось на росте продолжительности жизни населения всех стран. Ожидаемая продолжительность жизни в нашей стране выросла за 100 лет больше чем в два раза. В 2018 г. средняя продолжительность жизни достигла своего исторического максимума и составила 72,9 года.

Цель исследования – изучение степени разработанности проблемы диагностики и лечения первичных иммунодефицитов, выяснение основных направлений работ на национальном и международном уровне с целью снижения смертности пациентов и повышения качества их жизни посредством ранней диагностики и адекватного лечения.

Позитивные результаты в борьбе с инфекционными заболеваниями произошли по большей степени в конце XIX – начале XX в. благодаря развитию гигиены, профилактике заболеваний, разработке и применению противоинфекционных препаратов.

Для того чтобы описать развитие исследований и работу с пациентами с первичным иммунодефицитом (ПИД), рассмотрим основные понятия. ПИД – это «врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких механизмов иммунной защиты: фагоцитоза, гуморального и клеточного звена, системы комплемента, наиболее частым проявлением которых является неспособность осуществлять адекватную противоинфекционную защиту» [2, с. 74].

Иммунитет – это способ защиты внутреннего постоянства организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации. Люди, восприимчивые к инфекции, имеют ослабленный иммунитет к инфекции (иммунодефицит). Человеческая предрасположенность к инфекции отражает очень разнообразные ситуации, начиная от чрезвычайно редких мутаций с высокой проникающей способностью у отдельных людей и заканчивая общими мутациями, обуславливающими высокий популяционный атрибутивный риск. Ведь если изначально ПИД считали редким заболеванием, то сегодня приходит понимание о более широком распространении его в популяции. Врожденные ошибки иммунитета являются скорее правилом, чем исключением.

Первичный иммунодефицит относится к наследственным заболеваниям, из-за которого нарушаются механизмы иммунной защиты, в результате чего человек становится восприимчив к инфекциям, проявляет симптомы аутоиммунной патологии, онкологии и т.д. [3].

Первое описание ПИД было сделано О. Брутоном в 1952 г. (Иллинойс, США), который обратил внимание на своего малолетнего пациента, страдающего частыми инфекционными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей (14 пневмоний, не считая отитов, синуситов, сепсиса, менингита за 4 года). Он установил, что в сыворотке крови пациента практически отсутствуют гамма-фракции белка. О. Брутон описал заболевание и применил внутримышечное введение иммуноглобулина (IgG) [4]. Впоследствии только в 1993 г. будет найден генетический дефект, детерминирующий данное заболевание, а причина такого состояния - снижение количества иммуноглобулина – это заболевание агаммаглобулинемия Брутона или X-сцепленная агаммаглобулинемия (X-CA).

Когда высокая смертность перестала быть нормой жизни, в которую вошли и антибиотики, и вакцинопрофилактика, стали возникать вопросы, почему некоторые люди более подвержены инфекционным заболеваниям. Во второй половине XX в. появление оппортунистических инфекций привело к пониманию наличия индивидуальной восприимчивости к инфекциям. Более того, повышенная восприимчивость иногда наблюдалась у некоторых членов одной семьи при отсутствии ее у других. Таким образом, было установлено, что в некоторых случаях восприимчивость носила наследственный характер, что, в свою очередь, обусловило понимание природы первичного иммунодефицита как клинического проявления дефектов иммунных механизмов.

Исторический период появления и развития знаний о ПИД остается несколько размытым. Так, первые описания заболеваний, впоследствии отнесенных к ПИД, были даны еще в первой половине XX в., при пока еще при полном отсутствии языка иммунологии. Терминов «иммунодефицит» и «первичный иммунодефицит» еще не существует. Затем О. Брутон описывает отсутствие гамма-фракций у своего пациента. Появление иммуноглобулинов (использование их в качестве заместительной терапии) существенно изменило прогноз течения таких заболеваний на позитивный. Правильно подобранная и своевременно реализуемая заместительная терапия позволяет пациентам значительно снизить риск инвалидизации, развития инфекций, летальных исходов. Уже в 1960-е гг. реализуется лечение больных с ПИД, направленное на ограничение или устранение проявлений болезни посредством иммуноглобулина.

Для прогресса в исследованиях и лечении ПИД было необходимо международное сотрудничество. Еще в 1969 г. 10 национальных сообществ объединились и учредили Международный союз иммунологических обществ. Институционализация этого объединения (IUIS) произошла в 1971 г., когда создали Международный экспертный комитет по проблеме ПИД. В 1987 г. появился фонд Jeffrey Modell Foundation (JMF), созданный родителями V. и F. Modell в память о своем сыне, который умер от осложнений ПИД. Для

сбора информации различными обществами и организациями создаются информационные ресурсы – регистры. В различных странах данная деятельность ведется достаточно широко. Создается масштабная база данных – регистров: CEREDIH (Справочный центр по первичным иммунодефицитам, Франция), ESID (Европейское общество по изучению иммунодефицитов), LASID (Латиноамериканское общество по изучению иммунодефицитов), USIDNET (Сеть по изучению иммунодефицитов в США) и др.

Создание регистров помогает ученым и клиническим врачам, они служат источником информации, знаний в принятии решений относительно клинического лечения пациентов. Глобальные регистры пациентов с ПИД позволяют использовать информацию во всех странах, в том числе и тех, в которых не созданы свои, национальные регистры [5, с. 6].

Еще одно направление работ последних десятилетий – создание регистров пациентов с ПИД в субъектах Российской Федерации [6, с. 368]. Ведение регистров позволило систематизировать пациентов по нозологиям на территориях, сформировать их клинический и социально-демографический портрет. Это окажет свое позитивное влияние на совершенствование технологий диагностики и лечения пациентов с ПИД. Однако состояние работ по ведению национального регистра нельзя признать идеальным. В российском регистре на июль 2019 года было зарегистрировано 2472 пациента с ПИД, в него вошла разрозненная информация из 83 субъектов Российской Федерации [7].

Потребовалось несколько десятилетий, чтобы описать и классифицировать первичные иммунодефициты. Исследовательский прогресс был минимален. Однако уже в конце XX – начале XXI в. произошло стремительное развитие в диагностике ПИД, в том числе благодаря изобретению новых технологий исследования: полногеномного или полноэкзомного секвенирования [8, с. 396].

Д.М. Габдуллина отмечает, что в 2013 г. научная группа ВОЗ выделила более 250 форм иммунодефицитов, IUIS идентифицировано более 4500 мутаций [9, с. 13]. Этот список постоянно расширяется. А.Ю. Щербина указывает, что сегодня известно по меньшей мере 250 первичных иммунодефицитов, большинство из которых имеют распространенность менее 1 на 50 000 рождений [10]. По данным исследователей А.А. Мухиной и др., 70% больных с ПИД, при представленности всеми возрастными группами в населении, составляют дети до 18 лет [11, с. 27]. На самом деле не известно точное число ПИД, и любое из них пока не окончательное значение, так, некоторые авторы указывают, что на сегодняшний день известно более 300 разновидностей ПИД [12].

Как следствие, в настоящее время существует более 450 ПИД, описанных и классифицированных в 9 различных категориях [13]. Долгое время, вплоть до сегодняшнего момента, ПИД относили к орфанным заболеваниям, предполагая, что распространенность в

населении его очень мала. Постепенно, с расширением знаний о первичных иммунодефицитах, благодаря развитию технологий и применению скрининга новорожденных на ПИД (например, США), стало приходить понимание, что данное заболевание носит не настолько редкий характер. Например, по оценкам экспертов JMF, на земле живут порядка 10 млн человек с ПИД [6, с. 368]. В связи с расширением знаний в области иммунологии происходит постоянный пересмотр информации о первичных иммунодефицитах, меняется научный язык. Так, эксперты IUIS регулярно актуализируют классификацию ПИД и размещают ее на своем сайте; в 2017 году ими предложено заменить наименование «первичные иммунодефициты» на «врожденные ошибки иммунитета» (ВОИ) [14, с. 20].

Обычно первичные иммунодефициты манифестируют в раннем детстве. Медико-социальная проблематика данного заболевания заключается в том, что оно, в связи его сложностью и множественностью клинических проявлений, с опозданием диагностируется медицинскими специалистами первичного звена. У врачей-педиатров нет необходимых компетенций для проведения успешной диагностики, у некоторых отсутствуют даже базовые знания о ПИД. Немаловажны и стратегии поведения родителей «частоболеющих» детей, обычно они не придают частым инфекциям серьезного значения, не представляют, что это может быть детерминировано генетическими дефектами иммунной системы. Специально для родителей создано краткое пособие «12стораживающих признаков первичных иммунодефицитов», обнаружение 2 и более признаков из которых является поводом для обращения к врачу-иммунологу [14].

Существует темпоральный разрыв между манифестацией заболевания и постановкой диагноза. Часто бывает, что диагноз ставится поздно – ребенок-пациент с ПИД получает тяжелую инвалидность или погибает. По данным наших исследователей, темпоральный разрыв у пациентов с ПИД составляет от 1 месяца до 17 лет. Медианное значение составило 27 месяцев [11, с. 28].

Необходимо добиваться сокращения этого разрыва, а в идеале - его предотвращения посредством выявления ПИД до его клинических проявлений. Самым перспективным, однако не дешевым методом, здесь видится неонатальный скрининг. Именно эта технология и позволит выявлять детей, которые нуждаются в медико-генетическом сопровождении, так как выявить ПИД на основе клинических данных бывает очень сложно. Заболевание мимикрирует под другие заболевания [15, с. 10]. Еще одна из насущных проблем – отсутствие единого протокола проведения комплексной диагностики с целью выявления первичного иммунодефицита и последующего лечения новорожденных детей с ПИД [16, с. 211].

Все это приводит к социально-экономическим проблемам. Так как, по оценкам экспертов, до 70% случаев заболевания остаются не диагностированными, поэтому в отношении этих пациентов проводится неадекватное лечение, которое приводит к неблагоприятным прогнозам, тяжелым формам течения болезни. Соответственно это ложится тяжелым финансовым бременем на семью пациента и государство.

Работа с больными ПИД требует наличия специалистов. В России курс по иммунологии стал читаться в Новосибирском университете в 1965 г. на медико-биологическом факультете, в 1970 г. – во Втором московском медицинском институте. Первая кафедра иммунологии создана в 1975 г. (заведующий Р.В. Петров), с этого момента российская иммунология получила свое широкое развитие.

Первое иммунологическое отделение начало свою деятельность в 1981 г. на базе Института иммунологии в Москве, сегодня таких отделений в столице четыре. К 1983 г. усилиями М.Н. Ярцева был создан первый регистр, который насчитывал уже 54 пациента с первичным иммунодефицитом. Конечно, развитие клинической иммунологии происходит и в регионах. Так, с 1986 г. в Свердловской области работает областной центр клинической иммунологии. За эти годы в различных субъектах Российской Федерации открыты иммунологические центры, всего их сегодня 19 [17].

Более 10 лет назад усилиями Европейского общества иммунодефицитных состояний (ESID) был создан европейский регистр больных ПИД [18], который объединил 40 государств и включил в себя более 20 000 человек из национальных регистров данных стран.

Также стоит упомянуть Панамериканскую группу по изучению иммунодефицита (PAGID) [19], первый регистр в США был создан в 1993 г. Влияние этого регистра было огромным, это ускорило трансплантацию костного мозга при некоторых ПИД [20]. Панамериканская группа по изучению иммунодефицита (PAGID) совместно с Европейским обществом иммунодефицитных состояний (ESID) разработали единые диагностические стандарты, ведется работа по разработке веб-алгоритмов, которые могут помочь специалистам всего мира в диагностике и лечении ПИД.

Заключение

Таким образом, первичный иммунодефицит является серьезным заболеванием, которое часто приводит к инвалидизации пациентов (27%) и летальным исходам (11%) [21, с. 235]. История изучения этого заболевания и борьбы с ним насчитывает 60 лет. В наших силах сделать так, чтобы это заболевание перестало быть фатальным, повысить качество жизни пациентов, ведь эти заболевания носят хронический характер, длятся всю жизнь. Основная сложность лечения этого заболевания в странах, где не реализуется неонатальный скрининг на ПИД, – диагностика. В связи с тем что существует огромная вариабельность

клинических проявлений течения болезни, это осложняет диагностирование болезни даже после манифестации заболевания, что увеличивает риски инвалидизации пациента и летального исхода.

Для решения этой проблемы силами многих участников как российского, так и международного уровня прилагается много усилий. Во многих странах созданы национальные союзы по работе с ПИД, иммунологические общества, работа эта проводится под эгидой Международного союза иммунологических обществ (IUIS), Всемирной организации здравоохранения (WHO). Основные работы направлены на создание универсальных протоколов диагностики и лечения пациентов, создание регистров, разработку и адаптацию классификации ПИД по генетическим дефектам компонент иммунитета (IUIS).

Выход здесь – принятие национальной программы по борьбе с ПИД, создание национального российского регистра и введение обязательного скрининга для новорожденных на ПИД, развитие первичных знаний об этом заболевании как среди врачей-педиатров, врачей смежных специальностей, так и среди родителей новорожденных.

Материалы статьи подготовлены авторами при поддержке гранта РФФИ № 18-29-14059 «Правовые и этические аспекты технологий геномных исследований при врожденных ошибках иммунитета».

Список литературы

1. Casanova J. L., Abel L. Inborn errors of immunity to infection: the rule rather than the exception. The Journal of experimental medicine. 2005. vol. 202. no. 2. С. 197-201.
2. Латышева Е. А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. JMF-центры в России // Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12. №. 6. С. 73-77.
3. Латышева Е. А. Первичные иммунодефициты – не редкая болезнь, а трудный диагноз // Российский аллергологический журнал. 2013. №. 1. С. 58-61.
4. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. Pediatrics. 1952. no. 9 (6). С.722-8.
5. Chapel H., Prevot J., Gaspar H.B., Español T., Bonilla F.A., Solis L., Drabwell J. The Editorial Board for Working Party on Principles of Care at IPOPI / Primary immune deficiencies – principles of care. Front. Immunol. 2014. no. 5. P. 627. Doi:10.3389/fimmu.2014.00627.
6. Тузанкина И.А., Каракина М.Л., Власова Е.В. Анализ клинических проявлений дебюта первичных иммунодефицитов у взрослых // Медицинская иммунология. 2014. Т. 16. №. 4. С. 367-374.

7. Мухина А.А., Н.Б. Кузьменко, Ю.А. Родина, А.Л. Хорева, А.А. Моисеева, О.А. Швец, И.В. Кондратенко, Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, А.М. Костинова, О.Е. Пащенко, А.Н. Пампура, Н.В. Зиновьева, С.Б. Зимин, Н.И. Ильина, А.А. Бологов, А.П. Продеус, Д.Н. Балашов, Д.С. Фомина, Е.А. Деордиева, А.Ю. Кутлянцева, С.С. Вахлярская, Л.Ю. Барычева, Л.Т. Куба нова, Л.С. Хачирова, Ф.И. Сибгатулина, И.А. Тузанкина, М.А. Болков, Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Р.М. Хайруллина, Л.Р. Кальметьева, Д.Д. Пролыгина, Г.А. Давлетбаева, И.А. Мирсаяпова, Е.И. Сулима, М.Н. Гусева, А.А. Тотолян, А.М. Миличкина, Р.Н. Кузнецова, О.А. Рычкова, К.П. Кузьмичева, М.А. Грахова, О.С. Селезнева, Н.Б. Юдина, Е.А. Орлова, Т.В. Самофалова, Т.В. Букина, Н.Б. Мигачева, А.В. Жестков, Е.В. Бармина, Н.А. Парфенова, С.Н. Исакова, Е.В. Аверина, И.В. Сазонова, С.Ю. Старикова, Т.В. Шилова, Т.В. Асекретова, Р.Н. Супрун, Е.И. Клещенко, В.В. Лебедев, Е.В. Демихова, В.Г. Демихов, В.А. Калинин, Е.В. Тимофеева, А.С. Ермакова, Т.Б. Павлова, В.М. Шинкарева, А.В. Горенькова, С.Н. Дурягина, И.В. Смолева, Т.П. Александрова, З.В. Бамбаева, М.А. Филиппова, Е.М. Грачева, Г.И. Цывкина, Е.В. Ефременков, Д.В. Машковская, И.В. Яровая, В.А. Алексеенко, И.В. Фисюн, Г.В. Молокова, Е.В. Троицкая, Е.А. Гольцман, Л.И. Пяткина, Е.В. Власова, О.П. Уханова, Е.Г. Чернышова, М.М. Васильева, О.М. Лаба, Е.В. Володина, М.Г. Ипатова, К.А. Воронин, М.В. Гуркина, А.Ю. Щербина, Г.А. Новичкова, А.Г. Румянцев. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации // *Pediatrics named after GN Speransky*. 2020. Т. 99. №. 2. С.16-33. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32.
8. Zaitseva, E., Volkov, M.; Tuzankina, I. Application of genomic research technologies for innate immunity errors. 6th SWS International Scientific Conference on Social Sciences ISCSS 2019. 2019. P.393-400. DOI: 10.5593/SWS.ISCSS.2019.3/S12.051.
9. Габдуллина Д.М., Усенова О.П., Моренко М.А., Ковзель Е.Ф. Первичные иммунодефициты: современные подходы в диагностике и терапии // *Клиническая медицина Казахстана*. 2016. №. 1 (39). С. 12-15.
10. Щербина А.Ю. Первичные иммунодефициты-реалии XXI века // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016. vol. 15. no. 1. С. 8-9.
11. Мухина А.А., Н.Б. Кузьменко, Ю.А. Родина, И.В. Кондратенко, А.А. Бологов, Т.В. Латышева, А.П. Продеус, А.Н. Пампура, Н.И. Ильина, Е.А. Латышева, Д.Н. Балашов, А.М. Костинова, О.Е. Пащенко, Н.В. Зиновьева, С.Б. Зимин, А.Л. Хорева, А.А. Моисеева, А.Ю. Кутлянцева, Д.А. Филоненко, Л.Ю. Барычева, С.М. Аллагулиева, Л.С. Хачирова, Ф.И. Сибгатулина, И.А. Тузанкина, М.А. Болков, Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Р.М. Хайруллина, Д.Д. Пролыгина, Л.Р. Кальметьева, Г.А. Давлетбаева, И.А. Мирсаяпова, Е.И. Сулима, М.Н. Гусева, А.А. Тотолян, А.М. Миличкина, Р.Н. Кузнецова, О.А. Рычкова, К.П. Кузьмичева, М.А. Грахова, О.С. Селезнева, Н.Б. Юдина, Е.А. Орлова, Т.В. Самофалова, Т.В.

Букина, А.Д. Печкурова, Е.В. Бармина, Н.А. Парфенова, С.Н. Исакова, Е.В. Аверина, И.В. Сазонова, С.Ю. Старикова, Т.В. Шилова, Т.В. Асекретова, Р.Н. Супрун, Е.И. Клещенко, В.В. Лебедев, Е.В. Демихова, В.Г. Демихов, В.А. Калинин, Е.В. Тимофеева, Т.Б. Павлова, В.М. Шинкарева, М.В. Гуркина, А.Ю. Щербина, Г.А. Новичкова, А.Г. Румянцев. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости // Педиатрия. 2019. № 98(3). С. 24-31. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-24-31.

12. García-López A., Alcázar-Casarín E., Ynga-Durand A., Alonso-Bello D., Lozano-Patino F., Vargas-Camaño E., Espinosa-Padilla E., González-Serrano E., Castrejón-Vázquez I. Approach to Primary Immunodeficiencies for the Non-Immunologist Physicians. Open Access Library Journal. 2019. vol. 6. no. 5. С. 1-15. DOI: 10.4236/oalib.1105419.

13. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Сетдикова Н.Х., Костинова А.М. Нужно ли вакцинировать против гриппа больных с иммунодефицитом? // Терапия. 2020. № 2. С. 82–87. DOI: 10.18565/therapy.2020.2.82-87.

14. 12 настораживающих признаков первичных иммунодефицитов у взрослых и детей. Фонд подсолнух. 2019. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fondpodsolnuh.ru/w/disease/faq.xl> (дата обращения: 25.07.2020).

15. Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Болков М.А., Басс Е.А., Власова Е.В., Крохалева Я.М., Шершнева В.Н. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте. М., 2018. 176 с.

16. Зайцева Е.В., Воронина Л.И. Социализация пациентов с орфанными заболеваниями // XXII Уральские социологические чтения. Национальные проекты и социально-экономическое развитие Уральского региона. Екатеринбург. 2020. №. 22. С. 210-214.

17. Клиники. Фонд подсолнух. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fondpodsolnuh.ru/w/disease/rdkb.xl> (дата обращения: 25.07.2020).

18. Abedi M. Report from the ESID registry of primary immunodeficiencies. The Source. 2003. February/March. P. 8-9.

19. Conley M. E., Notarangelo L. D., Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Clinical immunology. 1999. vol. 93. no. 3. С. 190-197. DOI: 10.1006/clim.1999.4799.

20. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Jr, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. Medicine. 2000. no. 79. P. 155-69. DOI: 10.1097 / 00005792-200005000-00003.

21. Троицкая Е. В., Смышляева В. В. Диагностика первичных иммунодефицитов у детей Пермского края: история и перспективы // Актуальные вопросы педиатрии: материалы

межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, 2017.
С. 234-237.