

© И. А. Чикова, В. В. Авраменко,
О. Л. Красногорская,
О. В. Калашникова, Р. А. Насыров,
В. Г. Часнык

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России.

Резюме. С целью изучения возможности использования описываемых при артроскопии изменений синовиальной оболочки для дифференциальной диагностики хронического моноартрита коленного сустава исследовано 16 мальчиков и 13 девочек (средний возраст $11,8 \pm 4,1$ лет, средний возраст дебюта суставного синдрома – $9,9 \pm 4,7$ лет). Всем пациентам кроме стандартного лабораторно-инструментального обследования было выполнено артроскопическое исследование коленного сустава с выполнением биопсии синовиальной оболочки. Проводилась визуальная оценка синовиальной гиперплазии и гиперемии синовиальной оболочки, а также микроскопическое исследование. По результатам клинико-артроскопического обследования пациенты были разделены на 2 группы: пациенты, у которых имели место не только клинические, но и эндоскопические проявления синовита, пациенты со вторичным синовитом на фоне травматического повреждения структур сустава. В первой группе выявлена положительная достоверная корреляция между степенью гиперемии и гиперплазии синовиальной оболочки ($r = 0,72, p < 0,000$), между степенью гиперплазии и типом гиперплазии ($r = -0,55, p < 0,000$), между гиперплазией и характером течения ($r = 0,42, p = 0,04$) гонита и степенью рентгенологических изменений по индексу Штейнброекера ($r = 0,48, p < 0,05$), тогда как во второй группе подобная корреляция отсутствовала. Полученные результаты свидетельствуют о достаточно высокой информативности артроскопии при дифференциальной диагностике рецидивирующего моноартрита на фоне минимальной лабораторной активности у детей.

Ключевые слова: синовиальная оболочка; артроскопия; моноартрит; дифференциальная диагностика.

УДК: 616.72-002.77-053.2

ГОНИТ В СТРУКТУРЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА: ОПИСАНИЕ СУСТАВА В ТЕРМИНАХ АРТРОСКОПИИ КАК СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, ювенильный идиопатический артрит представляет собой гетерогенную группу воспалительных заболеваний суставов, развивающихся у детей до 16 лет, имеющих хроническое прогрессирующее течение, оказывающее влияние на качество жизни ребенка и с большой вероятностью приводящее к ранней инвалидизации [7]. В большинстве случаев данных, полученных обычными инструментальными методами исследования, такими как рентгенография, ультразвуковая диагностика, компьютерная и магнитно-резонансная томография, достаточно для правильной оценки характера поражения сустава. Однако в некоторых случаях даже комплексное использование этих методов диагностики не может предоставить достаточное количество информации, необходимой для уточнения диагноза артрита, степени повреждения структур сустава, проведения дифференциальной диагностики артрита. Наиболее полную картину внутренних структур сустава удается достичь путем проведения артроскопии [4]. Применение артроскопии позволяет визуально оценить изменения в полости сустава, провести дифференциальную диагностику между хроническим воспалением и вторичным реактивным воспалением, развившимся на фоне травматических изменений, выполнить биопсию синовиальной оболочки для определения специфики воспаления. Характерные морфологические признаки помогают уточнить природу многих заболеваний (опухолевые клетки при онкологических заболеваниях, гранулемы соответствующего типа при туберкулезе и саркоидозе, гистиоциты и многоядерные гигантские клетки при ретикулогистиоцитозе, гигантские и ксантомные клетки с наличием гемосидерина при виллонодулярном синовите), а также обнаружить инфекционные агенты [2]. Синовиальную оболочку оценивают различными способами, так S. Lindblad и E. Hedfords регистрировали утолщение синовиальной оболочки, формирование ворсин, увеличение плотности сосудистой сети и выраженность гиперемии синовиальной оболочки по четырехбалльной системе [13]. Аналогичный подход был предложен A. Zschabitz [18]. В работе A. C. Paus, J. A. Pahle оценивали не только выраженность, но и распространенность патологического процесса [16]. Большое внимание уделяется особенностям сосудистого рисунка и процессу ангиогенеза. Так, U. Fiocco, L. Cozzi, J. D. Canete указывают на характерные особенности сосудистого рисунка при серонегативных спондилоартритах по сравнению с ревматоидным артритом и доказали, что ангиоматоз синовиальной оболочки, развивающийся на ранних стадиях ревматоидного артрита, является прогностически неблагоприятным фактором развития полиартикулярного поражения, прогрессирования заболевания и ранней инвалидизации [1, 5, 6, 9]. В результате исследований синовиальной оболочки показаны гистологические различия синовиальной оболочки при разных типах артрита: ревматоидном артрите, спондилоартропатии и остеоартрите [3]. Также выявлены различия при разных подтипах ревматоидного артрита, при псориатическом артрите [12]. Для дифференциальной

диагностики ранних артритов использовалось иммуногистохимическое исследование синовиальной оболочки [11, 14]. Использование методов иммуногистохимии позволяет изучать иммунные межклеточные и молекулярные взаимодействия на уровне синовиальной оболочки. С точки зрения дифференциальной диагностики и выбора терапии наиболее интересно обнаружение провоспалительных цитокинов таких как фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-17, а также металлопротеиназ-ферментов, участвующих в разрушении матрикса [8, 10, 15]. Степень экспрессии металлопротеиназ в суставной жидкости коррелирует со степенью поражения хряща, формированием эрозий и перестройкой матрикса, так активность матриксной металлопротеиназы-3 (ММП-3) четко связана со степенью активности артрита, тогда как ММП-1, ММП-8 и ММП-9 отвечают за деградацию хряща [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить изменения синовиальной оболочки у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 29 детей, имеющих клинику моноартикулярного поражения, 16 мальчиков и 13 девочек, госпитализированных в хирургическое отделение № 2 или педиатрическое отделение № 3 Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. Средний возраст пациентов составил $11,8 \pm 4,1$ лет, средний возраст дебюта суставного синдрома — $9,9 \pm 4,7$ года. Пациенты были осмотрены ревматологом и ортопедом. Выполнялись рутинные лабораторные обследования, иммунологическое тестирование. Для визуализации объема внутрисуставных изменений применялись методы ультразвукового исследования, компьютерное и магнитно-резонансное томографическое исследование с использованием протоколов.

Всем пациентам было выполнено артроскопическое исследование коленного сустава с выполнением биопсии синовиальной оболочки из разных отделов сустава. Основанием для выполнения артроскопии являлись хронические моноартриты, торпидные к проводимой терапии, необходимость исключения микобактериальной инфекции сустава, подозрение на виллонодулярный синовит, изменения в суставе по результатам магнитно-резонансной томограммы, а также подозрения на травматические и посттравматические изменения

коленного сустава, аномалии развития. Артроскопия выполнялась из двух стандартных доступов с применением оптики Karl Storz 30° с системой видеодокументирования AIDA, под общей или регионарной анестезией. Осмотр проводился по стандартной методике: визуализировалось состояние связочного и менискового аппаратов, хрящевого покрова, наличие свободных внутрисуставных тел, а также оценивались степень и тип гиперплазии, степень гиперемии синовиальной оболочки, форма ворсин. Для оценки степени синовиальной гиперплазии и гиперемии использовалась балльная система, предложенная рядом авторов [2], в соответствии с которой 1 балл — «незначительная степень», 2 балла — «умеренные изменения», 3 балла — «выраженные изменения», 4 балла — «резко выраженные изменения» признака. Для биопсии использовались участки максимально измененной синовиальной оболочки. Проводилось микроскопическое исследование синовиальной оболочки с применением окрасок гематоксилином и эозином.

Статистические исследования выполнены при помощи пакета программ для персонального компьютера Microsoft Excel и пакета статистических программ SPSS 17.0. Использовались методы описательной статистики, критерий Стьюдента, критерий Фишера, χ^2 критерий, коэффициент корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам клинко-артроскопического обследования пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты, у которых имели место не только клинические, но и эндоскопические проявления синовита. В большинстве случаев это были пациенты с моноартикулярным ювенильным идиопатическим артритом. Также в эту группу были отнесены пациенты, у которых хронический синовит был выявлен при артроскопическом исследовании, тогда как клинически, до выполнения артроскопии, моноартрит расценивался как вторичный, на фоне предполагаемой хирургической патологии (болезнь Кенига, болезнь Левена, разрывы менисков, повреждение связок). Данная группа была представлена 23 детьми (12 мальчиков и 11 девочек). Особенностью данной группы являлась сравнительно невысокая частота лабораторной воспалительной активности, повышенные СОЭ и/или уровень СРБ отмечался всего у 8/23 детей (34,8 %). Данная группа также была иммунологически неактивной, так, всего у 2/23 детей (8,7 %) был положительный антинуклеарный фактор в невысоком титре (1/160), что соответствует уровню находок в здоровой по-



Рис. 1. Веретеновидная гиперплазия синовиальной оболочки у пациента с ювенильным идиопатическим артритом

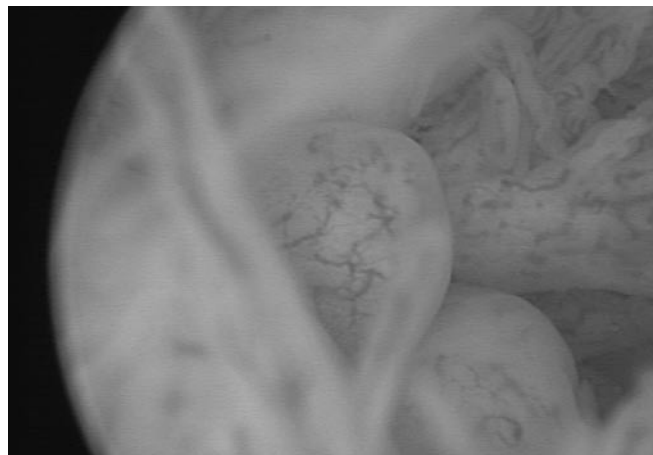


Рис. 3. Ангиоматоз синовиальной оболочки у пациента с ювенильным идиопатическим артритом

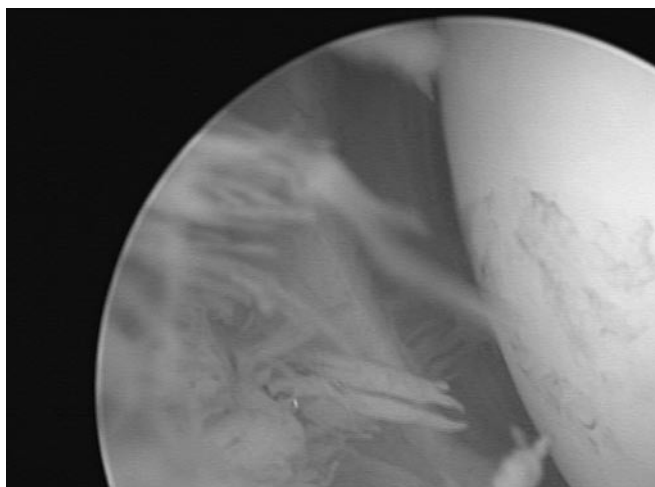


Рис. 2 Ворсинчатая гиперплазия синовиальной оболочки, эрозия в области мышелка бедренной кости



Рис. 4. Ворсинчатая гиперплазия синовиальной оболочки у пациента с ювенильным идиопатическим артритом

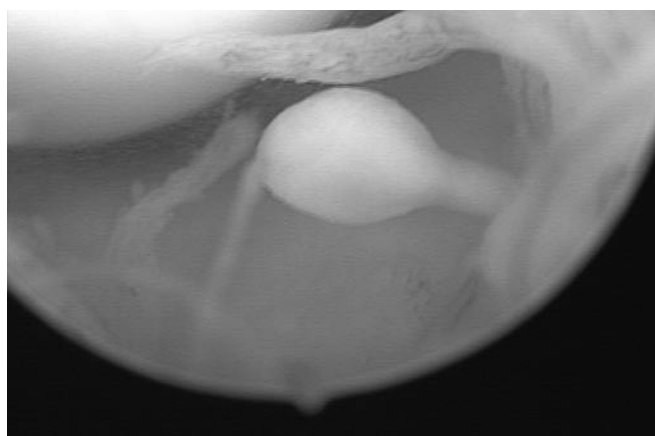


Рис. 5. Булавовидная гиперплазия синовиальной оболочки у пациента с ювенильным идиопатическим артритом

пуляции, ревматоидный фактор был отрицательным у всех детей. Таким образом, большая часть пациентов этой группы имела признаки артрита, не сопровождаемые воспалительными изменениями в анализах крови. Синовит в этой группе часто носил хроническое, рецидивирующее течение и требовал длительной противоревматической терапии. Основанием для проведения артроскопии в этой группе детей явилось упорное хроническое течение артрита, не сопровождаемое иммунологической и воспалительной активностью. У двух пациентов был выявлен увеит, серонегативный по антинуклеарному фактору, что также требовало изучения морфологии синовиальной оболочки для исключения ювенильного саркоидоза (синдрома Blau). Характер изменений синовиальной оболочки представлен на фотографиях 1–5.

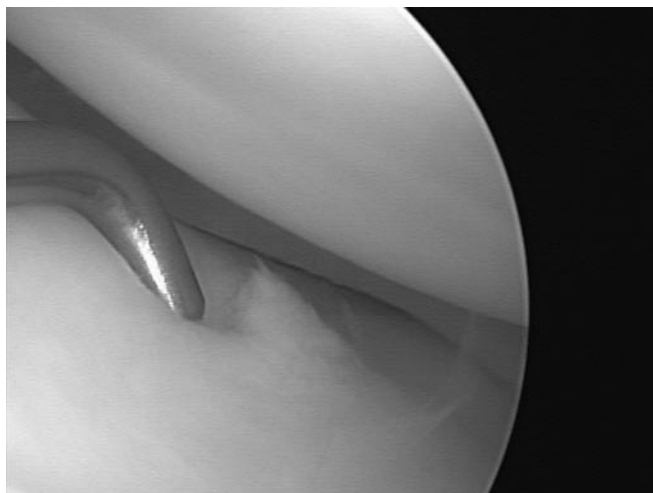
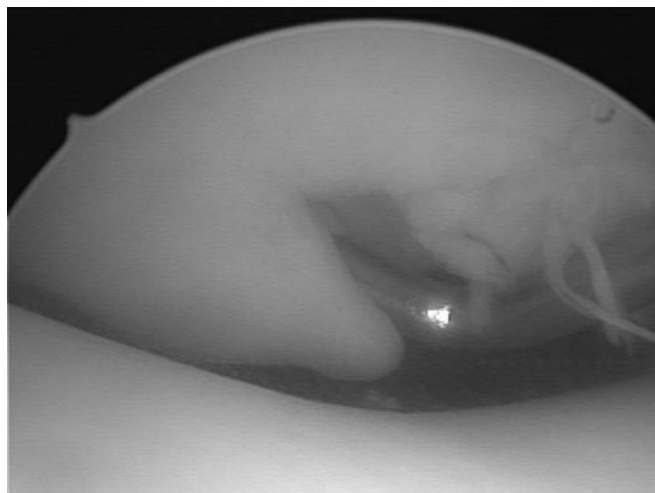


Рис. 6–7. Веретенновидная гиперплазия синовиальной оболочки у пациента с ювенильным идиопатическим артритом

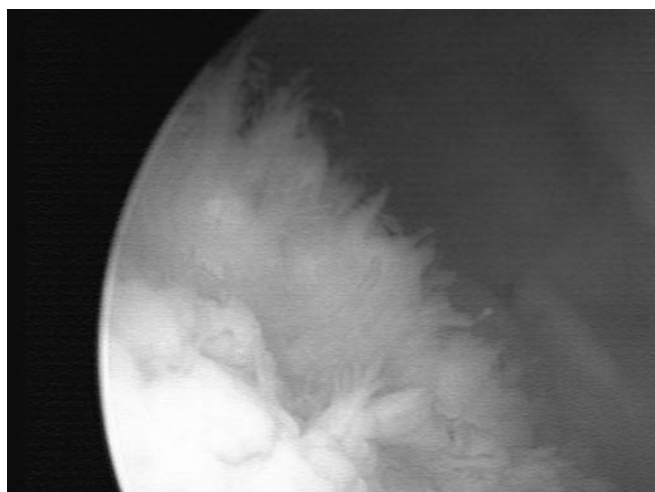


Рис. 8. Вторичные изменения синовиальной оболочки у пациента с хондромалацией мыщелка большеберцовой кости

Вторую группу составили 6 детей (4 мальчика и 2 девочки), у которых синовит имел вторичный (реактивный) характер, на фоне травматических повреждений структур коленного сустава. У этих детей синовит носил моноциклическое течение — после устранения причины клиника артрита купировалась, не рецидивировала и не требовала применения противоревматической терапии. Изменения синовиальной оболочки в данной группе представлены на фотографиях 6–10.

Несмотря на невысокую воспалительную активность, пациенты первой группы имели достоверно меньший возраст дебюта, более низкий уровень гемоглобина и более высокие уровни СРБ, СОЭ, а также большую продолжительность артрита по сравнению со второй группой (табл. 1). По всей видимости, преобладание пусть и невысокой воспалительной активности было причиной преобладания



Рис. 9–10. Образование хондромных тел в синовиальной оболочке при синовиальном хондроматозе

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов первой и второй группы

Параметр	Первая группа	Вторая группа	p
Возраст, г.	11,2 ± 4,4	13,8 ± 2,2	0,01
Возраст дебюта, г.	8,9 ± 4,9	13,1 ± 1,8	0,0003
Длительность моноартрита, мес.	24,4 ± 35,0	5,3 ± 8,1	0,006
Гемоглобин, г/л	129,2 ± 15,3	141,7 ± 13,6	0,017
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,2 ± 2,2	6,5 ± 2,7	0,08
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	382,5 ± 152,2	198,0 ± 99,5	0,11
СОЭ, мм/час	10,8 ± 14,6	4,6 ± 2,1	0,02
СРБ, мг/дл	9,1 ± 13,1	2,3 ± 0,6	0,005

Таблица 2

Изменения синовиальной оболочки у детей первой и второй группы

Параметр	Первая группа n = 23	Вторая группа	χ ² , p	
Синовиальная гиперплазия	«незначительная» – 1 балл «умеренная» – 2 балла «выраженная» – 3 балла «резко выраженная» – 4 балла	2 (8,7 %) 3 (13,0 %) 10 (43,5 %) 8 (34,8 %)	2 (33,3 %) 3 (50,0 %) 1 (16,7 %) 0 (0,0 %)	χ ² = 8,2 p = 0,05
Синовиальная гиперемия	«незначительная» – 1 балл «умеренная» – 2 балла «выраженная» – 3 балла «резко выраженная» – 4 балла	3 (13,0 %) 6 (26,1 %) 14 (60,9 %) 0 (0,0 %)	3 (50,0 %) 0 (0,0 %) 3 (50,0 %) 0 (0,0 %)	χ ² = 4,8 p = 0,09

«выраженной» и «резко выраженной» гиперплазии синовиальной оболочки, тогда как во второй группе преобладали «незначительная» и «умеренная» гиперплазия синовиальной оболочки (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа в первой группе выявлена положительная достоверная корреляция между степенью гиперемии и гиперплазии синовиальной оболочки ($r = 0,72$, $p < 0,000$), между степенью гиперплазии и типом гиперплазии ($r = -0,55$, $p < 0,000$), а также гиперплазией и характером течения ($r = 0,42$, $p = 0,04$), тогда как во второй группе подобная корреляция отсутствовала. Степень гиперплазии синовиальной оболочки коррелировала с прогрессирующим характером течения артрита ($r = 0,44$, $p < 0,05$) и степенью рентгенологических изменений — индекс Штейнброекера ($r = 0,48$, $p < 0,05$) в первой группе. Во второй группе подобных изменений выявлено не было. Предикторами гиперплазии синовиальной оболочки в основной группе явились возраст пациента ($p = 0,046$), возраст дебюта суставного синдрома ($p = 0,042$) и функциональный класс артрита ($p = 0,045$).

ВЫВОДЫ

Выявленные в ходе исследования закономерности позволяют считать целесообразным проведение диагностической артроскопии детям с рецидивирующим течением артрита на фоне минимальной лабораторной активности. При этом даже само описание структур сустава в терминах артроскопии является достаточно информативным для проведения дифференциальной диагно-

стики и прогнозирования течения гонита. Проведение гистологических исследований биоптатов, полученных из локусов, идентифицированных по артроскопическим описаниям, как характерные, позволит существенно снизить варибельность гистологических описаний, что приведет к улучшению дифференциальной диагностики моноартритов у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каратеев Д. Е., Раденска-Лоповок С. Г., Насонова В. А., Иванова М. М. Синовиальная оболочка на ранней стадии ревматоидного артрита: клинико-морфологические сопоставления. // Тер. Арх. — 2003 — № 5 — С. 12–20.
2. Лялина В. В., Шехтер А. Б. Артроскопия и морфология синовиов. — М.: Наука, 2007.
3. Baeten D., Demetter P., Cuvelier C. et al. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity // Ann. Rheum. Dis. — 2000. — Vol. 59. — P. 945–953.
4. Baeten D., Van den Bosch F., Elewaut D. et al. Needle Arthroscopy of the Knee with Synovial Biopsy Sampling: Technical Experience in 150 Patients // Clin Rheum. — 1999. — Vol. 18. — P. 434–441.
5. Baeten D., Kruithof E., De Rycke L. et al. Infiltration of the synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflects global disease activity in spondyloarthropathy // Arthritis. Res. Ther. — 2005. — Vol. 7. — P. 359–369.
6. Canete J. D., Rodrigues J. R., Salvador G. et al. Diagnostic usefulness of synovial vascular morphology in

- chronic arthritis: A systematic survey of 100 cases // *Semin. Arthr. Rheum.* – 2003. – Vol. 32, N 6. – P. 378–387.
7. Cassidy J. T., Petty R. E., Laxer R. M., Lindsley C. B. *Textbook of Pediatric Rheumatology* 5th ed. – Philadelphia: W. B. Saunders, 2005.
 8. Farahat M. N., Yanni G., Poston R. et al. Cytokine expression in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1993. – Vol. 52. – P. 870–875.
 9. Fiocco U., Cozzi L. Vascular changes in psoriatic knee joint synovitis // *J. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 28, N 11. – P. 2480–2486.
 10. Konig A., Gillitzer R., Glockner J. et al. Inflammatory infiltrate and interleukin-8 expression in the synovium of psoriatic arthritis: an immunohistochemical and mRNA analysis // *Rheumatol. Int.* – 1997. – Vol. 17. – P. 159–168.
 11. Kraan M. C., Haringman J. J., Post W. J. et al. Immunohistological analysis of synovial tissue for differential diagnosis in early arthritis // *Rheumatology*. – 1999. – Vol. 38. – P. 1074–1080.
 12. Kruithof E., Baeten D., De Rycke L., Vandooren B. et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis // *Arthritis. Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7. – P. 569–580.
 13. Lindblad S, Hedfors E. Intraarticular variation in synovitis – local macroscopic and microscopic signs of inflammatory activity are significantly correlated // *Arthr. Rheum.* – 1985. – Vol. 28. – P. 977–986.
 14. Lindqvist E., Saxne T. Cartilage macromolecules in knee joint synovial fluid. Markers of the disease course in patients with acute oligoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1997. – Vol. 56. – P. 751–753.
 15. Nistala K., Moncrieffe H., Newton K. R., Varsani H. Interleukin-17-Producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers // *Arthritis & Rheum.* – 2008. – Vol. 3. – P. 875–887.
 16. Paus A. C, Pahle J. A. Arthroscopic evaluation of the synovial lining before and after open synovectomy of the knee joint in patients with chronic inflammatory joint diseases // *Scand. J. Rheumatol.* – 1990. – Vol. 19. – P. 193–201.
 17. Tchetverkov I., Runday H. K., van El B. et al. MMP profile in paired serum and synovial fluid samples of patients with rheum. arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 881–883.
 18. Zschabitz A, Neurath M. Correlative histologic and arthroscopic evaluation in rheumatoid knee joints // *Surg. Endosc.* – 1992. – Vol. 6. – P. 277–282.

KNEE INFLAMMATION IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: JOINT DESCRIPTION IN TERMS OF ARTHROSCOPY AS A METHOD OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS

Chikova I. A., Avramenko V. V., Krasnogorskaya O. L., Kalashnikova O. V., Nasyrov R. A., Chasnyk V. G.

◆ **Resume.** To reveal the expediency of arthroscopy in differential diagnostics of knee inflammation 16 boys and 13 girls with monoarthritis have been studied (mean age 11.8 ± 4.1 years, mean age of the diseases onset 9.9 ± 4.7 years). Besides routine clinical and laboratorial examination, knee arthroscopy with synovial biopsy was performed in all patients. Visual examination of synovial hyperplasia and hyperemia and microscopic examination was performed. Analysis of clinical features of the disease and the results of arthroscopy helped to classify all patients into 2 groups: those who had primary synovitis and those who had secondary associated with joint traumatic damage synovitis. In patients with primary synovitis correlation was revealed between synovial hyperplasia and hyperemia ($r = 0.72$, $p < 0.000$), between the level of hyperplasia and the type of hyperplasia ($r = -0.55$, $p < 0.000$), between hyperplasia and the arthritis course ($r = 0.42$, $p = 0.04$), between the hyperplasia level and the X-ray Steinbroker stage of functional status, which was not revealed in children with secondary synovitis. The results suggest the high expediency of arthroscopy for differential diagnostics of recurrent monoarthritis with minimal laboratory signs of inflammation in children.

◆ **Key words:** synovial tissue; arthroscopy; monoarthritis; differential diagnostics.

◆ Информация об авторах

Чикова Ирина Александровна – ассистент кафедры госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздрава-соцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: irinachikova@gmail.com.

Chikova Irina Alexandrovna – Assistant professor at the Department of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, 2 Litovskaya street, 194100, Saint-Petersburg, Russian Federation. E-mail: irinachikova@gmail.com

Авраменко Владислав Валерьевич – Заведующий хирургическим отделением №2. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Vlad.dok@mail.ru.

Красногорская Ольга Леонидовна – к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru.

Калашникова Ольга Валерьевна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Koira7@yandex.ru.

Насыров Руслан Абдуллаевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Часнык Вячеслав Григорьевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chashyk@gmail.com.

Avramenko Vladislav Valer'evich – Head of the Surgical Department № 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, 194100, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: Vlad.dok@mail.ru.

Krasnogorskaya Olga Leonidovna – Associate Professor at the Department of Pathology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, 194100, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru.

Kalashnikova Olga Valerievna – MD, Assistant Professor of the department of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, 194100, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: Koira7@yandex.ru.

Nasyrov Ruslan Abdullaevich – MD, PhD, Dr. Med. Sci., Head, Anatomic Pathology Dept. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russian Federation Ministry of Health and Welfare. 194100, St. Petersburg, Litovskaya Str., 2. E-mail: rrm99@mail.ru

Chasnyk Vyacheslav Grigor'evich – MD, PhD, Head of the Department of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, 194100, Saint-Petersburg, Russian Federation. E-mail: chashyk@gmail.com.