

Особенности спектра кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями

М.Г. Кантемирова, Я.В. Луценко, А.А. Абросимова, Л.Г. Кузьменко, А.Б. Полетаев, Е.А. Дегтярева

The spectrum of cardiospecific autoantibodies in children with arrhythmias

M.G. Kantemirova, Ya.V. Lutsenko, A.A. Abrosimova, L.G. Kuzmenko, A.B. Poletayev, E.A. Degtyareva

Российский университет дружбы народов; Детская инфекционная клиническая больница № 6, Москва

Изучено содержание некоторых кардиоспецифических аутоантител у 104 детей с аритмиями, выраженными изменениями реполяризации по данным ЭКГ и вегетативной дисфункцией. Увеличение продукции аутоантител к цитоплазматическому антигену кардиомиоцитов и к β_1 -адренорецепторам выявлено у ¼ пациентов с нарушениями сердечного ритма и половины детей с нарушением реполяризации. Повышение уровня аутоантител к цитоплазматическому антигену отражает функционально-регуляторную дисфункцию миокарда. Гиперпродукция аутоантител к β_1 -адренорецепторам не позволяет исключить наличие первичных или иммуноопосредованных воспалительных изменений в миокарде. Патологически низкое сывороточное содержание кардиоспецифических аутоантител может свидетельствовать о нарушении элиминации продуктов естественного катаболизма, что следует учитывать при выборе методов иммунокоррекции.

Ключевые слова: дети, аритмии, вегетативная дисфункция, кардиоспецифические аутоантитела, изменения реполяризации.

The content of some cardiospecific autoantibodies was studied in 104 children with arrhythmias, pronounced ECG repolarization changes, and autonomic dysfunction. The increased production of autoantibodies to cardiomyocyte cytoplasmic antigen and β_1 -adrenoblockers protein was found in a fourth of patients with cardiac rhythm disturbances and half of the children with impaired repolarization. The elevated level of autoantibodies to cytoplasmic antigen reflects myocardial functional and regulatory dysfunction. Hyperproduction of autoantibodies to β_1 -adrenoblockers cannot rule out the presence of primary or immune-mediated myocardial inflammatory changes. The abnormally low serum level of cardiospecific autoantibodies may suggest that the elimination of natural catabolism products is impaired, which should be kept in mind when choosing immunocorrection methods.

Key words: children, arrhythmias, autonomic dysfunction, cardiospecific autoantibodies, repolarization changes.

Варитмологии детского возраста органический процесс в сердце не рассматривается в качестве единственной и наиболее частой причины развития нарушений ритма сердца и проводимости. Известно, что к электрической нестабильности миокарда нередко приводят нейровегетативные, электролитные

и метаболические изменения, возникающие у детей с генетической предрасположенностью на фоне аномалий развития проводящей системы, синдрома дисплазии соединительной ткани [1, 2]. Однако у ряда больных без явных клинко-инструментальных признаков миокардита, с так называемыми идиопатическими аритмиями, нарушения ритма сердца и проводимости могут являться следствием вялотекущего иммуновоспалительного (аутоиммунного) процесса в миокарде [3].

В публикациях отечественных и зарубежных авторов убедительно показана зависимость формирования различных форм сердечно-сосудистых заболеваний от иммунных факторов [4–8]. Предложена гипотеза о роли гуморальных факторов иммунитета в развитии нарушений ритма сердца и проводимости [9]. Описано повышение содержания в крови иммуноглобулинов классов А и G наряду с иммунорегуляторным дисбалансом Т- и В-лимфоцитов у больных с нарушениями ритма сердца [10]. В последние годы сформировалось представление о возможной патогенетической роли иммунных факторов, в том числе и

© Коллектив авторов, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 2:68–72

Адрес для корреспонденции: Кантемирова Марина Григорьевна — к.м.н., доц. каф. детских болезней РУДН

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

e-mail: kantemirova60@mail.ru

Луценко Яна Викторовна — асп. каф. детских болезней РУДН

Абросимова Алина Анатольевна — научн. сотр., Медицинский исследовательский центр «Иммункулус»

105187 Москва, Окружной проезд, д. 30А

Кузьменко Лариса Григорьевна — д.м.н., проф., зав.каф. детских болезней РУДН

Полетаев Александр Борисович — д.м.н., проф., Медицинский исследовательский центр «Иммункулус».

Дегтярева Елена Александровна — д.м.н., проф. каф. детских болезней РУДН, гл. врач Детской клинической инфекционной больницы № 6

Москвы

125438 Москва, 3-й Лихачевский пер., д. 2Б

аутоантител к различным структурам миокарда, в развитии нарушений ритма сердца и проводимости. У детей с синдромом слабости синусового узла высокой степени градации выявлены клинически значимые титры антикардиальных антител к антигенам проводящей системы сердца [11]. Отмечено повышение уровня циркулирующих аутоантител, прежде всего к коллагену и эластину, при аритмиях у детей с синдромом соединительнотканной дисплазии [12]. Имеются данные о существовании иммунных маркеров электрической нестабильности миокарда. Показано, что одной из важных причин развития нарушений ритма сердца может быть повышенное образование аутоантител к фактору роста нервов [13]. Установлено [5, 6], что аутоантитела к $\beta 1$ -адренорецепторам могут являться предикторами развития желудочковой аритмии и внезапной смерти у больных с дилатационной кардиомиопатией. В то же время роль циркулирующих аутоантител в развитии кардиальной патологии признается не всеми исследователями [14]. Следует учитывать, что, с одной стороны, повышение их уровня в сыворотке крови далеко не всегда является причиной и признаком иммуновоспалительного процесса. С другой стороны, не исключено, что низкие уровни циркулирующих специфических аутоантител отражают их элиминацию из кровотока в результате фиксации антигенами миокарда.

Развитие любого заболевания на молекулярном уровне сопровождается нарушением синтеза и распада компонентов клеток органа, что приводит к изменению продукции органоспецифических аутоантител, которые синтезируются в организме человека на протяжении всей жизни, начиная с внутриутробного периода, в довольно узких количественных индивидуальных вариациях. Предполагается, что такие аутоантитела принимают участие в клиренсе организма от продуктов естественного катаболизма и участвуют в регуляции множества физиологических функций [15–17].

Гиперпродукция аутоантител той или иной органной специфичности может быть вторичной адаптивной (саногенной) реакцией иммунной системы, индуцируемой первичным поражением органа инфекционного, токсического или иного генеза. Такого рода вторичное увеличение синтеза аутоантител обеспечивает повышение эффективности клиренса пораженного органа от продуктов ускоренного апоптоза его элементов и стимулирует процессы регенерации [17].

При этом, как бы мы не определяли роль аутоантител в патогенезе различных заболеваний (свидетели, защитники, агрессоры), очевидно, что колебания уровня аутоантител являются маркером возникновения (или наличия) патологического процесса в органе. Об этом свидетельствуют имеющиеся в литературе данные о диагностическом, дифференциально-диагностическом, клинико-модифицирующем и прогностическом значении содержания органоспеци-

ческих аутоантител у пациентов (в том числе детей) с сахарным диабетом, пиелонефритом, заболеваниями нервной системы [18, 19].

Целью настоящей работы являлся анализ характера изменений содержания ряда кардиотропных аутоантител у детей с сердечно-сосудистой патологией, сопровождающейся и не сопровождающейся нарушением сердечного ритма.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 104 ребенка в возрасте от 2 до 16 лет. Основную группу составили 77 пациентов с различными видами нарушений ритма сердца и проводимости. Группу сравнения составили 27 детей без аритмий на ЭКГ покоя, из них 12 детей с выраженными $ST-T$ изменениями, но без клинико-инструментальных признаков текущего миокардита и 15 детей с вегетативной дисфункцией без нарушений ритма сердца и без $ST-T$ изменений на ЭКГ.

Нарушения ритма сердца и проводимости были представлены следующими нозологическими формами: тахикардиями ($n=13$, включая 5 детей с хронической непароксизмальной тахикардией и 8 детей с пароксизмальной тахикардией), экстрасистолией ($n=25$), синдромом слабости синусового узла I–II типов ($n=17$), полной блокадой правой ножки пучка Гиса ($n=5$), синдромом удлинённого $Q-T$ ($n=6$), атриовентрикулярной блокадой I–III степени ($n=7$), хронической синусовой тахикардией ($n=3$), мерцательной аритмией ($n=1$). В настоящей работе анализ зависимости содержания кардиоспецифических аутоантител от характера аритмии не проводился. Условием включения в исследование детей с сердечно-сосудистыми изменениями было отсутствие у них острых инфекционных и обострения хронических заболеваний.

Проводилось стандартное комплексное клинико-функциональное обследование с анализом данных анамнеза, состояния сердечно-сосудистой системы, электрокардиографических исследований, включая холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию с оценкой морфометрических показателей и малых сердечных аномалий.

Обследование не выявило признаков грубой органической патологии, декомпенсация кровообращения имела место у 3 пациентов с хронической непароксизмальной тахикардией. При физикальном обследовании состояния сердечно-сосудистой системы значимых изменений не обнаружено. Не было также отмечено зависимости между наличием аритмий и частотой кардиальных жалоб.

Существенных различий в акушерско-гинекологическом анамнезе матерей детей с аритмиями и без таковых не обнаружено. Не выявлено зависимости

между частыми повторными острыми респираторными заболеваниями или ангинами и наличием нарушений ритма сердца и проводимости. Признаки умеренной дисфункции левого желудочка за счет увеличения его конечного диастолического диаметра на 5—10% и снижения фракции изгнания (50—55%) с одинаковой частотой отмечались у детей с аритмиями и $ST-T$ нарушениями (23,4 и 25% соответственно). При этом только среди детей с нарушениями ритма сердца и проводимости были пациенты (3 ребенка) со значительным снижением сократительной функции левого желудочка (фракция изгнания <50%). Количество микроаномалий сердца было практически одинаково у всех детей независимо от наличия аритмии и $ST-T$ нарушений.

В то же время у детей с нарушениями ритма сердца и проводимости в анамнезе имело место более выраженное, чем в группах сравнения, перинатальное поражение ЦНС гипоксически-травматического происхождения, что соответствует одной из основных гипотез патогенеза аритмий как нарушения вегетативной регуляции центрального генеза. Также у детей с аритмиями отмечался более широкий спектр и высокие показатели частоты перенесенных детских вирусных инфекций, в том числе имеющих тенденцию к персистенции (ветряная оспа, краснуха, инфекционный мононуклеоз). Для 1/3 пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости было характерным бессимптомное течение аритмий. Вегетативные жалобы и синкопальные состояния отмечались в 1,5—2 раза чаще у детей без нарушений сердечного ритма.

У пациентов с $ST-T$ изменениями нарушение реполяризации было представлено изменением амплитуды, сглаженностью или инверсией зубца T в трех и более отведениях. У половины детей отмечалась элевация сегмента $ST-T$ в грудных отведениях. У всех пациентов в ортоположении имела место выраженная отрицательная динамика нарушений процесса реполяризации. Именно в этой группе детей показатели заболеваемости острыми респираторными инфекциями и ангинами были наиболее высокими.

У детей с вегетативной дисфункцией значимых изменений сердечного ритма и проводимости, а также конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ обнаружено не было. Все морфометрические эхокардиографические показатели были в пределах нормы.

У всех детей проводились иммунохимические исследования. В сыворотке крови пациентов определяли содержание аутоантител класса IgG, направленных к растворимому анионному цитоплазматическому антигену кардиомиоцитов COS-05, мембранному/цитоскелетному антигену кардиомиоцитов COM-02, кардиальным β_1 -адренорецепторам и антигену NO-синтетазы, участвующему в регуляции сосудистого тонуса. Определение проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием

стандартизованных тест-систем группы ЭЛИ-ТЕСТ (производитель МИЦ «Иммункулус», Россия).

При анализе полученных результатов исходили из того, что норма реакции сывороток детей раннего дошкольного возраста с любым из антигенов соответствует диапазону значений от –40 до –10 усл.ед., младшего школьного от –40 до 0 усл.ед., а у детей старшего школьного от –30 до +10 усл.ед. [17]. Индивидуальные результаты, выходящие за нижнюю или верхнюю границу нормы реакции, рассматривали как указание на аномальное снижение или повышение сывороточного содержания соответствующих аутоантител.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При иммунологическом обследовании детей с нарушениями ритма сердца и проводимости гиперпродукция аутоантител была выявлена у 19 (24,7%) пациентов, угнетение выработки — у 50 (64,9%). Разнонаправленные сдвиги продукции аутоантител определялись у 4 (5,2%) пациентов. Нормальные показатели всех аутоантител также зарегистрированы у 4 пациентов.

Повышение продукции наиболее часто касалось аутоантител к растворимым цитоплазматическим белкам миокарда COS-05 (20,7% случаев) и β_1 -адренорецепторам (15,6%) — в среднем ($M \pm m$) $17,8 \pm 6,7$ и $7,8 \pm 6,0$ усл.ед. соответственно. Реже отмечалось повышение уровня аутоантител к мембранным белкам миокарда COM-02 (6,5% случаев) и NO-синтетазы (3,9%), что определило нормальные средние значения этих показателей. У 11 (14,3 %) пациентов было выявлено сочетанное повышение содержания двух и более типов аутоантител. Наиболее часто отмечалось сочетанное повышение уровня аутоантител к растворимым цитоплазматическим белкам миокарда и β_1 -адренорецепторам.

Угнетение продукции чаще касалось аутоантител к мембранным белкам миокарда COM-02 (63,6% случаев); средний уровень составлял $53,1 \pm 2,6$ усл.ед. Угнетение образования других аутоантител отмечалось реже: у 32,5% детей был снижен уровень аутоантител к антигенам COS-05 и β_1 -адренорецепторам, у 37,7% — уровень аутоантител к NO-синтетазе. У 36 (46,8%) пациентов оказалось сниженным содержание двух и более типов аутоантител, а у 15 (19,5%) из них — всех четырех типов антикардиальных аутоантител.

При анализе всех полученных измерений уровня аутоантител в группе детей с нарушениями ритма сердца и проводимости ($n=308$) повышение значений было выявлено в 11,7% случаев (средний уровень показателей $29,0 \pm 4,2$ усл.ед.), понижение значений — в 43,2% измерений (средний уровень показателей $-58,6 \pm 2,2$).

В группе детей с $ST-T$ изменениями ($n=12$) усиление и угнетение продукции аутоантител выявлялись с равной частотой. При этом наиболее часто (у 5 из

12 детей) отмечалось повышение уровня аутоантител к растворимым цитоплазматическим белкам миокарда COS-05, средний показатель составил $41,0 \pm 20,5$ усл.ед. Реже выявлялось повышение уровня аутоантител к β_1 -адренорецепторам (у 3 из 12 пациентов). Средние показатели аутоантител к NO-синтазе оставались в пределах нормы. У одного ребёнка было обнаружено сочетанное повышение уровня аутоантител к COS-05 (92 усл.ед.) и β_1 -адренорецепторам (24 усл.ед.).

Угнетение выработки аутоантител чаще (у 4 из 12 детей) было зафиксировано к COS-05 ($-43,5 \pm 16,7$ усл.ед.) и к β_1 -адренорецепторам ($-37,3 \pm 13,8$ усл.ед.). У 2 пациентов было отмечено сочетанное снижение выработки аутоантител, у одного из них было снижено содержание всех четырех типов аутоантител.

При анализе всех полученных измерений показателей аутоантител в группе детей с $ST-T$ нарушениями ($n=48$) повышение значений было выявлено в 15,6% измерений (средний уровень показателей $44,6 \pm 8,2$), понижение значений — в 33,4% измерений (средний уровень показателей $-45,5 \pm 4,9$).

В группе детей с вегетативной дисфункцией ($n=15$) повышения продукции изучавшихся аутоантител не отмечалось, а угнетение выработки наблюдалось в 86,7% случаев, причем оно касалось всех аутоантител примерно в равной степени. Двое детей имели нормальные показатели сывороточного содержания всех четырех типов аутоантител.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ обобщенных иммунохимических данных показал, что нормальное сывороточное содержание всех изучавшихся кардиоспецифических аутоантител имело место лишь у 6 (5,6%) обследованных детей. У $\frac{2}{3}$ детей с нарушениями ритма сердца и проводимости, у $\frac{1}{2}$ пациентов с $ST-T$ нарушениями и более чем у $\frac{1}{4}$ детей с вегетативной дисфункцией отмечалось аномальное снижение содержания всех или большинства аутоантител. Причем какой-либо специфичности снижения продукции аутоантител обнаружено не было.

Усиление продукции некоторых кардиоспецифических аутоантител было выявлено у $\frac{1}{4}$ больных с нарушениями ритма сердца и проводимости и у $\frac{1}{2}$ пациентов с $ST-T$ нарушениями. При этом преобладало увеличение содержания аутоантител к цитоплазматическим белкам миокарда COS-05 и β_1 -адренорецепторам. В группе детей с вегетативной дисфункцией случаев повышения образования каких-либо кардиоспецифических аутоантител обнаружено не было.

Полученные результаты свидетельствуют, во-первых, о неоднородности иммунных нарушений у пациентов с аритмиями и косвенно подтверждают гетерогенность данной группы больных. Только у $\frac{1}{4}$ детей

с аритмиями выявлена гиперпродукция аутоантител к миокардиальным антигенам, чаще всего к цитоплазматическим (COS-05) и β_1 -адренорецепторам. При этом известно, что аутоантитела к цитоплазматическим антигенам способны вызывать функционально-метаболические нарушения миокарда в отличие от аутоантител к мембранному/цитоскелетному антигену (СОМ-05). Аутоантитела к СОМ-05 потенциально способны вызывать комплементзависимые деструктивные изменения в миокарде или запускать процессы антителозависимой клеточной цитотоксичности [17]. Таким образом, спектр гиперпродукции кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями может указывать на развитие у них преимущественно функционально-регуляторной дисфункции миокарда.

Повышение содержания аутоантител к β_1 -адренорецепторам может иметь альтернативное объяснение. С одной стороны, это может приводить к постепенному изменению плотности указанных рецепторов в миокарде и ремоделированию миокарда с дисфункцией левого желудочка. С другой стороны, повышенная продукция таких аутоантител может быть вторичной реакцией и отражать первичное патологическое повышение мембранной экспрессии/деструкции соответствующих рецепторов, связанной с метаболическими нарушениями или с влияниями инфекционных агентов.

Во-вторых, отмечаемое у небольшой части детей с нарушениями ритма сердца и проводимости и выраженными изменениями процесса реполяризации повышение продукции одних и тех же кардиоспецифических аутоантител, прежде всего к β_1 -адренорецепторам миокарда, позволяет предполагать, что у таких больных, несмотря на отсутствие явных клиничко-инструментальных данных, имеют место первичные или вторичные иммуноопосредованные воспалительные изменения в миокарде.

В-третьих, обнаруживаемое у $\frac{2}{3}$ обследованных детей аномально низкое сывороточное содержание кардиоспецифических аутоантител свидетельствует о том, что для пациентов с аритмиями, неспецифическими $ST-T$ изменениями, вегетативной дисфункцией наиболее типичны не столько иммуновоспалительные деструктивные нарушения, сколько дефекты элиминации продуктов естественного катаболизма [17]. Понятно, что избыточное накопление таких токсичных и/или реактивно-способных продуктов может вести к расстройству функциональной активности клеток миокарда.

Сделанные нами выводы могут рассматриваться как предварительные, требующие дальнейшего клиничко-экспериментального обоснования и изучения. Полученные данные пока не позволяют однозначно ответить на главный вопрос — являются ли отмеченные иммунные изменения первичными (влекущими за собой характерные расстройства функции миокарда)

или же вторичными по отношению к первичным нарушениям в миокарде, обусловленным иными причинами. Ответ на данный вопрос определит характер рекомендуемого лечения. Однако в любом случае результаты проведенного исследования позволяют ставить вопрос о целесообразности применения иммунокорректирующей (в первую очередь иммуности-

мулирующей) терапии у детей с нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно у пациентов с выявленным снижением сыровоточного содержания кардиотропных аутоантител. По-видимому, весьма позитивной может оказаться терапия с применением парентеральных нормальных иммуноглобулинов от здоровых доноров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Школьников М.А., Березницкая В.В., Чернышова Т.В., Капуцк О.В. Прогностическое значение бессимптомной синусовой брадикардии у детей без органического поражения сердца // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2003. № 1. С. 1—12.
2. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Белан Ю.Б. Нарушение ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. Омск: Курьер, 2001. 160 с.
3. Бекбосынов М.С. Показатели иммуновоспалительных процессов и состояние симпатической иннервации у пациентов с предсердными и желудочковыми нарушениями ритма: Автореф. ... д-ра мед. наук. 2007. 28 с.
4. HooKim K., deRoux S., Igboke A. et al. IgG anti-cardiomyocyte antibodies in giant cell myocarditis // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2008. Vol. 38. № 1. P. 83—87.
5. Iwata M., Yoshikawa T., Baba A. et al. Autoantibodies against the second loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 37. № 2. P. 418—424.
6. Baba F., Yoshikawa T., Mitamura H. et al. Autoantibodies against sarcolemmal Na-K-ATPase in patients with dilated cardiomyopathy: autoimmune basis for ventricular arrhythmias in patients with congestive heart failure // *J. Cardiol.* 2002. Vol. 39. № 1. P. 50—51.
7. Caforio A.L., Tona F., Bottaro S. et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy // *Autoimmunity*. 2008. Vol. 41. № 1. P. 35—45.
8. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vernarione trial (VEST) // *Circulation*. 2001. Vol. 103. № 16. P. 2055—2059.
9. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Мазинг М.Ю. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца // *Рос. мед. журн.* 2000. № 2. С. 54—56.
10. Аникин В.В., Калинин М.Н., Ворона Ю.Л. Показатели иммунной системы у больных с нарушением сердечного ритма // *Рос. кардиол. журн.* 2001. № 6. С. 13—16.
11. Школьников М.А., Полякова Е.Б. Значение аутоиммунных механизмов в патофизиологии синдрома слабости синусового узла // *Рос. вестн. перинатол. и педиат.* 2006. № 5. С. 46—48.
12. Кантемирова М.Г., Тюрин Н.А., Ибрагимова Г.Ф. и др. Дисплазия соединительной ткани и уровень противоопределенных антител у детей с нарушениями ритма сердца // *Педиатрия*. 1998. № 6. С. 26—30.
13. Ключник Т.П., Ларионова А.Л., Школьников М.А. и др. Герпетическая инфекция во время беременности как фактор риска развития электрической нестабильности миокарда у новорожденных // *Педиатрия*. 2002. № 1. С. 9—12.
14. De Leeuw N., Melchers W.J., Ruiter D.J. et al. Autoimmune markers are undetectable in end stage idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Clin. Pathol.* 1999. Vol. 52. № 10. P. 739—743.
15. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология. Ст.-Петербург: ЭЛБИ-Ст.-Петербург, 2001. С. 443—445.
16. Notkins A.L. New predictors of disease // *J. Scientific American*. 2007. Vol. 296. P. 54—62.
17. Полетаев А.Б. Иммунофизиология, иммунопатология (избранные главы). М.: Мед.инф.агентство, 2008. 207 с.
18. Смирнов В.В., Петрайкина Е.Е., Макушева В.Г., Полетаев А.Б. Содержание естественных аутоантител различной специфичности у детей, больных сахарным диабетом // *Педиатрия*. 2006. № 4. С. 15—18.
19. Мальцев С.В., Полетаев А.Б., Мансурова Г.Ш. Диагностическое и прогностическое значение определения естественных аутоантител к почечным антигенам в развитии пиелонефрита у детей // *Педиатрия*. 2007. № 6. С. 60—64.

Поступила 04.12.09