

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Сметанин М.Ю.¹, Ополонский Д.В.^{1,2}

¹Республиканский клинико-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, Ижевск, e-mail: juvenator1977@yandex.ru;

²Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, e-mail: didline@mail.ru

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани сопровождается нарушением иммунного статуса и проявляется уменьшением числа CD3+-лимфоцитов, повышением уровня иммуноглобулина E и снижением уровня иммуноглобулина A. Цель исследования: изучить особенности клеточного и гуморального иммунитета у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в возрасте репродуктивной способности (период от достижения половой зрелости до менопаузы). Недифференцированную дисплазию соединительной ткани диагностировали на основе результатов медицинского осмотра и обследований, используя общепринятые критерии. У 88 пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в возрасте репродуктивной способности, средний возраст 23,5±2,6 года, были изучены показатели клеточного и гуморального иммунитета в сравнении с контрольной группой, которую составили 100 практически здоровых женщин без недифференцированной дисплазии соединительной ткани в возрасте репродуктивной способности, средний возраст 24,8±2,4 года. В группе пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в сравнении с контрольной группой были установлены снижение уровня иммуноглобулинов M и A, C3- и C4-компонентов комплемента и повышение уровня иммуноглобулинов G и E, циркулирующих иммунных комплексов и интерлейкина-10. При исследовании клеточного звена иммунитета значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено. У пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в возрасте репродуктивной способности установлены особенности клеточного и гуморального иммунитета, свидетельствующие о первичном характере нарушений иммунитета, что позволяет отнести данную категорию пациенток в группу повышенного риска возникновения инфекционных, аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: женщины, репродуктивный возраст, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет.

ASSESSMENT OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN REPRODUCTIVE-AGE WOMEN PATIENTS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Smetanin M.Yu.¹, Opolonskii D.V.^{1,2}

¹Republican Clinical and Diagnostic Center, Izhevsk, e-mail: juvenator1977@yandex.ru;

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, e-mail: didline@mail.ru

Undifferentiated connective tissue dysplasia is accompanied by a violation of the immune status and is manifested by a decrease in the number of CD3+ lymphocytes, an increase in the level of immunoglobulin E and a decrease in the level of immunoglobulin A. The purpose of the study: to study the features of cellular and humoral immunity in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia at the age of reproductive ability (the period from puberty to menopause). Undifferentiated connective tissue dysplasia was diagnosed based on the results of a medical examination and examinations using generally accepted criteria. In 88 patients with undifferentiated connective tissue dysplasia at the age of reproductive ability, average age 23.5±2.6 years, cellular and humoral immunity indicators were studied in comparison with the control group, which consisted of 100 practically healthy women without undifferentiated connective tissue dysplasia at the age of reproductive ability, average age 24.8±2.4 years. In the group of patients with undifferentiated connective tissue dysplasia, in comparison with the control group, a decrease in the level of immunoglobulins M and A, C3 and C4 components of complement and an increase in the level of immunoglobulins G and E, circulating immune complexes and interleukin-10 were found. In the study of the cellular link of immunity, no significant differences were found between the compared groups. In patients with undifferentiated connective tissue dysplasia at the age of reproductive ability, the features of cellular and humoral immunity have been established, indicating the primary nature of immune disorders, which makes it possible to classify this category of patients into a group of increased risk of infectious, allergic and autoimmune diseases.

Keywords: women, reproductive age, undifferentiated connective tissue dysplasia, cellular immunity, humoral immunity.

Введение

В работах А.В. Глотова приводятся данные, что иммунные нарушения у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) дебютируют следующими синдромами: вторичный (48,9%), аутоиммунный (8,7%) и аллергический иммунодефицит [1].

Известно, что в структуре рецепторов $CD3+$ -лимфоцитов содержится коллаген [2, с. 82–87]. По мнению И.Ю. Ильиной, нарушения обмена коллагена при НДСТ обязательно отражаются на состоянии мембран и перегородок иммунных клеток, которые относятся к соединительной ткани (СТ) [3].

Дисфункция эндотелия, выявляемая при НДСТ, приводит к нарушению агрегации тромбоцитов, дефектам ряда адгезивных молекул, повышенной продукции циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов (Ig) E и A , нарушениям процессов фагоцитоза [4, 5].

Имеются данные, что пациенты с НДСТ имеют клеточный иммунодефицит, который проявляется достоверным уменьшением числа $CD3+$ -лимфоцитов. Иммунодефицит, в свою очередь, приводит к развитию различных ассоциированных иммунопатологических состояний. Вместе с тем, у таких пациентов наблюдается очевидное увеличение продукции IgE , которое достигает максимума при аутоиммунных процессах, ассоциированных с НДСТ. Кроме этого, пациенты с НДСТ характеризуются снижением уровня IgA [6, с. 84].

Проявлениями синдрома иммунодефицита являются уменьшение возможностей T -лимфоцитов к дифференциации и недостаток лимфоцитов, синтезирующих $CD3+$ - и $CD4+$ -молекулы. При иммунодефицитных состояниях фагоцитарная активность нейтрофилов ослаблена, уменьшается концентрация ЦИК, снижается уровень IgA и повышается продукция IgE [6, с. 117].

В.М. Яковлев и соавторы, анализируя состояние иммунной системы у пациентов с НДСТ, обнаружили снижение уровня IgA в сыворотке крови, уменьшение количества T -лимфоцитов и T -хелперов, а также увеличение содержания IgG в сыворотке крови и рост числа клеток, которые синтезируют антигены главного комплекса гистологической совместимости человека ($HLA-DR$). У больных с пролапсом митрального клапана выявлено присутствие антител к фосфолипидам. При НДСТ обнаружено увеличение содержания в лейкоцитах периферической крови гликозаминогликанов, что связано, вероятнее всего, с дефектами процесса обмена составных частей СТ внутри клетки [7, с. 124–132].

В работе И.Ю. Ильиной с целью выявления нарушений в иммунном статусе были обследованы 68 женщин, средний возраст $56,8 \pm 1,3$ года, при этом у 26 женщин (38,2%) были признаки НДСТ; контрольную группу составили 42 женщины без признаков НДСТ. Для

оценки гуморального звена иммунитета определяли *IgA*, *IgG*, *IgM*, ЦИК, *C3*- и *C4*-компоненты комплемента. У пациентов с НДСТ наблюдались значимое повышение содержания *IgE* и уровня ЦИК в сыворотке крови, снижение уровня *C3*- и *C4*-компонентов комплемента, выявлены нарушения процессов опсонизации и фагоцитоза. Повышение содержания *IgE* автор исследования связала с нарушенным процессом распознавания соединительнотканых структур антигена, приводящим к постоянной стимуляции синтеза *IgE*, а повышение уровня ЦИК – с нарушением процессов их элиминации. Таким образом, пациенты с НДСТ имеют выраженные нарушения в гуморальном звене иммунитета и подвержены развитию аутоиммунных и аллергических заболеваний, что при отсутствии клинических проявлений требует мониторинга показателей иммунного статуса [3].

По мнению Г.И. Нечаевой и соавторов, НДСТ свидетельствует о нарушении иммунного гомеостаза и может являться фоном для развития иммунокомплексного воспаления при ювенильном ревматоидном артрите [8].

Ю.В. Кондусовой и соавторами установлены некоторые особенности протекания бронхиальной астмы у пациентов с НДСТ: 1) более ранний дебют заболевания с длительными периодами ухудшения; 2) дезадаптация (низкая толерантность к физическим нагрузкам, психологические нарушения); 3) наличие синдрома вегетативной дисфункции; 4) высокая концентрация *IgE* в сыворотке крови [9].

Имеются работы, свидетельствующие о более длительном (>7 дней) течении острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у пациентов с НДСТ в сравнении с лицами без НДСТ, поэтому НДСТ можно считать отягощенным фоном при ОРВИ. Пациентов с НДСТ следует отнести в группу повышенного риска возникновения аллергических и аутоиммунных заболеваний [10, с. 92–98].

Цель исследования

Изучить особенности клеточного и гуморального иммунитета у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в возрасте репродуктивной способности (период от достижения половой зрелости до менопаузы).

Материал и методы исследования

Показатели клеточного и гуморального иммунитета были изучены у 88 пациенток с НДСТ в возрасте репродуктивной способности, средний возраст $23,5 \pm 2,6$ года. НДСТ диагностировали на основе результатов медицинского осмотра и обследований, используя общепринятые критерии [11, 12]. Контрольную группу составили 100 практически здоровых женщин без НДСТ в возрасте репродуктивной способности, средний возраст $24,8 \pm 2,4$ года.

Иммунный статус – это совокупность количественных и функциональных показателей, отражающих состояние иммунной системы человека в данный момент времени [13, с. 28].

Гуморальное звено иммунитета оценивали путем определения *IgG* (г/л), *IgM* (г/л), *IgA* (г/л), *IgE* (МЕ/мл), ЦИК (оптическая плотность, опт. пл.), *C3*- и *C4*-компонентов комплемента (мг/дл) методом радикальной иммунодиффузии в теле по *G. Mancini* (1970) с помощью иммунохимической системы «*Immulite 2000*» (*Siemens Healthineers*, Германия). Кроме того, эта иммунохимическая система применялась для измерения содержания интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови с использованием «сэндвич-методики» иммуноферментного анализа [2, с. 92–96].

В процессе иммунологического тестирования мы оценивали клеточное звено иммунитета. Чтобы определить *CD*-маркеры клеток, отвечающих за иммунный ответ, применяли метод фенотипирования клеток иммунной системы, в частности лимфоцитов. Чтобы оценить состояние клеточного звена иммунитета, анализировали, как на поверхности лимфоцитов представлены молекулы, которые позволяют отнести эти клетки к определенным типам лейкоцитов: в венозной крови определяли относительное и абсолютное число лимфоцитов, экспрессирующих антигены *CD19* (маркер *B*-лимфоцитов), *CD16* (маркер натуральных киллеров), *CD3* (маркер *T*-лимфоцитов), *CD4* (маркер хелперов/индукторов) и *CD8* (маркер супрессорных/цитотоксических *T*-лимфоцитов). Число (относительное) каждой популяции клеток выражали в % от общего числа лимфоцитов, тогда как абсолютное – в $\times 10^9$ клеток/л. Иммунофенотипирование выполняли по двухплатформенной безотмывочной технологии, лимфоциты окрашивали с помощью меченых моноклональных антител («*IOTest*», *Beckman Coulter, Inc.*, США), имеющих сродство к *CD19*-, *CD16*-, *CD3*- и *CD4*-, *CD8*-антигенам. Фиксация и лизис выполнялись с использованием комплекса «*Partec Cylyse[®] Erythrocyte Lysing*» (*Sysmex Partec GmbH*, Германия). Соотношение *CD4*⁺- и *CD8*⁺-клеток интерпретировали как иммунорегуляторный индекс [2, с. 182–188].

Для статистической обработки данных использовали программы «*Numbers*» от компании *Apple Inc.* (США) и «*StatPlus:mac*» от *AnalystSoft Inc.* (США). Чтобы определить, подчиняются ли выборки нормальному распределению, применяли критерий А.Н. Колмогорова.

Информация представлена в виде среднего значения (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). Чтобы сравнить группы по числовым данным, применяли критерий Манна–Уитни; для анализа связи между нормально распределенными переменными использовали коэффициент корреляции Пирсона (*r*). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 приведены показатели гуморального звена иммунитета у женщин в возрасте репродуктивной способности с НДСТ в сравнении с контрольной группой.

Таблица 1

Показатели гуморального звена иммунитета у женщин с НДСТ в возрасте репродуктивной способности и контрольной группы ($M \pm SD$)

| Показатель | НДСТ ($n=88$) | Контроль ($n=100$) | χ^2 ; $df = 1$; p |
|---|-----------------|----------------------|---------------------------|
| <i>IgG</i> , г/л | 13,56±1,14 | 11,28±1,12 | 5,67; 0,02* |
| <i>IgM</i> , г/л | 1,62±0,08 | 2,68±0,06 | 10,14; 0,001* |
| <i>IgA</i> , г/л | 1,79±0,16 | 3,82±0,17 | 10,16; 0,001* |
| <i>IgE</i> , МЕ/мл | 164,24±5,12 | 104,86±4,23 | 10,21; 0,001* |
| ЦИК, опт. пл. | 236,22±4,46 | 129,64±3,94 | 10,24; 0,001* |
| <i>C3C</i> , мг/дл | 79,86±1,84 | 156,54±2,16 | 10,22; 0,001* |
| <i>C4C</i> , мг/дл | 18,79±2,23 | 29,52±1,17 | 5,69; 0,02* |
| Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$). | | | |

В таблице 2 приведены показатели содержания ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови у женщин в возрасте репродуктивной способности с НДСТ в сравнении с контрольной группой.

Таблица 2

Показатели содержания ИЛ-6 и ИЛ-10 у женщин с НДСТ в возрасте репродуктивной способности и контрольной группы ($M \pm SD$)

| Показатель | НДСТ ($n=88$) | Контроль ($n=100$) | χ^2 ; $df = 1$; p |
|---|-----------------|----------------------|---------------------------|
| ИЛ-6, пг/мл | 6,38±1,14 | 6,34±1,26 | 0,66; 0,42 |
| ИЛ-10, пг/мл | 15,64±0,19 | 10,12±0,16 | 10,32; 0,001* |
| Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$). | | | |

Из таблицы 1 видно, что у пациенток с НДСТ в возрасте репродуктивной способности средние уровни *IgM* (в 1,65 раза, $p < 0,001$) и *IgA* (в 2,13 раза, $p < 0,001$) в сыворотке крови были значимо ниже, чем в контрольной группе, при этом уровень *IgG* у пациенток с НДСТ был значимо выше (в 1,65 раза, $p < 0,02$) по сравнению с контрольной группой.

Антитела «острого периода иммунного ответа» – это *IgM*, которые вырабатываются плазматическими клетками при первой встрече с определенным возбудителем болезни, а *IgA* традиционно обеспечивают «локальный» иммунитет. Снижение концентрации *IgM* и *IgA* у пациенток с НДСТ может свидетельствовать о недостаточности гуморального и местного иммунитета.

В то же время увеличение концентрации *IgG* в сыворотке крови у пациенток репродуктивного возраста с НДСТ может говорить о неполном излечении либо о переходе инфекции в хроническую форму, поскольку *IgG* являются антителами «вторичного иммунного ответа», который реализуется в результате контакта с привычным антигеном.

Примерно каждая третья пациентка с НДСТ ($n=34$, 39%), принявшая участие в настоящем исследовании, жаловалась на частые и длительно протекающие ОРВИ, что имеет значение для вынашивания беременности. Наблюдение авторов дополняет имеющиеся в литературе данные о частых воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, проблемах с миндалинами, бронхитах, пневмониях, бронхиальной астме и дерматитах у пациенток с НДСТ и свидетельствует об имеющемся иммунодефиците.

В группе пациенток с НДСТ было выявлено значимое повышение уровня *IgE* (в 1,57 раза, $p<0,001$) в сравнении с контрольной группой. Вероятно, это связано с нарушением процессов идентификации антигена, а именно структур соединительной ткани, что, в свою очередь, приводит к перманентной активации систем, ответственных за синтез *IgE* [14, с. 140–152].

Из таблицы 1 также видно, что у пациенток с НДСТ в возрасте репродуктивной способности отмечалось значимое снижение средних уровней *C3C* (в 1,96 раза, $p<0,001$) и *C4C* (в 1,57 раза, $p<0,02$) в сравнении с контрольной группой, при этом концентрация ЦИК у пациенток с НДСТ была значимо выше (в 1,82 раза, $p<0,001$) в сравнении с контрольной группой. Авторы считают, что повышение уровня ЦИК связано с нарушением процессов их элиминации. Снижение уровней *C3*- и *C4*-компонентов комплемента может нарушать процессы опсонизации и фагоцитоза [15, с. 66–73].

С учетом данных о высокой распространенности у пациенток с НДСТ хронических инфекций и возникающей вследствие этого стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов авторы провели количественное определение содержания в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10.

Как следует из данных, представленных в таблице 2, у пациенток репродуктивного возраста с НДСТ выявлено значимое повышение уровня ИЛ-10 (в 1,55 раза, $p<0,001$) в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой, при этом содержание ИЛ-6 у пациенток с НДСТ и в контрольной группе значимо не различалось ($p=0,42$). Кроме этого, установлена обратная связь между содержанием ИЛ-10 в сыворотке крови и значением эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией ($r = -0,38$, $p<0,001$).

Повышение уровня ИЛ-10 у женщин репродуктивного возраста с НДСТ, вероятно, представляет собой приспособительный механизм, направленный на регуляцию нарушений иммунитета, которые приводят к подавлению воспаления мезенхимальной и инфекционной природы [3]. Безусловно, роль ИЛ-6 и ИЛ-10 в генезе определенных клинических проявлений у пациенток с НДСТ требует дальнейшего изучения.

При исследовании клеточного звена иммунитета значимых различий между пациентками с и без НДСТ не выявлено, при этом отмечены тенденции: 1) 57 пациенток с НДСТ (64,8%) имели тенденцию к уменьшению среднего содержания в крови $CD16+$ -лимфоцитов: $0,142 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ (в норме $0,15-0,6 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,32$); 2) 30 пациенток с НДСТ (34,1%) имели тенденцию к повышению иммунорегуляторного индекса: $1,54 \pm 0,01$ (в норме $1,0-1,5$; $p=0,44$); 3) 39 пациенток с НДСТ (44,3%) имели тенденцию к повышению среднего содержания $CD8+$ -лимфоцитов: $0,77 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ (норма $0,3-0,7 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,34$). Отмеченные тенденции говорят о существующем дисбалансе в клеточном звене иммунитета у данной категории пациентов. Выявленные особенности иммунного статуса позволяют отнести данную категорию пациентов в группу повышенного риска возникновения инфекционных, аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Таким образом, авторами проведена сравнительная оценка показателей гуморального и клеточного иммунитета у женщин в возрасте репродуктивной способности с и без НДСТ: 1) в группе пациенток с НДСТ установлены снижение уровня IgM и IgA , $C3$ - и $C4$ -компонентов комплемента и повышение уровня IgG и IgE , ЦИК и ИЛ-10; 2) при исследовании клеточного звена иммунитета значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено. Полученные данные требуют индивидуального подхода к ведению женщин репродуктивного возраста с НДСТ.

Заключение

В данном исследовании продемонстрировано направление некоторых изменений клеточного звена иммунитета в группе молодых пациенток с НДСТ в сравнении с практически здоровыми женщинами.

Диагностированные нарушения говорят о существующем дисбалансе в клеточном звене иммунитета у данной категории пациенток. Выявленные особенности иммунного статуса, по-видимому, свидетельствуют в пользу первичного характера нарушений иммунитета у пациенток с НДСТ, что позволяет отнести данную категорию пациенток в группу повышенного риска возникновения инфекционных, аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Значимое снижение средних уровней IgM и IgA , повышение концентрации IgG в сыворотке крови в группе НДСТ свидетельствуют о повышенной частоте перенесенных ОРВИ и высоком риске развития в дальнейшем аллергических и аутоиммунных процессов, в том числе с возможным вовлечением миокарда.

Необходимы комплексная оценка иммунного статуса у пациенток репродуктивного возраста с НДСТ и раннее назначение, при необходимости, патогенетической терапии. Своевременная коррекция нарушений показателей гуморального иммунитета у женщин

репродуктивного возраста с НДСТ, вероятно, позволит предотвратить развитие у них аутоиммунных и аллергических заболеваний, что будет полезно для планирования беременности.

Список литературы

1. Глотов А.В., Гольтяпин, В.В., Москвитин А.В. Факторная модель дисфункции иммунной системы у пациентов с дисплазией соединительной ткани на базе центроидного метода // Вестник Омского университета. 2011. № 4 (62). С. 105-113.
2. Хайтов Р.М., Игнатъева Г.Л., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 520 с.
3. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Чикишева А.А., Маликова В.О. Особенности иммунного статуса у пациенток с гормональными нарушениями и недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани // РМЖ. Мать и дитя. 2019. № 1. С. 23-27.
4. Нечаева Г.И., Семенова Е.В. Сердечно-сосудистые риски у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани: возможности улучшения прогноза // Лечащий врач. 2017. № 6. С. 71-74.
5. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (2016) // European Heart Journal. 2016. № 37. P.2315-2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
6. Климов В.В. Основы иммунологии: учебное пособие. Томск: СибГМУ, 2017. 169 с.
7. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения. М.: КСТ Интерфорум, 2016. 520 с.
8. Нечаева Г.И., Дрокина О.В., Мартынов А.И., Логинова Е.Н., Друк И.В., Вершинина М.В. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения // Терапия. 2015. № 1. С. 29-36.
9. Кондусова Ю.В., Почивалов А.В., Крючкова А.В. Комплексная оценка состояния здоровья детей, страдающих бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Рос. сб. науч. тр. Москва-Тверь-Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2010. С. 187-192.
10. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Титова Н.Д. Клиническая иммунология и аллергология. Минск: Вышэйшая школа, 2019. 497 с.

11. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., Вершинина М.В., Викторова И.А., Громова О.А., Дрокина О.В., Друк И.В., Дубилей Г.С., Ильиных А.А., Кудинова Е.Г., Лисиченко О.В., Логинова Е.Н., Лялюкова Е.А., Нагаева Т.А., Надей Е.В., Плотникова О.В., Пономарева Д.А., Семенкин А.А., Смольнова Т.Ю., Степура О.Б., Суворова А.В., Трошин И.Ю., Шупина М.И., Яковлев В.М. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Том 11. № 1. С. 2-76. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001.
12. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций) // Терапия. 2019. № 7 (33). С. 9-42. DOI: 10.18565/therapy.2019.7.9-42
13. Ярец Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы. Гомель: ГУ «РНПЦРМиЭЧ», 2020. 38 с.
14. Спикетт Г. Клиническая иммунология и аллергология. Оксфордский справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 1088 с.
15. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Борисов А.Г. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020. 386 с.