

Диагностическое и прогностическое значение определения растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у пациентов с сепсисом

Оксана Владимировна Москалец*

Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия

Реферат

Обзор посвящён оценке возможности использования молекул клеточной адгезии, в частности молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1 — от англ. intercellular adhesion molecule type 1) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1 — от англ. vascular cell adhesion molecule type 1), в качестве дополнительных лабораторных маркеров для оценки тяжести состояния и предикторов исходов у больных сепсисом. Известно, что одним из очень важных звеньев патогенеза этого состояния становится активация эндотелия, сменяющаяся его дисфункцией. От уровня экспрессии этих молекул на мембране эндотелиальных клеток зависит миграция лейкоцитов из сосудистого русла в окружающие ткани. Кроме того, ряд молекул клеточной адгезии экспрессируется на иммунокомпетентных клетках, что влияет на ход развития иммунного ответа (как врождённого, так и приобретённого). Приведены основные характеристики ICAM-1 и VCAM-1, в том числе возможность образования растворимых форм (sICAM-1, sVCAM-1) вследствие шеддинга с клеточной мембраны под воздействием протеолитических ферментов. Результаты анализа данных литературы показывают, что при сепсисе содержание в сыворотке крови sICAM-1 и sVCAM-1 достоверно выше, чем у здоровых людей. В большинстве случаев их уровень выше, чем у больных с другими критическими состояниями (такими, как тяжёлые инфекционно-воспалительные процессы, инфаркт миокарда, инсульт, ожоги и др.), что, по мнению ряда авторов, позволяет использовать их для дифференциальной диагностики сепсиса и других критических состояний. В отношении корреляции со степенью тяжести заболевания (сепсис, тяжёлый сепсис, септический шок), наличием полиорганной недостаточности или её прогнозированием, летальными исходами единого мнения нет. Противоречивость результатов, скорее всего, можно объяснить различием в дизайне исследований. Тем не менее, представляется перспективным продолжить работу в этом направлении.

Ключевые слова: активация эндотелия, молекулы адгезии, sICAM-1, sVCAM-1, сепсис, биомаркеры, предикторы.

Для цитирования: Москалец О.В. Диагностическое и прогностическое значение определения растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у пациентов с сепсисом. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (4): 645–650. DOI: 10.17816/KMJ2018-645.

Diagnostic and prognostic value of assessment of soluble adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in septic patients

O.V. Moskalets

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia

Abstract

The review is devoted to the assessment of use of cell adhesion molecules including intercellular adhesion molecule type 1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule type 1 (VCAM-1) as additional laboratory markers for severity assessment and as predictors of outcome in septic patients. One of the very important pathogenetic components of this state is known to be endothelium activation replaced by its dysfunction. The level of expression of these molecules on endothelial cell membrane affects leukocyte migration from the vessels to surrounding tissues. Besides, a number of cell adhesion molecules are expressed on immunocompetent cells that influences the

development of immune response (both innate and acquired). The main characteristics of ICAM-1 and VCAM-1 are presented, including the possibility of soluble forms formation (sICAM-1, sVCAM-1) due to shedding of cell membrane induced by proteolytic enzymes. The results of literature analysis demonstrate that in sepsis the serum content of sICAM-1 and sVCAM-1 is significantly higher than in healthy subjects. In most cases their level is higher than in patients with other critical states (such as severe infectious inflammatory processes, myocardial infarction, stroke, burns, etc.) that according to some authors allows their using for differential diagnosis of sepsis and other critical states. There is no consensus on correlation with disease severity (sepsis, severe sepsis, septic shock), presence of multiple organ failure and its prediction, and lethal outcomes. Results inconsistency most probably can be explained by differences in study design. Nevertheless, continuing studies in this direction is considered perspective.

Keywords: endothelial activation, adhesion molecules, sICAM-1, sVCAM-1, sepsis, biomarkers, predictors.

For citation: Moskalets O.V. Diagnostic and prognostic value of assessment of soluble adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in septic patients. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (4): 645–650. DOI: 10.17816/KMJ2018-645.

Несмотря на все достижения современной медицины, сепсис остаётся одной из крайне актуальных проблем. Его частота неуклонно возрастает, он становится одной из главных причин смертности в отделениях реанимации и интенсивной терапии, показатели летальности достигают 35–60%. [1].

В настоящее время представления о патогенезе сепсиса существенно расширились. Установлено, что наряду с бактериемией, эндотоксикозом, иммунной недостаточностью важную роль играет дисфункция эндотелия [2]. При чрезмерной неконтролируемой активации эндотелия возникают микротромбозы, тканевая и клеточная гипоксия, избыточная сосудистая проницаемость и гиперпродукция свободных радикалов, что способствует прогрессированию воспаления и в итоге приводит к повреждению тканей [3].

Дисфункция эндотелия — ключевое звено в развитии и других болезней: геморрагических лихорадок, ишемической болезни сердца, системных аутоиммунных заболеваний, гемолитико-уремического синдрома [4–7]. Субклиническая дисфункция является неблагоприятным прогностическим фактором даже при первоначально нетяжёлой форме заболевания [7].

Одним из биомаркёров активации эндотелия служат молекулы клеточной адгезии. Наиболее изучены Р- и Е-селектины, участвующие в первой стадии миграции лейкоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления — «роллинге» вдоль сосудистого эндотелия; молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1 — от англ. vascular cell adhesion molecule type 1) и молекула межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1 — от англ. intercellular adhesion molecule type 1), обеспечивающие прочное прилипание лейкоцитов к эндотелию; тромбоцитарно-эндотелиальная молекула

клеточной адгезии 1-го типа (PECAM-1 — от англ. platelet-endothelial cell adhesion molecule), под влиянием которой осуществляется миграция лейкоцитов из сосудов через межклеточные переходы эндотелиальных клеток в окружающие ткани, а также интегрины, обеспечивающие передачу внутриклеточных и межклеточных сигналов.

В статье приведены данные литературы о диагностической и прогностической значимости определения VCAM-1 и ICAM-1 и их растворимых форм (sVCAM-1 и sICAM-1) при сепсисе.

ICAM-1 (CD54) и VCAM-1 (CD106) относятся к суперсемейству иммуноглобулинов. В физиологических условиях эндотелиальные клетки их практически не экспрессируют: ICAM-1 плохо выявляется на «покоящемся» эндотелии, а VCAM-1 отсутствует. Индукторами экспрессии этих молекул служат свободные радикалы, компоненты комплемента, оксид азота, липополисахариды, провоспалительные цитокины (интерлейкины-1, -6 и 8, фактор некроза опухоли α , интерферон γ и др.), лейкотриены, гистамин, тромбин и многие другие медиаторы [6, 7].

Кроме эндотелиальных клеток, ICAM-1 экспрессируют лимфоциты, моноциты, клетки бронхоальвеолярного эпителия, а VCAM-1 — тканевые макрофаги, дендритные клетки, стромальные клетки костного мозга. Лигандами для этих молекул на мембранах лейкоцитов служат интегрины: для ICAM-1 — LFA-1 (CD11a/CD18) и MAC-1 (CD11b/CD18), а для VCAM-1 — VLA-4 [8].

В сыворотке крови можно обнаружить растворимые формы данных молекул (sICAM-1 и sVCAM-1), которые образуются вследствие шеддинга, опосредованного протеолитическими ферментами: нейтрофильной эластазой, ADAM-17, матриксной металлопротеиназой 9 для

ICAM-1 и нейтрофильной эластазой, ADAM-17, катепсином G для VCAM-1 [9]. Считают, что sICAM-1 способствует «отслолке» лейкоцитов от сосудистой стенки (деадгезии), а sVCAM-1 ингибирует прилипание лейкоцитов, конкурентно связываясь с VLA-4 на их мембране, а также снижая плотность рецепторов на эндотелии, то есть за счёт шеддинга происходит ограничение воспалительной реакции [9, 10]

Показано, что при 8-часовой инкубации клеток культуры HUVEC с различными концентрациями фактора некроза опухоли α отмечается положительная корреляция как между уровнем экспрессии ICAM-1 и концентрацией sICAM-1, так и уровнем экспрессии VCAM-1 и концентрацией sVCAM-1. Аналогичные результаты были получены, когда проводили инкубации с одной и той же концентрацией фактора некроза опухоли α , но изменяли их продолжительность. Полученные данные позволяют сделать вывод, что растворимые фракции молекул клеточной адгезии можно рассматривать в качестве потенциальных биомаркёров эндотелиальной активации [10].

Оценке содержания ICAM-1 и VCAM-1 при сепсисе посвящено большое количество исследований. Основное внимание уделено возможности использования полученных данных для дифференциальной диагностики сепсиса и других критических состояний, сопровождающихся развитием системного воспалительного ответа, а также для прогнозирования осложнений и исходов заболевания.

Сообщают, что у детей с сепсисом, в том числе новорождённых, уровень sICAM-1 и sVCAM-1 уже с первого дня достоверно выше, чем у здоровых сверстников или детей с острыми воспалительными процессами без сепсиса [11–13]. В 2 исследованиях показано, что оба этих маркёра позволяют прогнозировать развитие полиорганной недостаточности и летального исхода [11, 13]. При этом подчёркнуто, что такое стойкое и выраженное повышение содержания ICAM-1 и VCAM-1 в плазме крови при сепсисе с полиорганной недостаточностью, с одной стороны, может быть обусловлено провоспалительным фенотипом эндотелия, а с другой стороны — их источником могут быть активированные лейкоциты и другие типы клеток [11]. В то же время сообщают, что хотя уровень этих биомаркёров у детей первого года жизни с сепсисом выше, чем у здоровых сверстников, он не коррелирует с тяжестью сепсиса. Однако при логистическом регрессионном анализе выявлена положительная

связь между летальностью, уровнем sICAM более 250 нг/мл и тяжестью сепсиса в первые 3 дня с момента постановки диагноза [14].

Результаты оценки этих показателей как биомаркёров сепсиса у взрослых достаточно противоречивы. Исследования существенно различаются по дизайну: количество больных, сроки заболевания, методы верификации диагноза и оценки тяжести состояния пациента, время и кратность проведения лабораторных исследований, группы сравнения.

К. Xing и соавт. (2012) проанализировали 20 исследований по этой теме [15]. Во всех работах, где сравнивали содержание sICAM-1 у здоровых людей и больных сепсисом, отмечено, что у последних этот показатель был достоверно выше. Аналогичные результаты, за исключением 1 исследования, были получены в отношении sVCAM-1. В одной из работ сообщают, что при грибковом сепсисе уровень sVCAM-1 выше, а E-селектина ниже, чем при бактериальном, поэтому авторы предлагают использовать комбинацию этих показателей для дифференциальной диагностики [16].

Проводили сравнение этих маркёров у больных сепсисом и других пациентов отделений интенсивной терапии (больных с несептической инфекционно-воспалительной патологией, травмой и др.). В большинстве случаев также отмечены достоверные различия между этими группами, что подтверждается и результатами более позднего исследования R. de Pablo и соавт. (2013) [17], в котором участвовали 92 пациента с системной воспалительной реакцией инфекционной и неинфекционной этиологии.

Ещё в 1 исследовании показано, что концентрации sICAM-1 и sVCAM-1 были достоверно выше у больных сепсисом, чем у пациентов с критическими состояниями другой этиологии и практически здоровых людей, но при этом у больных сепсисом экспрессия лигандов для этих биомаркёров на лимфоцитах и моноцитах (LFA-1 для ICAM-1 и VLA-4 для VCAM-1) была различной: сниженной или неизменённой [18].

Однако в литературе можно найти сведения о том, что ни тот, ни другой показатель у больных в критическом состоянии не позволяет провести дифференциальную диагностику между сепсисом и «несепсисом» [16].

Интересно отметить, что при сепсисе очень высокое содержание исследуемых биомаркёров в сыворотке крови отмечают уже с 1-го дня, а при ожоговой травме их максимальный уровень регистрируют лишь на 6-й день [19], следовательно для дифференциальной

диагностики их можно использовать лишь в первые дни заболевания.

К. Xing и соавт. (2012) отмечают, что данные о взаимосвязи между изучаемыми показателями и степенью тяжести сепсиса или полиорганной недостаточности различны. В 4 исследованиях выявлена положительная корреляция (от средней до слабой) между уровнем sICAM и степенью тяжести по шкалам APACHE II, SOFA, шкале полиорганной недостаточности (Multiple Organ Failure Score), а в 3 исследованиях её не отмечено. В отношении sVCAM-1 такая корреляция была установлена в 2 исследованиях, а в 1 она также отсутствовала.

По данным недавно опубликованного проспективного когортного исследования у пациентов с тяжёлым сепсисом при наличии полиорганной недостаточности уровень этих маркёров выше, чем при её отсутствии (недостаточность только одного органа; $p=0,01$). При этом результаты анализа площади под ROC-кривой (AUC) в отношении прогнозирования развития полиорганной недостаточности в перспективе составляют для sICAM-1 и sVCAM-1 соответственно 0,71 и 0,73 [20]. Ещё в одной из работ показано, что при сепсисе у sICAM-1 и sVCAM-1 диагностические чувствительность и специфичность достигают 99%, но несмотря на очевидную пользу для постановки диагноза, на них нельзя ориентироваться при оценке тяжести заболевания [14].

Такие же неоднозначные результаты были получены относительно прогнозирования летальных исходов. В 5 из 11 проанализированных К. Xing и соавт. (2012) исследований установлена положительная корреляция между повышенным исходным уровнем sICAM-1 и смертностью, в 6 исследованиях она отсутствовала. В отношении исходного уровня sVCAM-1 положительная корреляция выявлена в 2 из 6 исследований, в остальных 4 она отсутствовала, но при этом в одном из них показано, что на 2-е и 5-е сутки уровень этого маркёра был достоверно выше у тех, кто впоследствии умер.

В уже упомянутом исследовании R. de Pablo и соавт. (2013) при многомерном анализе установлена взаимосвязь 28-дневной летальности с уровнем E-селектина и sVCAM-1, но не sICAM-1. Ещё в 2 работах также подтверждена диагностическая эффективность определения sVCAM-1 для прогнозирования летального исхода у больных тяжёлым сепсисом [20, 21]. В частности, при концентрации sVCAM-1 1870 нг/мл диагностическая чувствительность составила 77%, а диагностическая

специфичность — 71%. Согласно полученным результатам, этот показатель оказался более надёжным, чем уровень лактата. Правда, оценку sICAM в данном исследовании не проводили [21]. В то же время в другом исследовании, включавшем 943 пациента с системным воспалительным ответом, поступивших в отделение интенсивной терапии, взаимосвязи концентрации sVCAM-1 с исходами заболевания не выявлено [22].

В крупном многоцентровом исследовании, включавшем 166 пациентов с сепсисом, тяжёлым сепсисом и септическим шоком, помимо достоверной взаимосвязи вышеуказанных биомаркёров со степенью тяжести сепсиса и полиорганной недостаточностью (APACHE II), установлена корреляция с уровнем интерлейкина-6 в сыворотке крови. В то же время отсутствовала корреляция с уровнем лактата. ROC-анализ показал, что и sICAM, и sVCAM можно рассматривать в качестве предикторов летального исхода: AUC 0,71 (95% доверительный интервал 0,60–0,85) и 0,78 (95% доверительный интервал 0,68–0,89) соответственно [23].

Сосудистая проницаемость играет существенную роль в поддержании гомеостаза, в частности от состояния эндотелия напрямую зависят процессы миграции лейкоцитов из общего кровотока к соответствующим тканям. В свою очередь миграция лейкоцитов — обязательный компонент в развитии воспаления и иммунного ответа. Активация эндотелиальных клеток сопровождается усилением экспрессии на них адгезионных молекул, которые принимают участие в разных этапах этой миграции. В частности, ICAM-1 и VCAM-1 обеспечивают прочное прилипание лейкоцитов к сосудистой стенке. В результате протеолитического сброса с клеточной мембраны растворимые формы этих молекул появляются в кровотоке.

Поскольку активация эндотелия обычно предшествует его дисфункции, биомаркёры его активации в сыворотке или плазме крови нередко можно обнаружить раньше, чем классические лабораторные маркёры инфекционного заболевания, тем более что общепринятые методы диагностики небезупречны [24, 25]. Нередко они могут служить индикаторами тяжести течения заболевания и риска осложнений.

Несмотря на неоднозначные результаты, полученные при изучении диагностической и прогностической значимости sICAM-1 и sVCAM-1 при сепсисе, что, вероятно, связано с различиями в дизайне исследований,

можно сделать заключение, что, во-первых, их уровень однозначно выше, чем у практически здоровых людей, а во-вторых, высокий уровень этих биомаркёров в большинстве случаев ассоциируется с более тяжёлым течением заболевания, высоким риском полиорганной недостаточности и летального исхода. По мнению ряда авторов, при критических состояниях они позволяют различить сепсис и «несепсис».

Таким образом, молекулы клеточной адгезии, в частности sICAM-1 и sVCAM-1, перспективны для дальнейшего изучения как в отношении прогнозирования течения и исходов сепсиса, так и для разработки новой терапевтической стратегии. Особенно актуальным это может оказаться для пациентов в критическом состоянии, когда подозрение на инфекционный процесс есть, но конкретный патоген ещё не идентифицирован.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. СПб.: Диалект. 2006; 304 с. [Kozlov V.K. Sepsis: etiologiya, immunopatogenez, kontseptsiya sovremennoy immunoterapii. (Sepsis: etiology, immunopathogenesis, concept of modern immune therapy.) Saint Petersburg: Dialekt. 2006; 304 p. (In Russ.)]
2. Pool R., Gomez H., Kellum J.A. Mechanisms of organ dysfunction in sepsis. *Crit. Care Clin.* 2017; 34 (1): 63–80. DOI: 10.1016/j.ccc.2017.08.003.
3. Молчанова Л.В. Системный воспалительный ответ и молекулы адгезии. *Общ. реаниматол.* 2005; 1 (1): 54–59. [Molchanova L.V. Systemic inflammatory response and adhesion molecules. *Obshhaya reanimatologiya.* 2005; 1 (1): 54–59. (In Russ.)] DOI: 10.15360/1813-9779-2005-1-54-59.
4. Malavive G.N., Ogg G.S. Pathogenesis of vascular leak in dengue virus infection. *Immunology.* 2017; 151 (3): 261–269. DOI: 10.1111/imm.12748.
5. Белокопытова И.С., Москалец О.В., Палеев Ф.Н. и др. Диагностическое значение молекул адгезии sICAM и sVCAM при ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемия.* 2013; (4): 62–65. [Belokopytova I.S., Moskalets O.V., Paleev F.N. et al. The diagnostic value of adhesive molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in ischemic heart disease. *Ateroskleroz i dislipidemiya.* 2013; (4): 62–65. (In Russ.)]
6. Yang X., Chang Y., Wei W. Endothelial dysfunction and inflammation: immunity in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 681317. DOI: 10.1155/2016/6813016.
7. Petruzzello-Pellegrini T.N., Moslemi-Naeni M., Marsden P.A. New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome. *Virulence.* 2013; 4 (6): 556–563. DOI: 10.4161/viru.26143.
8. Schmidt E.P., Kuiebler W.M., Lee W.L. et al. Adhesion molecules: master controllers of the circulatory system. *Compr. Physiol.* 2016; 6 (2): 945–973. DOI: 10.1002/cphy.c150020.
9. Kjaergaard A.G., Dige A., Krog J. et al. Soluble adhesion molecules correlate with surface expression in an *in vitro* model of endothelial activation. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2013; 113 (4): 273–279. DOI: 10.1111/bcpt.12091.
10. Garton K.J., Gough P.J., Raines E.W. Emerging roles of ectodomain shedding in the regulation of inflammatory responses. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 79 (6): 1105–1116. DOI: 10.1189/jlb.0106038.
11. Whalen M.J., Doughty L.A., Carlos T.M. et al. Interleukin-1 and vascular adhesion molecule-1 are increased in plasma of children with sepsis-induced multiple organ failure. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (2): 2600–2607. DOI: 10.1097/00003246-200007000-00070.
12. Edgar J.D.M., Gabriel V., Gallimore J.R. et al. A prospective study of the sensitivity, specificity and diagnostic performance of soluble intercellular adhesion molecule 1, highly sensitive C-reactive protein, soluble E-selectin and serum amyloid A in the diagnosis of neonatal infection. *BCM Pediatr.* 2010; 10: 22. DOI: 10.1186/1471-2431-10-22.
13. Paise F., Sargison R., Makwana N. et al. Changes in the sublingual microcirculation and endothelial adhesion molecules during the course of severe meningococcal disease treated in the paediatric intensive care unit. *Intensive. Care Med.* 2012; 38 (5): 863–871. DOI: 10.1007/s00134-012-2476.
14. Bavunoglu I., Genc H., Konukoglu D. et al. Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2016; 10 (10): 1045–1052. DOI: 10.3855/jidc.7585.
15. Xing K., Murthy S., Liles W.C. et al. Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis — a systematic review. *Crit. Care.* 2012; 6 (1): R7. DOI: 10.1186/cc11145.
16. Schultze P., Jones A.E., Aird W. et al. Endothelial cell activation in emergency department patients with sepsis-related and non-sepsis-related hypotension. *Shock.* 2011; 36 (2): 104–108. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181fe5c70.
17. De Pablo R., Monserrat J., Reyes E. et al. Circulating sICAM-1 and sE-selectin as biomarkers of infection and prognosis in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24 (2): 132–138. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.10.009.
18. Kjaergaard A.G., Dige A., Nielsen J.S. et al. The use of the soluble adhesion molecules sE-selectin, sICAM-1, sVCAM-1, sPCAM-1 and their ligands CD11a and CD49d as diagnostic and prognostic biomarkers in septic and critically ill non-septic ICU patients. *APMIS.* 2016; 124 (10): 846–855. DOI: 10.1111/apm.12585.
19. Rassoul F., Richter V., Kistner C. et al. Soluble cell adhesion molecules and parameters of lipoprotein metabolism in patients with severe burns. *West Indian Med. J.* 2009; 58 (5): 417–421. PMID: 20441058.
20. Amalakuhan B., Habib S.A., Mangat M. et al. Endothelial adhesion molecules and multiple organ failure in patients with severe sepsis. *Cytokine.* 2016; 88: 267–273. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.08.028.
21. Kung C.T., Su C.M., Chang H.W. et al. Elevated serum vascular cell adhesion molecule-1 is associated with septic encephalopathy in adult community-onset severe sepsis patients. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 598762. DOI: 10.1155/2014/598762.
22. Mikacenic C., Hahn W.O., Price B.L. et al. Biomarkers of endothelial activation are associated with

poor outcome of critical illness. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0141251. DOI: 10/1371/journal.pone.0141251.

23. Skibsted S., Jones A.E., Puskarich M.A. et al. Biomarkers of endothelial cell activation in early sepsis. *Shock*. 2013; 39 (5): 427–432. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182903f0d.

24. Сучков С.В., Москалец О.В., Черепахина Н.Е. и др. Современные методы иммуно- и генодиагностики в клинической практике. *Теран. арх.* 2004; 76 (4): 78–83. [Suchkov S.V., Moskalets O.V., Cherepakhina N.E. et al. Current methods of immune and gene diagnosis in clinical

practice. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004; 76 (4): 78–83. (In Russ.)]

25. Москалец О.В., Машков А.Е., Друзюк Е.З. и др. Сравнительная характеристика лабораторных методов диагностики инфекционной патологии в клинической практике. *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского*. 2006; 85 (5): 32–34. [Moskalets O.V., Mashkov A.E., Druzyuk E.Z. et al. Comparative characteristics of laboratory methods for diagnosis of infectious diseases in clinical practice. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2006; 85 (5): 32–34. (In Russ.)]