

Иммуноглобулинотерапия энтеровирусных менингитов у детей

О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко, А.А. Кимирилов

ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», Астрахань

Immunoglobulin therapy for enteroviral meningitides in children

O.G. Kimirilova, G.A. Kharchenko, A.A. Kimirilov

Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russian Russia; A.M. Nichogi Regional Clinical Infectious Hospital, Astrakhan, Russia

Представлен материал собственных наблюдений по клинико-лабораторной эффективности отечественного иммуноглобулина для внутривенного введения — габриглобина при энтеровирусных менингитах у детей.

Как показали проведенные исследования, использование габриглобина в комплексной терапии тяжелых форм энтеровирусных менингитов у детей уменьшало продолжительность интоксикации, общемозговой симптоматики, менингеального синдрома, сроки санации ликвора в 1,5 раза, стационарного лечения на $5,8 \pm 1,8$ дня по сравнению с группой больных, получавших общепринятую базисную терапию.

Ключевые слова: дети, энтеровирусный менингит, иммуноглобулин для внутривенного введения, острофазовые белки, микробицидная система лейкоцитов.

The authors give the material of their own observations on the clinical and laboratory efficacy of the Russian intravenous immunoglobulin Gabriglobin for the treatment of enteroviral meningitides in children.

The performed trials indicated that the use of Gabriglobin in the combination therapy of severe enteroviral meningitides in children reduced the duration of intoxication, global cerebral symptoms, meningeal syndrome, the time of cerebrospinal fluid sanitation by 1,5 times, and that of in-hospital treatment by $5,8 \pm 1,8$ days as compared to those who received conventional basic therapy.

Keywords: children, enteroviral meningitis, intravenous immunoglobulin, acute-phase proteins, leukocyte microbicidal system.

Вирусные менингиты и энцефалиты являются наиболее частыми клиническими формами нейротропных инфекций у детей. Заболевания характеризуются тяжестью течения, развитием неотложных состояний, высоким процентом летальности, что обуславливает актуальность изучения механизмов их патогенеза [1–11]. Независимо от этиологии патологические факторы этих заболеваний однотипны: гипоксия, нарушения микроциркуляции, приводящие к ишемии тканей головного мозга, ангиоспазму и повышению проницаемости сосудистой стенки с исходом в ликворную гипертензию, отек мозга и ишемический или геморрагический инсульты [12–16].

Содержание в крови и ликворе белков острой фазы при инфекционной патологии может использоваться для оценки тяжести состояния, эффективности лечения, дифференциальной диагностики, прогноза заболевания и развития осложнений. Простота методов определения делает использование концентрации белков острой фазы в клинической практике

актуальным и выполнимым. Увеличение концентрации этих белков в крови представляет собой маркер острого воспаления [17, 18]. Железосодержащие белки — лактоферрин, ферритин, трансферрин — оказывают бактерицидное и бактериостатическое действие, являются компонентами протеолитических каскадных реакций. Их концентрация изменяется при воспалительных процессах. Они играют существенную роль в бактерицидном потенциале лейкоцитов, влияют на фагоцитоз и обеспечивающие его завершённый характер микробицидные системы лейкоцитов — катионные белки, миелопероксидазу [19]. Изучение нарушений противовирусного и антимикробного потенциала клеток крови (нейтрофилов, лимфоцитов) актуально, так как данные клетки обеспечивают защиту гомеостаза и участвуют в последующих процессах иммунного характера. Изменения на клеточном уровне появляются до манифестации клинических симптомов болезни и могут сохраняться некоторое время после выздоровления.

Несмотря на использование противовирусных препаратов, частота резидуальных явлений перенесённого заболевания остается высокой и может достигать 60–80% [20], что требует совершенствования патогенетической терапии. В настоящее время в лечении тяжелых форм вирусных и бактериальных менингитов стали использовать иммуноглобулины для внутривенного введения, содержащие антитела к некоторым вирусным и бактериальным агентам, способствующие нейтрализации антигенов и их элиминации,

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:79–83

Адрес для корреспонденции: Кимирилова Ольга Геннадьевна — к.м.н., асс. кафедры детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета

Харченко Геннадий Андреевич — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой
414000 Астрахань, ул. Бакинская, д.121

Кимирилов Алексей Алексеевич — врач-реаниматолог Областной инфекционной клинической больницы им. А.М. Ничоги
414041 Астрахань, Началовское шоссе, д. 7

модуляции воспалительного процесса и стимуляции фагоцитоза, что является основанием для их включения в комплексную терапию вирусных менингитов [21]. Габриглобин обладает широким спектром терапевтического действия из-за содержания антител класса G к наиболее значимым вирусным и бактериальным возбудителям нейроинфекций. Этот белок подавляет аутоиммунные, нормализует метаболические процессы, оказывает ремиелинизирующее действие, способствует оптимизации течения инфекционного процесса в оболочках и веществе головного мозга, оказывает положительное влияние на иммунные сдвиги и биоэлектрическую активность головного мозга. Медико-биологическая и социальная значимость вирусных менингитов у детей, недостаточная изученность многих вопросов патогенеза, необходимость повышения эффективности лечения явились основными моментами, определяющими целесообразность настоящей работы с разработкой подходов к терапии вирусных менингитов у детей с использованием иммуноглобулинов для внутривенного введения.

Цель работы: оптимизация лечения вирусных менингитов у детей на основе комплексного изучения иммунохимических маркеров воспаления, цитохимических методов исследования и оценки терапевтической эффективности отечественного иммуноглобулина для внутривенного введения — габриглобина — у детей с энтеровирусными менингитами.

Характеристика детей и методы исследования

Основу исследования составили клинические наблюдения за 120 больными детьми в возрасте от 5 до 14 лет с тяжелыми формами менингита энтеровирусной этиологии. Критериями диагностики тяжелых форм менингита являлись: гипертермия, резко выраженный синдром повышенного внутричерепного давления (интенсивная головная боль, «мозговая» рвота, изменения сознания, судороги), синдром отека и набухания головного мозга (заторможенность, спутанность сознания, рефлексия, реакция на боль), резко выраженный менингеальный синдром, наличие неврологической микросимптоматики (горизонтальный нистагм, снижение сухожильных рефлексов, тонуса мышц). Судорожный синдром отмечался у 40%, нарушения сознания — у 14,2%, очаговая микросимптоматика — у 33,3% больных. Этиология заболевания подтверждалась ПЦР-диагностикой (выделением вирусных РНК из крови и ликвора), иммуноферментным анализом с использованием парных сывороток крови для определения антител. Диагностическим являлся титр IgM 1:800.

Методом случайной выборки были сформированы две группы больных. Группу сравнения составили 60 детей с тяжелыми формами энтеровирусного менингита, получавших стандартную терапию. Основную группу составили также 60 детей, равнозначных по возрасту, полу, этиологическому фактору и степени тяжести

заболевания. Дополнительно к стандартной терапии больные основной группы получали отечественный иммуноглобулин для внутривенного введения — габриглобин. Данный препарат назначался в разовой дозе 1,0 мл на 1 кг массы тела (максимальная доза 25 мл). Перед введением препарат разводили раствором натрия хлорида изотоническим 0,9% для инъекций или 5% раствором глюкозы для инъекций из расчета 1 часть препарата и 4 части разводящего раствора. Разведенный иммуноглобулин вводился внутривенно со скоростью 8–10 капель в минуту. Инфузии проводили ежедневно, курсом 3–5 введений. Продолжительность курса определялась динамикой клинико-лабораторных показателей. У детей старшего возраста иммуноглобулин вводили без дополнительного разведения внутривенно со скоростью 30 капель в минуту.

Критериями оценки эффективности габриглобина являлись продолжительность основных клинических симптомов заболевания (температурной реакции, менингеального синдрома), быстрота исчезновения нарушенных показателей крови, ликвора и отсутствие нежелательных реакций, связанных с введением иммуноглобулина. Содержание ферропротеинов (лактоферрин, ферритин, трансферрин) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, катионных белков — по методике [22], миелопероксидазы лейкоцитов — бензидиновым способом. Наиболее значимым для дифференциальной диагностики менингитов различной этиологии и контроля эффективности терапии является определение в сыворотке крови и ликворе концентрации белков острой фазы. Повышение их концентрации в ликворе связано с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера и избыточным поступлением из сыворотки крови в ликвор [23].

Стандартная терапия включала оксигенотерапию как метод борьбы с гипоксией. Учитывая риск развития бактериальных осложнений, применяли антибиотики группы цефалоспоринов и аминогликозидов. глюкокортикостероиды коротким курсом (3 дня), гепаринотерапию под контролем коагулограммы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ MS Excel-2003 и Statistica 7,0

Результаты и обсуждение

У больных обеих групп отмечено острое начало заболевания с повышением температуры тела до 39°C и выше, наличие выраженной общемозговой симптоматики, менингеального синдрома, изменений ликвора воспалительного характера. Анализ гемограммы свидетельствовал, что применение внутривенного иммуноглобулина не оказало влияния на показатели красной крови, количество лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ. В основной и контрольной группах до и после лечения данные значения были сопоставимы. Так, в основной группе среднее количество эритроцитов до лече-

ния составляло $3,8 \pm 0,05 \cdot 10^{12}$ /л; гемоглобин $120 \pm 1,6$ г/л; лейкоциты $9,5 \pm 0,3 \cdot 10^9$ /л; нейтрофилы до 76% у 46,7% больных со сдвигом нейтрофилов до палочкоядерных у 27% больных, СОЭ $7,9 \pm 0,2$ мм/ч. В группе сравнения данные показатели до лечения составляли: эр. $3,9 \pm 0,08 \cdot 10^{12}$ /л; не $118 \pm 1,2$ г/л; $9,2 \pm 0,3 \cdot 10^9$ /л; н. до 74% у 43,3% больных со сдвигом до палочкоядерных у 22,3% больных, СОЭ $6,8 \pm 0,5$ мм/ч.

Установлена положительная корреляционная связь нейтрофилии с выраженностью и длительностью токсикоза ($r=0,39$; $p<0,05$), общемозговой симптоматикой ($r=0,6$; $p<0,001$). В течение первых 5 дней лечения лихорадка купировалась у 96,7% детей в основной группе и у 80% — в группе сравнения, а у остальных больных ее длительность превышала 6 дней. Аналогично изменялся и такой признак, как интоксикация, сохранявшийся только у одного больного в основной группе и у 18 (30%) — в группе сравнения после 6-го дня заболевания. Головная боль как следствие ликворной гипертензии сохранялась в обеих группах более длительно и после 6-го дня болезни отмечалась у 20 и 33,3% больных соответственно. Несмотря на это, эффект от введения иммуноглобулина достоверно прослеживался и по данному признаку. Рвота исчезала в обеих группах в течение 4–5 дней лечения, с некоторым преимуществом у больных основной группы (1–3-й день). Менингеальные симптомы купировались в одинаковые сроки и после 6-го дня терапии сохранялись у 46,7% больных основной группы и у 56,7% — группы сравнения.

Цитоз ликвора в первые 3 дня заболевания не превышал 300 клеток, с преобладанием нейтрофилов у 76,7% больных основной и у 73,3% — группы сравнения, что характерно для начала заболевания при энтеровирусных менингитах. Включение в комплексную терапию габриглобина способствовало уменьшению количества клеток ликвора к 6–7-му дню лечения в основной группе с 238 до 96 (в 2,5 раза) и полной его санации к 13–14-му дню. В группе сравнения к 6–7-му дню цитоз ликвора уменьшался с 240 до 124 (в 1,9 раза), а полной санации ликвора к 14-му дню не отмечалось; у 55,3% больных сохранялся цитоз до 20 клеток лимфоцитарного характера.

Содержание белка в спинномозговой жидкости в обеих группах в первые 3 дня заболевания в 2 раза превышало норму. К 6–7-му дню лечения его величина снижалась до нормальных показателей, и достоверных различий данного показателя от вида терапии не прослеживалось.

Уровень глюкозы в ликворе в начале заболевания достоверно отличался от нормы ($2,9 - 3,0$ ммоль/л). На 6–7-й день лечения уровень глюкозы повышался в основной группе в 1,3 раза, в группе сравнения — в 1,1 раза. В последующем в основной группе этот показатель находился в пределах нормы, а в группе сравнения полная нормализация произошла только к 13–14-му дню лечения. Повышение уровня глюкозы в ликворе на фоне лечения можно рассматривать

как критерий эффективности проводимой терапии и улучшения прогноза, так как между тяжестью клинических проявлений и данным показателем имеется коррелятивная связь ($r=0,9$, $p<0,004$). К 6–7-му дню лечения происходило снижение содержания хлоридов в спинномозговой жидкости до $106 - 113$ ммоль/л, с последующей нормализацией к 10–12-му дню лечения в основной группе и к 13–14-му дню и позже — в группе сравнения.

Таким образом, применение габриглобина при энтеровирусных менингитах у детей способствовало нормализации качественного и количественного состава спинномозговой жидкости в основной группе быстрее, чем в группе сравнения, уменьшало длительность клинической симптоматики и стационарного лечения больных.

Для дополнительной оценки эффективности лечения больных вирусными менингитами анализировался ряд лабораторных показателей белков острой фазы, микробицидной системы лейкоцитов. Данные, приведенные на рис. 1, демонстрируют, что до лечения уровень сывороточного лактоферрина был незначительно снижен в обеих группах по сравнению с нормой. Содержание трансферрина было незначительно повышено ($p>0,05$), а ферритина — превышало показатель нормы в 1,7 и 1,8 раза ($p<0,05$).

На 5–6-й день лечения внутривенным иммуноглобулином показатель лактоферрина сыворотки крови увеличивался и к 13–14-му дню приближался к норме, составляя $879,5 \pm 76,7$ нг/мл. В группе сравнения происходило дальнейшее снижение показателя до $376,8 \pm 53,0$ нг/мл, что в 2,5 раза ниже нормы и в 2,2 раза ниже показателя до начала терапии.

Уровень ферритина в основной группе до и после лечения достоверно не различался, в группе сравнения на 13–14-й день терапии этот показатель повысился в 1,3 раза ($p<0,05$). Показатели трансферрина до и после лечения в основной группе не имели достоверных различий ($p>0,05$), в группе сравнения — увеличились в 1,2 раза.

Лактоферрин участвует в межклеточной кооперации фагоцитирующих клеток. При этом его уровень является точным индикатором кинетики нейтрофилов, маркером специфических гранул нейтрофилов. Секретция лактоферрина из специфических гранул сопровождается активацией рецепторного поля клеток за счет встраивания белков-рецепторов в наружную мембрану нейтрофилов. Нарушение бактерицидной функции нейтрофилов связывают со уменьшением активности лактоферрина, что подтверждается снижением уровня катионных белков и миелопероксидазы (рис. 2). Недостаток железа и железосвязывающих белков влияет на иммунный ответ и функции лимфоцитов. Снижение уровня лактоферрина в крови при вирусных заболеваниях является predisposing фактором к развитию бактериальных осложнений. В то же время можно отметить, что при затяж-

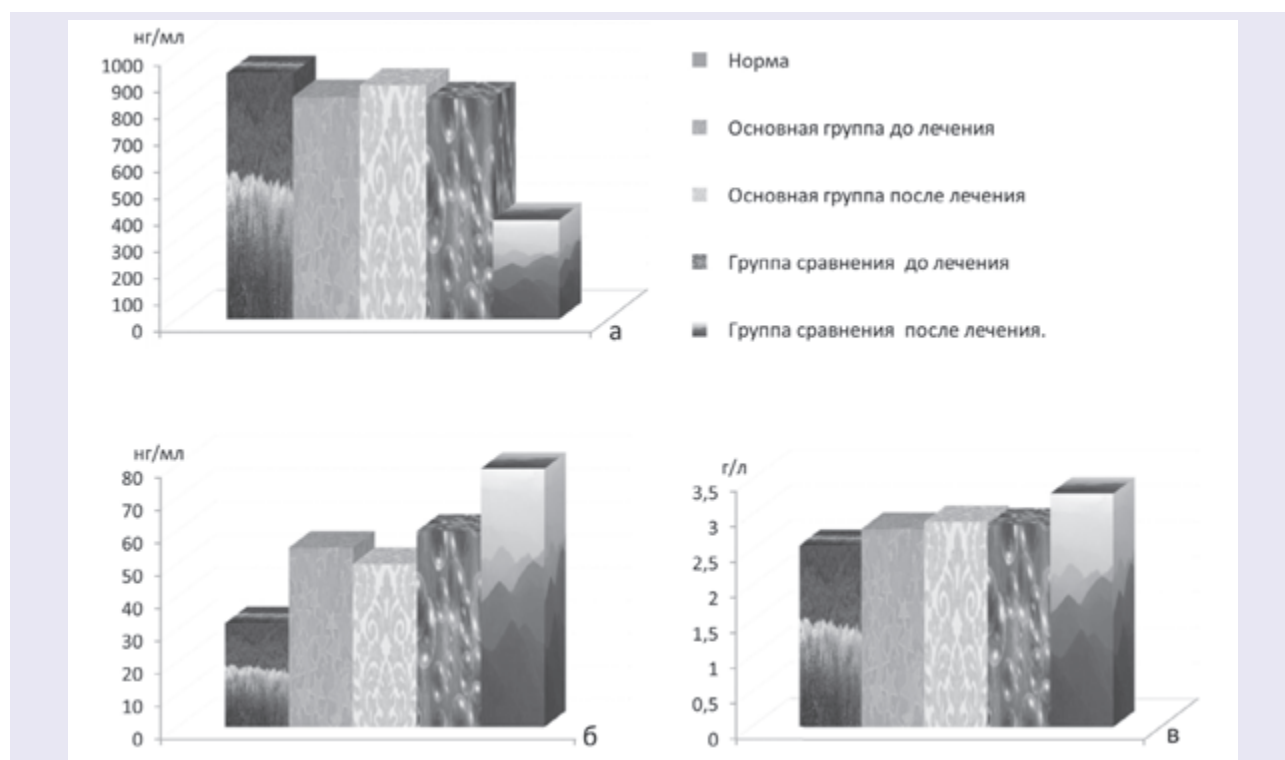


Рис. 1. Динамика уровня лактоферрина (а), ферритина (б) и трансферрина (в) в сыворотке крови при тяжелых формах энтеровирусных менингитов у детей в зависимости от проводимой терапии.

ных и хронических процессах повышение показателя лактоферрина свидетельствует об адекватной реакции данной системы защиты на воспаление и способствует более благоприятному течению заболевания.

Изменения уровня трансферрина и ферритина в нашем исследовании отражают развитие острой фазы воспаления и сопровождаются изменениями провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β и факторанекроза опухоли- α), под действием которых происходит усиленная транскрипция и синтез протеинов и освобождение нейтрофилами лактоферрина, который, в свою очередь, захватывает железо и ведет к гипосидеремии [7, 8]. В конечном счете снижение уровня сывороточного железа приводит к снижению уровня сывороточного трансферрина.

При исследовании уровня катионных белков у больных с тяжелыми формами вирусных менингитов после курса внутривенного иммуноглобулина отмечалось умеренное достоверное ($p < 0,05$) его повышение по сравнению с таковым до лечения,

что указывает на иммуномодулирующее действие препарата, его нормализующее влияние на уровень катионных белков (см. рис. 2). У больных группы сравнения показатель катионных белков на фоне терапии не менялся и оставался ниже нормы ($p < 0,5$), что может свидетельствовать об истощении кислородонезависимых бактерицидных механизмов нейтрофилов и супрессии данной системы. Аналогичные изменения отмечены при определении динамики уровня миелопероксидазы, отражающей кислородозависимую бактерицидную активность нейтрофилов.

Включение в комплексную терапию габриглобина способствовало достоверному по сравнению с базисной терапией повышению показателей микробицидной системы лейкоцитов, что подтверждается достоверной корреляцией уровня катионных белков и миелопероксидазы с выраженностью и продолжительностью токсикоза ($r = 0,59$; $p < 0,05$), общемозговой симптоматики ($r = 0,45$; $p < 0,001$), сроками санации ликвора ($r = 0,72$; $p < 0,002$).

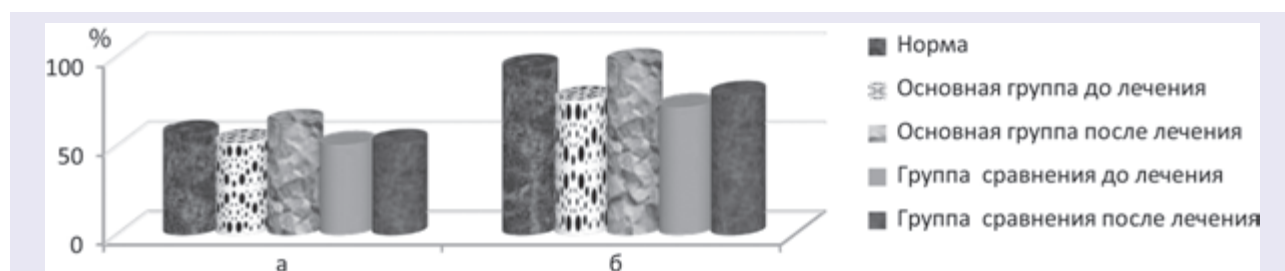


Рис. 2. Динамика уровня катионных белков (а) и миелопероксидазы лейкоцитов крови (б) при тяжелых формах энтеровирусных менингитов у детей в зависимости от проводимой терапии.

Заключение

Таким образом, использование габриглобина в комплексной терапии тяжелых форм энтеровирусных менингитов у детей снижало длительность интоксикации, общемозговой симптоматики, менингеального синдрома, сроки санации ликвора

в 1,5 раза и длительность стационарного лечения на $5,8 \pm 1,8$ дня по сравнению с базисным лечением, а также устраняло дисбаланс лактоферрина, трансферрина, ферритина сыворотки крови, катионных белков и миелопероксидазы лейкоцитов.

Побочных эффектов препарата в нашем исследовании не было выявлено.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. СПб.: Фолиант, 2001; 123. (Lobzin Yu.V., Pilipenko V.V., Gromyko Yu.N. Meningitis and encephalitis. Saint Petersburg: Foliant, 2001; 123.)
2. Альмишева А.Ш. Эпидемиологические и экологические аспекты серозных менингитов энтеровирусной природы. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М 2008; 19. (Almisheva A.S. Epidemiological and ecological aspects of serous meningitis enterovirus nature. Avtoref. diss. ... k.m.n. Moscow, 2008; 19.)
3. Михайлова Е.В., Штейнберг А.В., Еремеева И.Г. Алгоритм этиологической диагностики менингита у детей с учетом уровня белков острой фазы воспаления. Детские инфекции 2008; 7: 4: 61–64. (Mihaylova E.V., Steinberg A.V., Eremeeva I.G. Algorithm etiologic diagnosis of meningitis in children taking into account the level of acute phase proteins of inflammation. Detskie infektsii 2008; 7: 4: 61–64.)
4. Протасеня И.И. Энтеровирусная инфекция у детей. Автореф. дисс. ... док. мед. наук. М 2010; 42. (Protasenya I.I. Enterovirus infection in children. Avtoref. diss. ... d.m.n. Moscow, 2010; 42.)
5. Волкова Н.Н., Мусабаев Э.И., Шерматов В.А. Лихорадка Западного Нила в Узбекистане. Инфекционные болезни 2012; 10: 2: 26–29. (Volkova N.N., Musabaev E.I., Shermatov V.A. West Nile fever in Uzbekistan. Infektsionnye bolezni 2012; 10: 2: 26–29.)
6. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Клинико-лабораторные особенности энтеровирусных менингитов у детей в современных условиях. Эпидемиология и инфекционные болезни 2012; 3: 38–42. (Eshmolov S.N., Sitnikov I.G., Melnikov I.M. Clinical and laboratory features of enteroviral meningitis in children in modern conditions. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni 2012; 3: 38–42.)
7. Мишакина Н.О., Кашуба Э.А., Ханипова Л.В. и др. Иммунологические показатели у детей в острый период энтеровирусного менингита. Лечение и профилактика 2012; 3: 4: 14–18. (Mishakina N.O., Kashuba EA, Hanipova L.V. et al. Immunological parameters in children during the acute enteroviral meningitis. Lechenie i profilaktika 2012; 3: 4: 14–18.)
8. Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Байкова О.Ю. и др. Этиология серозных менингитов в г. Москве в 2008 – 2012 гг. Инфекционные болезни 2013; 11: 1: 167. (Ivanova O.E., Eremeeva T.P., Baykova O.Yu. et al. The etiology of serous meningitis in Moscow in 2008 – 2012 years. Infektsionnye bolezni 2013; 11: 1: 167.)
9. Зиновьева Л.Н., Иванов И.В. Клиническая характеристика серозных менингитов у детей. Инфекционные болезни 2014; 12: 1: 187. (Zinoveva L.N., Ivanov I.V. Clinical characteristics of serous meningitis in children. Infektsionnye bolezni 2014; 12: 1: 187.)
10. Cantile C., De Guardo G., Eleni C., Arispici M. Clinical and neuropathological features of West Nile virus equine encephalomyelitis in Italy. Equine Vet J 2000; 32: 1: 31–35.
11. Archimbaut C. Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children, and adults with aseptic meningitis. J Med Virol 2009; 81: 1: 42–48.
12. Бузунова С.А., Архипов Г. С., Исаков В.А. и др. Цитофлавин в комплексной терапии серозных и гнойных менингитов. Метод. пособие. В. Новгород, 2007; 29. (Buzunova S.A., Arkhipov G., Isakov V.A. et al. Tsitoflovin in the complex therapy of serous and purulent meningitis. Handbook. V. Novgorod, 2007; 29.)
13. Скрипченко Н.В. Внутривенные иммуноглобулины при нейроинфекциях у детей. Пособие для врачей. М 2009; 18. (Skrichenko, N.V. Intravenous immunoglobulins in children with neuroinfections. Manual for physicians. Moscow, 2009; 18.)
14. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Кражева С.С. Заразные болезни человека. М: Медицина, 2009; 262. (Yuschuk N.D., Vengerov Y.Y., Kryazheva S.S. Infectious human disease. Moscow: Meditsina, 2009; 262.)
15. Мартынова Г.П., Картель Т.С., Кутищева И.А. Менингиты энтеровирусной этиологии у детей. Инфекционные болезни 2013; 11: 1: 253. (Martynova G.P., Cartel T.S., Kutischeva I.A. Enteroviral meningitis etiology in children. Infektsionnye bolezni 2013; 11: 1: 253.)
16. Tsai T.F., Popovici F., Cemescu C. et al. Campbell, West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. Lancet 1998; 352: 9130: 767–771.
17. Анечкин В.А., Новикова Л.И., Лютов А.Г. Белки острой фазы и их клиническое значение. Медицина 1988; 8: 39–48. (Anechkina V.A., Novikov L.I., Liutov A.G. Acute phase proteins and their clinical significance. Meditsina 1988; 8: 39–48.)
18. Козловская Л.А. Белки острой фазы. Врач 2002; 19: 29–31. (Kozlovskaya L.A. Acute phase proteins. Vrach 2002; 19: 29–31.)
19. Губжикова Е.Б. Цитохимия катионного белка при острых пневмониях. Фундаментальные исследования 2004; 1: 49. (Gubzhokova E.B. Cytochemistry cationic protein in acute pneumonia. Fundamental'nye issledovaniya 2004; 1: 49.)
20. Баликин В.Ф., Сулейманова Ф.К. Интенсификация циклофероном антимикробной терапии при гнойных менингитах у детей. Вopr соврем педиатр 2006; 5: 1: 46. (Balikin V.F., Suleimanova F.K. Intensification cycloferon antimicrobial therapy in purulent meningitis in children. Vopr sovrem pediater 2006; 5: 1: 46.)
21. Бочкарева С.С., Лютов А.Г., Новиков Л.И. Оценка специфической активности отечественного иммуноглобулинового препарата для внутривенного введения Габриглобин – Jg G. Астраханский мед журнал 2011; 4: 36–38. (Bochkareva S.S., Liutov A.G., Novikov L.I. Evaluation of specific activity of domestic immunoglobulin preparation for intravenous administration Gabriglobin – Jg G. Astrakhanskij med zhurnal 2011; 4: 36–38.)
22. Пигаревский В. Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. М: Медицина 1978; 302. (Pigarevsky V.E. Granular leukocytes and their properties. Moscow: Meditsina, 1978; 302.)
23. Скрипченко Н.В. Неотложные состояния при нейроинфекциях у детей. СПб, 2013; 116. (Scripcenco N.V. Emergencies at neuroinfections children. SPb 2013; 116.)

Поступила 26.10.16