

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ РОЛИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ РАЗВИТИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

Беловолова Р.А.¹, Маврина Л.В.², Летифов Г.М.¹,
Овсянникова Л.Ф.², Селютин Н.В.², Овсянникова М.Ю.²

¹ Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

² МБУЗ «Городская больница № 20», г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Определение этиологической и/или триггерной роли герпесвирусной инфекции, нарушений иммунного статуса в развитии геморрагического васкулита с поражением почек необходимо для оптимизации лечения таких больных. Выявление маркеров активации герпесвирусной инфекции и нарушений иммунного статуса при развитии геморрагического васкулита с поражением почек обосновывает включение в комплексную терапию противовирусных и иммунокорректирующих препаратов. Своевременная целенаправленная противовирусная терапия способствует более раннему купированию клинических проявлений геморрагического васкулита. Длительно сохраняющаяся активация гуморального звена иммунной системы в сочетании с мочевым синдромом указывают на угрозу прогрессирования иммунной нефропатии, что требует длительного наблюдения и проведения соответствующей терапии.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, геморрагический васкулит, гломерулонефрит, иммунный статус, противовирусная терапия, иммунокоррекция

Адрес для переписки:

Беловолова Розалия Александровна
д.м.н., старший научный сотрудник НИИ
клинической иммунологии Ростовского
государственного медицинского
университета
344091, Россия, г. Ростов-на-Дону,
пр. Коммунистический, 27, кв. 131.
Тел.: 8 (863) 271-98-14.
E-mail: rb2010@mail.ru

Авторы:

Беловолова Р.А. — д.м.н., старший научный сотрудник
НИИ клинической иммунологии, факультет повышения
квалификации и профессиональной переподготовки
специалистов Ростовского государственного медицинского
университета, г. Ростов-на-Дону, Россия
Маврина Л.В. — врач-нефролог нефрологического отделения
для детей МБУЗ «Городская больница № 20», г. Ростов-на-
Дону, Россия
Летифов Г.М. — д.м.н., профессор, и. о. заведующего
кафедрой педиатрии с курсом неонатологии, факультет
повышения квалификации и профессиональной
переподготовки специалистов Ростовского
государственного медицинского университета, г. Ростов-
на-Дону, Россия
Овсянникова Л.Ф. — врач-педиатр, заведующая
нефрологическим отделением для детей МБУЗ «Городская
больница № 20», г. Ростов-на-Дону, Россия
Селютин Н.В. — врач-педиатр (инфекционист), заведующий
отделением детских инфекций МБУЗ «Городская больница
№ 20», г. Ростов-на-Дону, Россия
Овсянникова М.Ю. — врач-педиатр нефрологического
отделения для детей МБУЗ «Городская больница № 20»,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Поступила 17.04.2013

Отправлена на доработку 17.04.2013

Принята к печати 06.05.2013

DIAGNOSTIC VALUE OF IMMUNOLOGICAL EXAMINATION IN SPECIFYING A ROLE OF HERPESVIRUS INFECTION IN DEVELOPMENT OF HEMORRHAGIC VASCULITIS WITH RENAL IMPAIRMENT

Belovolova R.A.^a, Mavrina L.V.^b, Letifov G.M.^a,
Ovsyannikova L.F.^b, Selutin N.V.^b, Ovsyannikova M.Yu.^b

^a Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

^b Municipal Hospital № 20, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. Determination of etiologic and/or trigger role of herpesvirus infection, immune disorders in development of hemorrhagic vasculitis with renal impairment is useful for optimizing treatment of such patients. Detection of herpes virus activation markers and disorders of immune status in the development of hemorrhagic vasculitis with renal impairment substantiates complex therapeutic schedules including antiviral and immunocorrection drugs. A timely and purposeful antiviral therapy promotes earlier fading of clinical signs typical to hemorrhagic vasculitis. A long-lasting activation of humoral immune system in combination with urinary syndrome suggests a higher risk of immune nephropathy progression, thus requiring long-term monitoring and implementation of appropriate therapy. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 1, pp 89-94)

Keywords: herpes virus infection, hemorrhagic vasculitis, glomerulonephritis, immune status, antiviral therapy, immunotherapy

Address for correspondence:

Belovolova Rozalia A.
PhD, MD, Senior Research Associate, Research
Institute of Clinical Immunology, Rostov State
Medical University
344091, Russian Federation, Rostov-on-Don,
Kommunistichesky pr., 27, apt 131.
Phone: 7 (863) 271-98-14.
E-mail: rb2010@mail.ru

Authors:

Belovolova R.A., PhD, MD (Medicine), Senior Research
Associate, Research Institute of Clinical Immunology,
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian
Federation
Mavrina L.V., Clinical Nephrologist, Nephrology
Department for Children, Municipal Hospital № 20,
Rostov-on-Don, Russian Federation
Letifov G.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief,
Department of Pediatrics with a Course of Neonatology,
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian
Federation
Ovsyannikova Lyudmila Fedorovna, Chief, Pediatric
Nephrology Department, Municipal Hospital № 20,
Rostov-on-Don, Russian Federation
Selutin N.V., Pediatric Infectionist, Chief, Department of
Pediatric Infections. Municipal Hospital № 20, Rostov-on-
Don, Russian Federation
Ovsyannikova M.Yu., Pediatrician, Pediatric Nephrology
Department, Municipal Hospital № 20, Rostov-on-Don,
Russian Federation

Received 17.04.2013

Revision received 17.04.2013

Accepted 06.05.2013

Широкая инфицированность герпесвирусами в человеческой популяции, их иммуотропность, активация при иммуносупрессии различного генеза указывают на неслучайность ассоциативных связей герпесвирусных инфекций (ГВИ) с развитием соматической патологии [6]. Первичный контакт герпесвирусов с макроорганизмом возможен в любые возрастные периоды жизни индивида [1].

Вирусы герпетической группы имеют выраженный тропизм к эпителиальным, эндотелиальным клеткам. Эндотелий сосудов вовлекается в иммунологические механизмы развития воспалительной реакции при попадании в кровеносное русло патогенов, в том числе и вирусной природы [9], поэтому одним из проявлений ГВИ может быть развитие разного типа васкулитов. Наиболее распространенным из группы системных васкулитов является геморрагический васкулит (ГВ). Грозным проявлением ГВ является поражение почек. При гломерулонефрите в депозитах иммунных комплексов находили антигены вируса простого герпеса (ВПГ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) [5]. В настоящее время отмечается высокая роль ВЭБ, ВПГ инфекции в патологии органов мочевой системы [8]. Именно с вирусной инфекцией связывают более тяжелое, часто рецидивирующее течение заболевания, развитие резистентности к иммуносупрессивной терапии [3, 4].

Таким образом, этиологическая или триггерная роль герпесвирусной инфекции в развитии соматической патологии, в том числе и патологии почек, кажется патогенетически обоснованной. Поскольку иммунной системе придается важнейшее участие в развитии и течении герпесвирусной инфекции, ГВ, а также в патогенезе гломерулонефрита, иммунодиагностика при этой патологии играет решающую роль в установлении диагноза и оптимизации схемы лечения.

Материалы и методы

Представлен клинический случай ГВ с поражением почек. Обследование пациента предусматривало полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование согласно стандартам диагностики и лечения ГВ и гломерулонефрита. Изучение иммунного статуса включало: определение субпопуляций лимфоцитов с помощью моноклональных антител по Филатову [7] и регистрацией на проточном цитометре, определение уровня сывороточных иммуноглобулинов по Манчини [10], циркулирующих иммунных комплексов [2], метаболической активности нейтрофилов по Б.В. Пинегину. Содержание специфических противогерпетических антител IgM и IgG к вирусу простого герпеса 1-2 типов, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр и их

авидности определяли методом ИФА с тест-системами «Вектор-Бест».

Результаты

Пациентка К., 17 лет, поступила в нефрологическое отделение для детей с жалобами на повышение температуры тела до 38,5 °С в течение 10 дней, слабость, повышенную утомляемость, боли в поясничной области, «скованность» суставов, появление сыпи, отеки нижних конечностей. При осмотре: состояние тяжелое, кожа бледная, отеки верхних век, нижних конечностей. На нижних конечностях симметрично располагались папуло-геморрагические элементы, отдельные из них — в виде булл с очагами некроза в центре (рис. 1). Единичные папуло-геморрагические элементы обнаруживались на коже предплечий, ягодиц. Слизистая ротоглотки была без катаральных изменений. Температура тела — 37,7 °С, АД — 130/80 мм рт. ст., ЧД — 20 в мин, ЧСС — 88 в мин. При объективном обследовании со стороны внутренних органов изменений не выявлено. Из анамнеза заболевания следует: заболела остро. Повысилась температура тела до 38,5 °С. Антибиотико- и симптоматическая (жаропонижающая) терапия оказалась неэффективной. На 7-й день заболевания появились припухлость и высыпания на коже в области голеностопных и коленных суставов, единичные элементы в области локтевых суставов, боли в поясничной области. При лабораторном обследовании были выявлены изменения в общем анализе и биохимических показателях крови, в общем анализе мочи. Лейкоцитоз ($14,2 \times 10^9/\text{л}$) сопровождался сдвигом лейкоцитарной формулы до 15% лимфоцитов и 80% нейтрофилов, сдвигом нейтрофильного ряда влево до 10% палочкоядерных нейтрофилов, биохимический анализ крови — без существенных изменений; в общем анализе мочи появился белок до 3,3 г/л, лейкоцитурия до 12-15 и эритроцитурия до 13-15 форменных элементов в поле зрения. УЗИ почек выявило наличие диффузных изменений паренхимы левой почки. Для уточнения диагноза и проведения лечения была госпитализирована в нефрологическое отделение. В динамике заболевания нарастали клинико-лабораторные признаки патологии почек. На 10-14 дни заболевания в общем анализе крови регистрируется выраженный лейкоцитоз до $19,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез до 86% со сдвигом нейтрофильной формулы до миелоцитов, повышение СОЭ до 70 мм/час, в биохимическом анализе крови отмечается повышение креатинина (до 130 мкмоль/л). В общем анализе мочи — умеренная протеинурия (до 1,9 г/л), эритроцитурия (большое количество эритроцитов в поле зрения). Ревматоидный фактор и LE-клетки при трехкратном обследовании не обнаружены. При

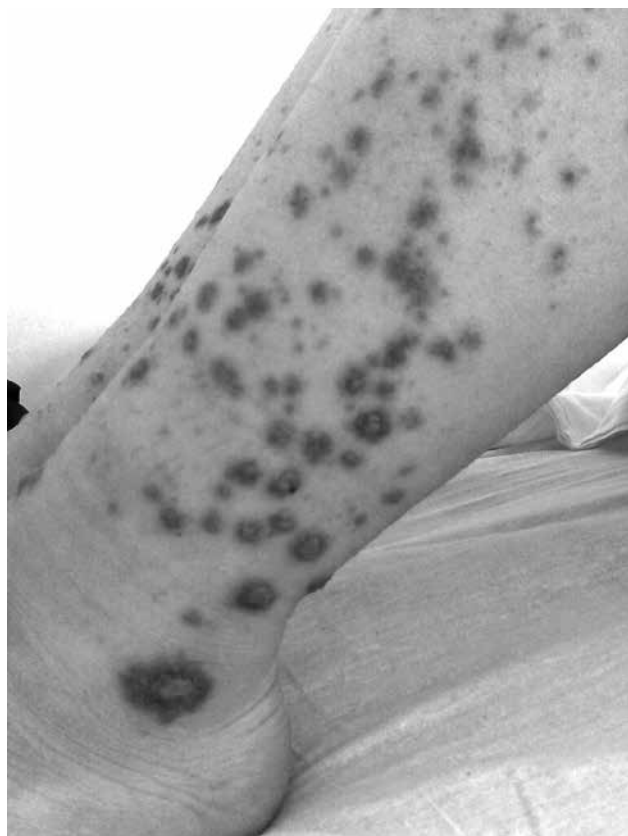


Рисунок 1. Кожные проявления геморрагического васкулита у пациентки К. 17 лет

определении иммунного статуса (табл. 2) выявлены признаки активации клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, что проявлялось наличием дисбаланса субпопуляций лимфоцитов с относительным увеличением В-лимфоцитов; выраженной дисиммуноглобулинемией с увеличением уровней IgM и IgA, резким увеличением содержания ЦИК, активацией спонтанной метаболической активности фагоцитов. Определение уровня специфических противогерпетических антител обнаружило маркеры ГВИ, которые были расценены как наличие реактивации ВПГ и ВЭБ инфекции и острой активной стадии ЦМВИ (табл. 1).

Таким образом, на основании клинико-лабораторного и инструментального обследования, дополненного определением иммунного статуса и ИФА-диагностики состояния гуморального противогерпетического иммунитета, был установлен диагноз: основной — геморрагический васкулит, смешанная форма (кожная буллезная, суставная), тяжелое течение. Гломерулонефрит, гематурическая форма с нарушением функции почек острого периода. Персистирующая герпесвирусная инфекция смешанной этиологии (ВЭБ + ВПГ — стадия реактивации; ЦМВ — острая активная стадия). Сопутствующий диагноз — хронический тонзиллит, субкомпенсация.

Учитывая этиопатогенез заболевания была проведена комплексная терапия, которая включала: 1) иммуносупрессивные противовоспалительные препараты — преднизолон в суточной дозе 60 мг (7 дней) с последующим снижением дозы до 40 мг (в течение 4 недель); 2) антибактериальные препараты — проведено последовательно 3 курса: в/м Цефпар (Цефоперазон) по 1,0 г × 3 раза в сутки 10 дней, затем пер os Амоксиклав 1,0 г × 2 раза в день — 10 дней, затем пер os Макропен 0,4 г × 3 раза в день 10 дней; 3) антикоагулянты, антиагреганты — Гепарин п/кожно в дозе 300 ед/кг с постепенной отменой (5 недель); Курантил в дозе 75 мг × 3 раза в день (длительно); 4) антигистаминные препараты — в/м Супрастин, пер os Ломилан 10 мг/сут, пер os Тавегил 10 мг × 2 раза в день; 5) сорбенты — Полисорб по 1 ст. л. × 3 раза в день (4 недели); 6) учитывая результаты иммунологического обследования, была проведена противовирусная терапия, включающая последовательное применение в/в кап введения Виролекса по 0,25 г × 2 раза в сутки, дополняемое применением пер os Зовиракса по 0,2 г × 3 раза в сутки 10 дней, затем Валтрекса по 0,5 г × 2 раза в сутки — 10 дней, затем Реаферон-ЕС-липид 500 т × 1 раз в сутки в течение 5 дней; 7) учитывая выраженное снижение резервного потенциала метаболической активности фагоцитов, в комплексную терапию был включен полиоксидоний, обладающий иммуномодулирующей, дезинтоксикационной и мембранстабилизирующей активностью. Полиоксидоний в свечах по 12 мг

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ Ат К ВЭБ, ЦМВ, ВПГ И АВИДНОСТЬ Ат IgG К ЦМВ, ВПГ

Дни заболевания	ВЭБ			ЦМВ			ВПГ		
	Ат IgM (VCA-18) (*)	Ат IgG (EA-138) (**)	Ат IgG (EBNA-1p72) (***)	Ат IgM	Ат IgG	Ат IgG ИА% (****)	Ат IgM	Ат IgG	Ат IgG ИА%
12-й день	полож.	отр.	полож.	полож.	отр.	0	полож.	полож.	90,3
1 мес. 14 дн.	отр.	отр.	полож.	отр.	отр.	0	отр.	полож.	80,1
4 мес. 14 дн.	отр.	отр.	полож.	отр.	полож.	68,3	отр.	полж.	94,5

Примечание. * — Ат IgM (VCA-18) — антитела IgM-класса к капсидному АГ ВЭБ; ** — Ат IgG (EA-138) — антитела IgG-класса к раннему АГ ВЭБ; *** — Ат IgG (EBNA-1p72) — антитела IgG-класса к ядерному АГ ВЭБ; **** — ИА% — индекс авидности антител IgG-класса.

**ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОГРАММЫ
В ДИНАМИКЕ ГВ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК**

Дни заболевания			14-й день	1 мес. 14 дн.	4 мес. 14 дн.
Субпопуля- ции лимфоцитов	CD3 ⁺	%	61	69	73
		n × 10 ⁹ /л	2,28	5,19	2,38
	CD4 ⁺	%	49	43	43
		n × 10 ⁹ /л	1,83	3,23	1,4
	CD8 ⁺	%	18	21	28
		n × 10 ⁹ /л	0,67	1,58	0,91
	CD16 ⁺	%	4	6	8
		n × 10 ⁹ /л	0,149	0,451	0,261
CD19 ⁺	%	30	23	10	
	n × 10 ⁹ /л	1,12	1,73	0,326	
Иммуногло- булины, г/л	IgM		2,52	2,08	1,54
	IgG		11,74	10,75	10,2
	IgA		2,43	2,22	2,98
ЦИК, ед.			259	102	113
Метаболи- ческая активность фагоцитов	NBT спонт.		125	125	84
	NBT стим.		173	186	125
	NBT К стим.		1,4	1,5	1,5

применяли 1 раз в сутки в течении 10 дней: первые 3 введения ежедневно, последующие 7 — через день.

Терапевтическая эффективность проводимого лечения характеризовалась улучшением в динамике наблюдения общего состояния, самочувствия пациентки. На 2-е сутки после начала терапии нормализовалась температура тела; на 3-е сутки — отмечалось исчезновение суставного синдрома; через 2 недели — кожного синдрома (на месте геморрагических элементов осталась пигментация). Клиническая эффективность проводимой терапии сопровождалась улучшением лабораторных показателей, что проявлялось динамическим улучшением параметров гемограммы (снижением выраженности лейкоцитоза до $13,8 \times 10^9/\text{л}$, сдвига нейтрофильного ряда — до 64% сегментоядерных нейтрофилов, снижением СОЭ до 20 мм/ч); биохимических

показателей крови (креатинин до 77 мкмоль/л, мочевины до 5,2 ммоль/л). При ИФА сыворотки крови отмечалось исчезновение признаков активации герпесвирусной инфекции (ВПГ, ВЭБ и ЦМВ) (табл. 1). При определении иммунного статуса отмечалось улучшение показателей субпопуляций лимфоцитов, уменьшение выраженности дисиммуноглобулинемии, содержания ЦИК в крови, метаболической активности нейтрофилов, но полной нормализации этих показателей не произошло (табл. 2). Сохранился мочевого синдром, что проявлялось протеинурией (до 0,490 г/л), гематурией (до 18-20 эритроцитов в поле зрения). Отсутствовали экстраренальные проявления. Пациентка выписана в стабильном состоянии с рекомендациями продолжить терапию преднизолоном, в сочетании с антиагрегантами, нефропротекторами, антиоксидантами. В анамнезе через 3 месяца после выписки зарегистрировано стойкое отсутствие экстраренальных проявлений, нормализация клинических анализов крови и мочи (отсутствие протеинурии, эритроцитурии). В то же время сохраняются изменения в иммунном статусе, которые проявлялись повышенным содержанием сывороточных иммуноглобулинов класса М и G и уровня ЦИК (табл. 2).

Выводы

1. При развитии геморрагического васкулита неясной этиологии необходимо обследование на ГВИ и состояние иммунного статуса.
2. Выявление маркеров активации ГВИ указывает на этиологическую и/или триггерную роль ГВИ в развитии ГВ с поражением почек.
3. Ранняя диагностика наличия активации герпесвирусной инфекции и назначение своевременной и адекватной этиопатогенетической терапии позволяет в короткий срок купировать клинические проявления геморрагического васкулита.
4. Наличие длительно сохраняющихся изменений в иммунограмме (гипериммуноглобулинемия, повышение ЦИК), в сочетании с мочевым синдромом (протеинурия, гематурия) указывает на возможность прогрессирования иммунной нефропатии (гломерулонефрита).

Список литературы

1. Беловолова Р.А., Титов А.П., Бухтоярова М.В., Дзизаева М.Х., Харитоновна М.А. Спектр гуморальных противогерпетических антител и особенности иммунного статуса у детей разного возраста с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Российский аллергологический журнал. — 2011. — № 4, вып 1. — С. 45-46.
2. Гашкова В., Матл И., Кашлик И. Циркулирующие комплексы антиген-антитело у больных с иммунокомплексными заболеваниями и после трансплантации почек // Чехословацкая медицина. — 1973. — № 2. — С. 117-122.
3. Горчакова Л.Н. Роль герпесвирусной инфекции в прогрессировании остро протекающего гломерулонефрита и обоснование использования $\alpha 2$ -рекомбинантного интерферона: автореферат дис. канд. мед. наук. — М., 1999. — 24 с.

4. Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей и обоснование противовирусной и иммуномодулирующей терапии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1993. — 42 с.
5. Лутошкин И.С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома: автореферат дис. канд. мед. наук. — М., 2005. — 26 с.
6. Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н. Инфекционные аспекты соматической патологии у детей // Педиатрия и детская хирургия (инфекционные болезни). — 2011. — Т. 2, № 1-6.
7. Филатов А.В., Бачурин Н.С., Маркова Н.А., Кирюхин А.Ю., Щербухин В.В. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов человека с помощью панели моноклональных антител // Гематология и трансфузиология. — 1990. — Т. 35, № 4. — С. 16-19.
8. Чугунова О.П., Филиппов А.В., Мелехина Е.В. Роль вирусов в развитии инфекции мочевой системы у детей // Сборник докладов I Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». — М., 2008. — 82 с.
9. Щегловитова О.Н., Миронченкова Е.В., Склянкина Н.Н., Болдырева Н.В. // Вирусная инфекция сосудистого эндотелия: иммунологические аспекты // Медицинская иммунология. — 2011. — Т. 13, № 4-5. — С. 415

Ссылку 10 см. в References (см. 94). See References for number 10 at p. 94.

References

1. Belovolova R.A., Titov A.P., Bukhtoyarova M.V., Dzivaeva M.H., Haritonova M.A. Spektrgumoral'nykh protivogerpetsicheskikh antitel i osobennosti immunnogo statusa u detey raznogo vozrasta s vospalitel'nyimi zabolevaniyami zheludochno-kishechnogo trakta [The spectrum of humoral antiherpetic antibodies and features of immune status of children of all ages with inflammatory diseases of the gastrointestinal tract]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal — Russian Allergological Journal*, 2011, no. 4, ed. 1, pp. 45-46.
2. Gashkova V., Matl I., Kashlik I. Tsirkuliruyushchie komplekсы antigen-antitelo u bol'nykh s immunokompleksnymi zabolevaniyami i posle transplantatsii pochek [The circulating antigen-antibody complexes in patients with immunocomplex diseases and after renal transplantation]. *Chekhoslovatskaya meditsina — Czechoslovakian Medicine*, 1973, no. 2, pp. 117-122.
3. Gorchakova L.N. Rol' gerpesvirusnoy infektsii v progressirovanii ostro protekayushchego glomerulonefrita i obosnovanie ispol'zovaniya $\alpha 2$ -rekombinantnogo interferona. Avtoreferat dis. kand. med. nauk [The role of herpesvirus infection in development of the acute glomerulonephritis and justification for the use of recombinant interferon- $\alpha 2$. Cand. med. sci. diss.]. *Moscow*, 1999. 24 p.
4. Dlin V.V. Patogeneticheskoe znachenie persistiruyushchey virusnoy infektsii pri glomerulonefrite u detey i obosnovanie protivovirusnoy i immunomoduliruyushchey terapii. Avtoreferat dis. dokt. med. [Pathogenetic significance of persistent viral infection in glomerulonephritis in children and justification of antiviral and immunomodulatory therapy. Dr. med. sci. diss.]. *Moscow*, 1993. 42 p.
5. Lutoshkin I.S. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie i taktika lecheniya persistiruyushchey gerpesvirusnoy infektsii u detey s gormonorezistentnym i gormonochuvstvitel'nyimi variantami nefroticheskogo sindroma. Avtoreferat dis. kand. med. nauk [Clinical and pathogenetic significance and treatment strategy of persistent herpes virus infection in children with hormone-resistant and hormone-susceptible variants of nephrotic syndrome. Thesis of PhD of medical sciences. Cand. med. sci. diss.]. *Moscow*, 2005. 26 p.
6. Mazankova L.N., Zakharova I.N. Infektsionnye aspekty somaticheskoy patologii u detey [Infectious aspects of somatic diseases in children]. *Pediatrics i detskaya khirurgiya (infektsionnye bolezni) — Pediatrics and Pediatric Surgery (Communicable Diseases)*, 2011, vol. 2, no. 1-6.
7. Filatov A.V., Bachurin N.S., Markova N.A., Kiryukhin A.Yu., Shcherbukhin V.V. Issledovanie subpopulyatsionnogo sostava limfotsitov cheloveka s pomoshch'yu paneli monoklonaal'nykh antitel [The study of subpopulation of human lymphocyte with a panel of monoclonal antibodies]. *Gematologiya i transfuziologiya — Hematology and Transfusiology*, 1990, vol. 35, no. 4, pp. 16-19.
8. Chugunova O.P., Filippov A.V., Melekhina E.V. Rol' virusov v razvitii infektsii mochevoy sistemy u detey [The role of viruses in the development of urinary tract infections in children]. *Sbornik dokladov I Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Infektsionnye aspekty somaticheskoy patologii u detey"* ["Infections aspects of somatic diseases in children", Summary reports of the I All-Russian Scientific Conference]. *Moscow*, 2008. 82 p.
9. Shcheglovitova O.N., Mironchenkova E.V., Sklyankina N.N., Boldyreva N.V. Virusnaya infektsiya sosudistogo endoteliya: immunologicheskie aspekty [Immunological aspects of endothelial viral infection]. *Meditsinskaya immunologiya — Medical Immunology*, 2011, vol. 13, no. 4-5, p. 415.
10. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans I.F. Immunochemical quantitation of antigen by simple radial immunodiffusion. *Int. J. Immunochem.*, 1983, vol. 2, pp. 235-254.