

ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Собко Е.А.^{1,2}, Демко И.В.^{1,2}, Соловьева И.А.^{1,2}, Крапошина А.Ю.^{1,2},
Гордеева Н.В.^{1,2}, Аникин Д.А.¹, Пронькина Н.С.², Ищенко О.П.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

² КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск, Россия

Резюме. Первичные иммунодефициты являются редкой врожденной патологией, связанной с несостоятельностью иммунной системы, проявляющейся нарушением ее функции. Эти дефекты приводят к повышенной восприимчивости пациентов к различным инфекционным агентам, а также появлению аутоиммунных, онкологических и других заболеваний. Первичные иммунодефициты относят к редким болезням, что ранее ассоциировалось с плохим прогнозом высокого риска летальности в детском возрасте. На сегодняшний день появление высокоэффективных методов лечения позволило изменить течение и прогноз данных заболеваний. Все чаще врачи различных специальностей встречаются с данной патологией в повседневной практике, в том числе у взрослых. В связи с этим становится актуальной ранняя диагностика первичных иммунодефицитов у взрослых, что связано с подбором оптимальной терапии, предупреждением тяжелых поражений внутренних органов, определением тактики ведения пациентов, а также необходимостью выявления наследственных нарушений и предоставления информации семье пациента. Зачастую несвоевременная верификация диагноза может привести к инвалидизации пациента и развитию необратимых, часто смертельных осложнений. В данной работе представлен пример собственного клинического случая пациента с впервые установленным диагнозом: общая переменная иммунная недостаточность — наиболее частая форма первичного иммунодефицита у взрослых. Симптоматика общей переменной иммунной недостаточности проявляется у пациентов в зрелом возрасте, но качественно собранный анамнез позволит выявить симптомы у пациентов еще в раннем детстве. Обычно имеется задержка в несколько лет между началом заболевания и постановкой диагноза, так как часто ставится ошибочный диагноз в связи с неспецифическими клиническими симптомами, напоминающими другие, более частые заболевания. Прогноз у пациентов с общей переменной иммунной недостаточностью зависит от нескольких факторов: частоты инфекций, структурных нарушений в легких, возникновения аутоиммунных заболеваний и успешности профилактики инфекций. Таким образом, разнообразие клинических форм первичных иммунодефицитов, недостаточная осведомленность врачей о данной патологии, сложность проведения иммунологического обследования в общей лечебной сети приводят к тому, что общая переменная иммунная недостаточность длительно не диагностируется и больные не получают необходимой патогенетической терапии. Необходимо привлечь внимание врачей различных специ-

Адрес для переписки:

Собко Елена Альбертовна
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения РФ
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 1.
Тел.: 8 (391) 228-08-60.
E-mail: sobko29@mail.ru

Address for correspondence:

Sobko Elena A.
Krasnoyarsk State V. Voino-Yasenetsky Medical University
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizan
Zheleznyak str., 1.
Phone: 7 (391) 228-08-60.
E-mail: sobko29@mail.ru

Образец цитирования:

Е.А. Собко, И.В. Демко, И.А. Соловьева, А.Ю. Крапошина, Н.В. Гордеева, Д.А. Аникин, Н.С. Пронькина, О.П. Ищенко «Общая переменная иммунная недостаточность: клинический случай» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 1. С. 185-190. doi: 10.15789/1563-0625-CVI-2089
© Собко Е.А. и соавт., 2021

For citation:

E.A. Sobko, I.V. Demko, I.A. Solovyeva, A.Yu. Kraposhina, N.V. Gordeeva, D.A. Anikin, N.S. Pronkina, O.P. Ischenko "Common variable immunodeficiency disorder: a clinical case", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 1, pp. 185-190. doi: 10.15789/1563-0625-CVI-2089
DOI: 10.15789/1563-0625-CVI-2089

альностей к тому, что причиной часто рецидивирующих воспалительных процессов различной локализации, плохо поддающихся адекватной традиционной терапии, могут быть изменения в иммунной системе, вплоть до врожденных, генетически обусловленных иммунодефицитов.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, общая переменная иммунная недостаточность, гипогаммаглобулинемия, иммунограмма, нормальный человеческий иммуноглобулин

COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY DISORDER: A CLINICAL CASE

Sobko E.A.^{a,b}, Demko I.V.^{a,b}, Solovyeva I.A.^{a,b}, Kraposhina A.Yu.^{a,b},
Gordeeva N.V.^{a,b}, Anikin D.A.^a, Pronkina N.S.^b, Ischenko O.P.^{a,b}

^a Krasnoyarsk State V. Voino-Yasenetsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

^b Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Primary immunodeficiency is a rare congenital pathology associated with failure of immune system, manifested by disturbances of its functions. These defects lead to increased susceptibility of patients to various infectious agents, as well as the development of autoimmune, malignant and other diseases. Primary immunodeficiency is classified as a rare disease, which was previously associated with a poor prognosis with a high risk of mortality in childhood. To date, the emergence of highly effective treatment methods has changed the course and prognosis of these diseases. Clinicians of various specialties increasingly meet with this pathology in everyday practice, including adult age cohorts. In this regard, early diagnosis of primary immunodeficiency in adults becomes relevant, being associated with choosing optimal therapy, prevention of severe internal organ damage, determination of management strategy for the patient, as well as the need to identify inherited disorders and provide information to the patient's family. Delayed verification of the diagnosis may cause disability of the patient and development of irreversible, often fatal complications. This article presents our own clinical case with a newly diagnosed clinical condition: Common variable immunodeficiency disorder (CVID), the most common form of primary immunodeficiency in adults. The symptoms of common variable immunodeficiency disorder appear in these patients in adulthood, but a high-quality collected history of the disease will allow you to trace symptoms in the patients even since early childhood. There is a common gap for several years between the onset of the disease and clinical diagnosis, since erroneous diagnosis is often made due to non-specific clinical symptoms that resemble other, more frequent diseases. The prognosis of patients with CVID depends on several factors: frequency of infections, structural disorders in the lungs, the occurrence of autoimmune diseases and the success of infection prevention. Thus, a variety of clinical forms of primary immunodeficiency, lack of awareness of doctors about this pathology, complexity of immunological examination in the general medical network lead to the fact that CVID is not diagnosed for long terms, and patients do not receive the necessary pathogenetic therapy. There is a need for drawing attention of doctors of various disciplines to the fact that the recurrent inflammatory processes of various localization, which are difficult to respond to adequate traditional therapy, may be caused by changes in the immune system, including congenital, genetically determined immunodeficiency.

Keywords: primary immunodeficiency, common variable immunodeficiency disorder, hypogammaglobulinemia, immunogram, normal human immunoglobulin

В эпоху бурного развития фундаментальной и клинической иммунологии, все больше пациентов, страдающих первичными иммунодефицитами (ПИД), своевременно получают лечение и доживают до взрослого возраста. Однако все еще остается низкая настороженность врачей по поводу данной патологии, встречаются пациенты, которые проходят сложный путь, зачастую измеряющийся годами. Это приводит к несвоевре-

менной диагностике и недостаточному лечению пациентов, страдающих ПИД [2, 4, 5]. В мире зарегистрировано около 27 тыс. случаев ПИД по данным регистров [7, 8, 9, 11].

Типичными проявлениями ПИД являются инфекционный синдром: грибковые, вирусные и бактериальные инфекции тяжелого течения; повышенный риск развития злокачественных новообразований, аутоиммунные заболевания.

Наиболее часто встречаемыми формами ПИД у взрослых являются «общая вариабельная иммунная недостаточность» (ОВИН), селективный дефицит иммуноглобулина А (IgA) и агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток [12, 13].

Особенностью ОВИН является проявление заболевания в любом возрасте. Несмотря на генетическую природу данного состояния, дебют у большинства пациентов приходится на зрелый возраст (30-40 лет), когда настороженность врачей в отношении ПИД снижается [1, 3, 6, 14].

Приведем собственное наблюдение пациента с впервые установленным диагнозом ОВИН.

Больной Н., 36 лет, в мае 2018 года участковым терапевтом был направлен к клиническому иммунологу в поликлинику Краевой клинической больницы г. Красноярска для уточнения диагноза.

При обращении у пациента были жалобы на кашель со слизисто-гнойной мокротой до 300 мл в сутки, периодами температуру тела до 37,5, заложенность носа, зеленовато-желтые выделения из носа, заложенность в ушах, гнойничковые высыпания на лице, быструю утомляемость, снижение работоспособности, постоянное чувство слабости.

Пациент с детства страдает частыми простудными заболеваниями, относился к категории «часто болеющий ребенок», детский сад не посещал.

С 2006 г. отмечает появление более частых простудных заболеваний до 10 раз в год с затяжным течением, с развитием длительной субфебрильной лихорадки, гнойного бронхита и/или синусита, требующих назначения антибактериальной терапии внутривенно. Рецидивы кандидоза слизистой полости рта 4 раза в год. Герпетические высыпания на губах до 2 раз в год. С 2006 года частые обращения к оториноларингологу, инфекционисту, терапевту с диагнозами: «внебольничная пневмония» 2013, 2015 гг., неоднократно «фолликулярная ангина» 2000, 2003, 2008, 2010, 2015 гг., «двусторонний гнойный средний отит» 2003, 2004, 2008, 2012 гг., «герпесвирусная инфекция» 2010, 2013, 2015 гг., «хронический двусторонний риносинусит», «хронический бронхит».

В 2014 г. при обследовании по месту жительства врачом-терапевтом была заподозрена «Иммунная недостаточность», было рекомендовано провести исследование иммунного статуса (ИС), однако полученные результаты никем не были интерпретированы. Пациент представил 2 иммунограммы (табл. 1).

Из анамнеза жизни обращает внимание, что пациент рос ЧДБ ребенком, не посещал детский сад в связи с частыми вирусными инфекциями. Был вакцинирован, согласно календарю прививок, без осложнений. В 2010 г. – лямблиоз, был проведен курс лечения, наследственный анамнез

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИНАМИКЕ

TABLE 1. RESULTS OF IMMUNOLOGICAL RESEARCH IN DYNAMICS

Показатели Indicators	2014 год 2014 year	2017 год 2017 year	Норма Normal
Сывороточный IgA, мг/мл Serum IgA, mg/ml	0,5▼	0,19▼	0,8-4,0
Сывороточный IgG, мг/мл Serum IgG, mg/ml	2,73▼	1,83▼	5,3-16,5
Сывороточный IgM, мг/мл Serum IgM, mg/ml	0,8	0,5	0,4-2,0
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	57▼	60▼	61-85
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	30▼	30▼	35-55
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	35	37	19-35
CD3 ⁺ CD19 ⁻ , %	12,1	12	7-17
CD16 (NK-клетки), % CD16 (NK cells), %	20,1▲	26,2▲	8-17
CD3 ⁺ HLADR ⁺ , %	4,4	4,3	0,5-6,0
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,2▼	1,2	1,5-2,6

по атопии, иммунопатологии неотягощен, вредные привычки отрицает.

При объективном осмотре общее состояние относительно удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. ИМТ = 24,93 кг/м². Чистые кожные покровы, нормальной влажности, нормальной окраски. Язык влажный, обложен бело-желтым налетом, зев чистый, миндалины не увеличены. Периферические лимфоузлы: в правой подмышечной области пальпируются увеличенные до 3 см, эластической консистенции, не спаянные с кожей, подвижные, безболезненные. Костно-мышечная система: без видимой деформации. Дыхание через нос затруднено. При аускультации дыхание жесткое, хрипов не слышно. ЧД 18 в минуту. Сатурация 97%. Границы сердца перкуторно в норме, тоны сердца ясные, ритмичные. АД на левой руке 120/72 мм рт. ст., пульс 72 удара в минуту. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Отеков нет. Почки не пальпируются, симптом XII ребра отрицательный с обеих сторон.

В анамнезе частые инфекционные воспалительные заболевания до 10 раз в год, более 2 синуситов в год, фолликулярная ангина, рецидивы кандидоза слизистой полости рта до 4 раз в год, необходимость частого применения антибактериальных препаратов, а также результатов иммунологического обследования в 2014 и 2017 г., выявивших низкий уровень иммуноглобулинов А, М и G, было высказано предположение о наличии у пациента первичного иммунодефицита.

Для исключения других причин гипои иммуноглобулинемии пациенту провели дополнительные исследования.

Общий анализ крови: эритроциты — $4,8 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 131 г/л, тромбоциты — 252×10^9 /л, лейкоциты — $5,18 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 4%, сегментоядерные нейтрофилы 46%, лимфоциты 39%, эозинофилы 2%, моноциты 8%, СОЭ 7 мм/ч. Биохимические показатели крови в пределах нормы. Результат на антинуклеарные антитела отрицательный (скрининг к 26 антигенам). В общем анализе кала выявлены цисты лямблий.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки: Инфильтративных и очаговых изменений нет. Легочный рисунок структурен. Бронхи I-III порядка проходимы. Жидкости в плевральных полостях нет. Медиастинальные лимфатические узлы не увеличены. Визуализируется пакет подмышечных лимфатических узлов справа размером $1,4 \times 1,3 \times 3,6$ см. Средостение структурно, дополнительных образований не выявлено. Костно-деструктивных изменений нет. По данным рентгенографии придаточных пазух носа изменений не выявлено.

Спирография: ОФВ₁ 102-104%, ФЖЕЛ 102-107%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 84-81%. Заключение: после пробы: показатели функции внешнего дыхания (ФВД) в норме. Проба с сальбутамолом 400 мг: отрицательная. Прирост ОФВ₁ на 2%.

Результаты иммунологического обследования 2018 г.: CD3⁺CD4⁺ — 31,5%, абс. количество $0,636 \times 10^9$ /л, CD3⁺CD19⁻ — 57%, абс. количество $1,15 \times 10^9$ /л, CD3⁺CD8⁺ — 26%, абс. количество $0,525 \times 10^9$ /л, CD16 — 25,1%, абс. количество $0,507 \times 10^9$ /л, CD3⁺CD19⁻ — 12,1%, абс. количество $0,244 \times 10^9$ /л, CD3⁺HLADR⁺ — 4,4%, ЦИК 0,019 опт.ед., иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) — 1,2; сывороточный IgA 0,3 мг/мл, сывороточный IgG 2,13 мг/мл, сывороточный IgM 0,2 мг/мл, фагоцитарный индекс — 68%.

Согласно данным ряда авторов, уровень IgG < 450 мг/дл, на фоне повышенной подверженности к инфекциям, аутоиммунным проявлениям, энтеропатиям, лимфопролиферации, при условии исключения вторичного генеза гипогаммаглобулинемии, является диагностическим критерием ОВИН для взрослых [10, 13].

Пациенту Н. на основании полученных данных был установлен предварительно диагноз «первичный иммунодефицит: общая вариабельная иммунная недостаточность».

Для подтверждения диагноза пациент был направлен в Клинику иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» СО РАМН (г. Новосибирск). Диагноз был подтвержден, и пациенту Н. начали заместительную терапию нормальным человеческим иммуноглобулином. Первое введение препарата пациент перенес удовлетворительно.

Известно, что заместительная терапия нормальным человеческим иммуноглобулином проводится в двух режимах. Пациентам, не получавшим ранее заместительной терапии, доза насыщения определяется из расчета 0,6-0,8 г/кг веса пациента 1 раз в месяц. Далее поддерживающая пожизненная терапия проводится в дозе 0,4-0,6 г/кг веса больного 1 раз в месяц [14].

Обсуждение

В течение года пациент получал нормальный человеческий иммуноглобулин, на фоне приема которого был однократно зафиксирован эпизод ОРВИ и обострение хронического бронхита. В июне 2019 года были проведены повторные анализы крови: эритроциты $4,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 134 г/л, тромбоциты 220×10^9 /л, лейкоциты $4,8 \times 10^9$ /л, СОЭ 11 мм/ч, сывороточный IgA 1,3 мг/мл, сывороточный IgG 7,11 мг/мл, сывороточный IgM 0,46 мг/мл, белок общий 63,4 г/л.

На фоне применения рекомендованной дозы иммуноглобулина постепенно стали менее выраженными симптомы заболевания, частота обострения заболеваний верхних и нижних дыхательных путей снизилась, наметилась положительная динамика лабораторных показателей.

Однако при проведении эзофагогастродуоденоскопии в декабре 2019 г. в нижней трети желудка по границе передней стенки и большой кривизны выявлен участок эрозированной слизистой диаметром до 3,0 см, приподнятый над поверхностью на 3–4 мм, плотный при инструментальной пальпации с контактной кровоточивостью. Заключение: Диффузный поверхностный гастрит. Язва тела желудка (Susp. Tumor) – взята биопсия. Недостаточность кардии.

По результатам биопсии: морфологическая картина дифференцированной аденокарциномы желудка с изъязвлением. Хронический дуоденит. Больной направлен на консультацию к онкологу.

Таким образом, низкая осведомленность врачей о данной патологии, многообразие клинических форм ПИД и сложность проведения иммунологического обследования в общей лечебной сети приводят к тому, что ОВИН длительно не диагностируется и больные поздно начинают получать необходимую патогенетическую терапию.

Вышеизложенные трудности приводят к формированию у пациента аутоиммунных процессов, хронических очагов инфекции, различных злокачественных новообразований, что значительно ухудшает прогноз заболевания.

Список литературы // References

1. Буйнова С.Н., Шинкарева В.М., Павлова Т.Б. Создание регистра первичных иммунодефицитов у детей Иркутской области // Сибирский медицинский журнал, 2017. Т. 133, № 2. С. 83-86. [Buynova S.N., Shinkareva V.M., Pavlova T.B. Creating a registry of primary immunodeficiencies in children of Irkutsk Region. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2017, Vol. 133, no. 2, pp. 83-86. (In Russ.)]
2. Козлова О.С. Первичные иммунодефициты в Самарской области // Аспирантский вестник Поволжья, 2015. Т. 2, № 5-6. С. 227-229. [Kozlova I.S. Primary immunodeficiency in Samara Region]. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya = Postgraduate Bulletin of the Volga Region*, 2015, Vol. 2, no. 5-6, pp. 227-229. (In Russ.)]
3. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты у взрослых. Преимущественное нарушение синтеза антител // Терапия, 2018. Т. 25, № 7. С. 119-124. [Latysheva E.A. Primary immune deficiency disease in adults. Preferential disturbance of antibody synthesis. *Terapiya = Therapy*, 2018, Vol. 25, no. 7, pp. 119-124. (In Russ.)]
4. Латышева Е.А., Ильина Н.И. Федеральные клинические рекомендации по ведению первичных иммунодефицитов у взрослых: предпосылки для создания, проблемы, пути решения // Российский аллергологический журнал, 2015. № 1. С. 38-42. [Latysheva E.A., Ilyina N.I. Federal clinical recommendations for primary immunodeficiencies in adults: prerequisites, problems, solutions. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergology Journal*, 2015, no. 1, pp. 38-42. (In Russ.)]
5. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L. Primary immunodeficiency disease. An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 35, no. 8, pp. 696-726.
6. Ameratunga R., Brewerton M., Slade C., Jordan A., Gillis D., Steele R., Koopmans W., Woon S.T. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *J. Front. Immunol.*, 2014, Vol. 15, no. 5, pp. 1-9.
7. Bonilla F.A., Barlan I., Chapel H., Costa-Carvalho B.T., Cunningham-Rundles C., de la Morena M.T., Espinosa-Rosales F.J., Hammarström L., Nonoyama S., Quinti I., Routes J.M., Tang M.L., Warnatz K. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2016, Vol. 4, no. 1, pp. 38-59.
8. Bousfiha 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, Vol. 33, no. 1, pp. 1-7.
9. Chapel H. Classification of primary immunodeficiency diseases by International Union of Immunologic Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency 2011. *J. Clin. Exp. Immunol.*, 2012, Vol. 168, no. 1, pp. 58-59.
10. Chapel H., Lucas M., Lee M., Bjorkander J., Webster D., Grimbacher B., Fieschi C., Thon V., Abedi M.R., Hammarstrom L. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*, 2008, Vol. 112, no. 2, pp. 277-286.
11. Grimbacher B. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. *J. Clin. Exp. Immunol.*, 2014, Vol. 178, no. 1, pp. 18-20.
12. Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: a disease of complex phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2013, Vol. 1, no. 6, pp. 545-556.
13. Kumar Y., Bhatia A. Common variable immunodeficiency in adults: current diagnostic protocol and laboratory measures. *J. Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 10, no. 2, pp. 187-188.

14. Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F., Chinen J., Chinn I.K., Dorsey M., El-Gamal Y., Harville T.O., Hossny E., Mazer B., Nelson R., Secord E., Jordan S.C., Stiehm E.R., Vo A.A., Ballow M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 139, no. 3, pp. 1-46.

Авторы:

Собко Е.А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ; заведующая отделением аллергологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск, Россия

Демко И.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ; заведующая легочно-аллергологическим центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск, Россия

Соловьева И.А. — д.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ; врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск, Россия

Крапошина А.Ю. — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ; врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск, Россия

Гордеева Н.В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ; врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск, Россия

Аникин Д.А. — ординатор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Пронькина Н.С. — врач-иммунолог консультативно-диагностической поликлиники КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск, Россия

Ищенко О.П. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ; врач-аллерголог отделения аллергологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск, Россия

Authors:

Sobko E.A., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Internal Medicine and Immunology with a Course of the Postgraduate Education, Krasnoyarsk State V. Voino-Yasenetsky Medical University; Head, Department of Allergology, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

Demko I.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Internal Medicine and Immunology with a Course of the Postgraduate Education, Krasnoyarsk State V. Voino-Yasenetsky Medical University; Head, Pulmonary Allergy Center, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

Solovyeva I.A., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine and Immunology, Krasnoyarsk State V. Voino-Yasenetsky Medical University; Pulmonologist, Medical and Diagnostic Department, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

Kraposhina A.Yu., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine and Immunology, Krasnoyarsk State V. Voino-Yasenetsky Medical University; Pulmonologist, Medical and Diagnostic Department, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

Gordeeva N.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine and Immunology, Krasnoyarsk State V. Voino-Yasenetsky Medical University; Pulmonologist, Medical and Diagnostic Department, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

Anikin D.A., Clinical Resident, Department of Internal Medicine and Immunology, Krasnoyarsk State V. Voino-Yasenetsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Pronkina N.S., Clinical Immunologist, Consulting and Diagnostic Polyclinics, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

Ischenko O.P., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine and Immunology, Krasnoyarsk State V. Voino-Yasenetsky Medical University; Clinical Allergologist, Department of Allergology, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 29.06.2020
Отправлена на доработку 28.07.2020
Принята к печати 28.11.2020

Received 29.06.2020
Revision received 28.07.2020
Accepted 28.11.2020