



УДК 616.8-022.6-053.2:[616.15:616.832.9-008.8]-07:001.8(571.62)

О. Н. Солодовникова, В. П. Молочный

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ И ЛИКВОРА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЯМИ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-32-63-93, e-mail: rec@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

В статье представлены результаты исследования микробицидной активности нейтрофильных лейкоцитов в крови и ликворе детей, больных нейроинфекциями в острый период заболевания. Выявлены особенности изменения активности миелопероксидазы, цитохромоксидазы, кислой фосфатазы и оксида азота в крови и ликворе у больных с гнойными менингитами в острый период болезни по сравнению с показателями изучаемых ферментов у больных серозными менингитами и здоровыми детьми.

Ключевые слова: дети, нейтрофильные лейкоциты, менингит, миелопероксидаза, оксид азота.

O. N. Solodovnikova, V. P. Molochnyi

LEUKOCYTES NEUTROPHILES ACTIVITY CHANGES IN PLASMA AND CSF IN CHILDREN WITH NEUROINFECTIONS

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The article presents the results of study of microbicide activity of neutrophile leucocytes in blood and cerebrospinal fluid of the children with neuroinfection in the acute period of the diseases. The authors detected the peculiarities of the activity of myeloperoxidase, cytochromoxydase, phosphatase and nitric oxide in the blood and cerebrospinal fluid in bacterial meningitis in acute period of the diseases compared to enzymes activity in viral meningitis and in healthy children.

Key words: children, neutrophile leukocytes, meningitis, myeloperoxydaze, nitric oxide.

В настоящее время нейроинфекции у детей представлены преимущественно гнойными и серозными (вирусными) менингитами [6, 7].

В г. Хабаровске, по материалам КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А. К. Пиотровича», в период с 2010 по 2013 гг. менингококковая инфекция (МИ) являлась ведущей патологией в этиологической структуре больных с бактериальными нейроинфекциями. Её удельный вес составил 60,8% от общего количества больных с инфекционными поражениями центральной нервной системы (ЦНС). Остальными этиологическими факторами БГМ были *H. influenzae* – 17,6%, *S. pneumoniae* – 7,8% и прочие возбудители нейроинфекций (стафилококки, стрептококки, иерсинии и др.) – 13,8% случаев.

Общая заболеваемость БГМ у детей в 2010–2013 гг., по нашим данным, колебалась в пределах

6,4–8,2 на 100 тысяч населения, что существенно превышает общероссийские показатели – 3,0 на 100 тысяч населения [6, 9].

Кроме того, в летне-осенний период в Хабаровском крае отмечались эпидемические подъемы энтеровирусной инфекции (ЭВИ). Её ведущим клиническим вариантом был серозный менингит, который выявлялся в 70% случаев всех форм ЭВИ у детей.

По данным управления Роспотребнадзора по Хабаровскому краю показатель заболеваемости энтеровирусным менингитом в г. Хабаровске в 2013 г. превысил показатель предыдущего года в 2,2 раза и составил 22,57 на 100 тыс. населения. Эпидемическая волна была вызвана преимущественно вирусами ЕСНО 6 и Коксаки В 5, К 1 и А 6.

В последние годы опубликовано большое количество работ, посвященных изучению патогенеза нейро-

инфекций. Важное значение придается исследованию защитной роли нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) и их микробицидных свойств при развитии патологических состояний у больных инфекционными заболеваниями [1, 2, 3, 8, 9].

Тяжесть течения и исход патологического процесса во многом зависят от защитных реакций макроорганизма и состояния иммунной системы, в том числе фагоцитарного звена, в котором стимулированный НЛ и продуцируемые им активные формы кислорода (АФК) способны контролировать развитие воспаления как на ранней, так и на поздней стадии иммунного ответа [4, 10].

НЛ обладают богатым противомикробным потенциалом, а за счет продукции низкомолекулярных биологически активных веществ участвуют в противомикробной защите макроорганизма и модуляции воспалительного процесса.

Цель исследования – определить изменение активности МПО, ЦХО, КФС и NO НЛ в крови и ЦСЖ во взаимосвязи с клиническими особенностями и вариантами течения бактериальных гнойных и серозных менингитов у детей.

Материалы и методы

Нами обследовано 98 детей с нейроинфекциями, госпитализированных в КГБУЗ «Детскую краевую клиническую больницу им. А.К. Пиотровича» г. Хабаровска за период с января 2011 г. по февраль 2013 г. Из них 53 (54,08±5,03%) ребенка было с гнойными менингитами (I группа). С серозно-вирусным менингитом (II группа) было 45 (45,92±5,03%) детей и III группу (сравнения) составили 30 условно здоровых детей, поступивших на плановое хирургическое лечение в ортопедическое отделение Детской краевой клинической больницы.

Средний возраст детей составил 3,41±0,37 года, 3,50±0,33 и 3,48±0,50 года соответственно по группам (p>0,5).

Изучение ферментативной активности нейтрофилов (миелопероксидазы, цитохромоксидазы, кислой фосфатазы) в крови и ЦСЖ детей, больных бактериальными гнойными и серозными менингитами, проводилось с использованием методик определения функциональной активности лейкоцитов, разработанных в НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (Л.М. Сомова, Н.Г. Плехова, 2005) с помощью спектрофотометра Multiscan spectrum производства фирмы Thermo Electron Oy (Финляндия).

Результаты и обсуждение

Нами изучены показатели микробицидной активности ферментов в крови и ЦСЖ детей в острый период заболевания. Показатели МПО, ЦХО и КФС в лейкоцитарной взвеси представлены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, отмечалось повышение активности МПО НЛ в крови в острый период заболевания в группах детей, больных гнойными и серозными менингитами, по сравнению с группой здоровых детей. Более отчетливое повышение активности МПО наблюдалось в группе больных серозным менингитом, превышающее аналогичный показатель,

выявленный в группе сравнения в 3,7 раза и показатель, обнаруженный в группе детей, больных гнойными менингитами, – в 2,5 раза (p<0,001).

Таблица 1

Показатели микробицидной активности НЛ крови больных гнойными и серозными менингитами в острый период болезни

Показатели	I группа (n=53)	II группа (n=45)	III группа (n=30)
МПО	0,49±0,07 p ₂ <0,001	1,26±0,09 p ₁ <0,001	0,34±0,02 p<0,02
ЦХО	0,81±0,09 p ₂ <0,001	1,74±0,14 p ₁ <0,001	0,75±0,02 p<0,01
КФС	0,34±0,05 p ₂ >0,5	0,41±0,03 p ₁ <0,001	0,15±0,007 p<0,001

Примечание. n – количество обследованных детей; p – достоверность различий между показателями I группы и III группы; p₁ – достоверность различий между показателями II группы и III группы; p₂ – достоверность различий между показателями I группы и II группы.

Активность ЦХО в НЛ крови в острый период болезни в крови больных БГМ оказалась выше аналогичного показателя условной нормы в 1,08 раза (p<0,01). У детей с серозным менингитом отмечалось повышение активности данного фермента в 2,3 раза больше по сравнению с показателем, установленным в группе условно здоровых детей, и в 2,1 раза – в группе больных гнойными менингитами (p<0,001).

Показатель активности КФС нейтрофилов в крови у больных с БГМ превышал показатель условной нормы в 2,2 раза (P<0,01), больных серозными менингитами – в 2,7 раза (p₁<0,001). При сравнении этих показателей между собой мы не получили статистических отличий (p>0,5).

Нами изучены показатели микробицидной активности нейтрофильных лейкоцитов в крови в исследуемых группах больных, находившихся в периоде реконвалесценции заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Показатели микробицидной активности НЛ крови больных гнойными и серозными менингитами в периоде реконвалесценции

Показатели	I группа (n=19)	II группа (n=15)	III группа (n=10)
МПО	0,26±0,04 p ₂ >0,1	0,19±0,01 p ₁ <0,001	0,34±0,02 p>0,25
ЦХО	0,50±0,05 p ₂ <0,02	0,64±0,04 p ₁ <0,01	0,75±0,02 p<0,001
КФС	0,17±0,01 p ₂ <0,01	0,13±0,01 p ₁ >0,1	0,15±0,007 p>0,1

Примечание. n – количество обследованных детей; p – достоверность различий между показателями I группы и III группы; p₁ – достоверность различий между показателями II группы и III группы; p₂ – достоверность различий между показателями I группы и II группы.

Как видно из таблицы 2, в крови детей с БГМ, находящихся в периоде реконвалесценции, величина всех изучаемых показателей ИМС (МПО, ЦХО и КФС) оказалась с высокой степенью статистической достоверности ниже аналогичных показателей, полученных у этих же детей, находившихся в периоде разгара заболевания.

Уровень МПО уменьшился в 1,8 раза (p<0,001), ЦХО – в 1,6 раза (p<0,001), КФС – в 2 раза (p<0,001) по

сравнению с исходным уровнем, достигнув значений, характерных для показателей условной нормы (МПО и КФС). Активность ЦХО оказалась достоверно меньше того же показателя, полученного у относительно здоровых детей.

В крови детей с СВМ изучаемые показатели микробицидной системы (МПО, ЦХО и КФС) также существенно уменьшились, приблизившись к нормальным величинам.

У детей, больных серозным энтеровирусным менингитом, находившихся в периоде реконвалесценции, уровень активности МПО в НЛ крови стал ниже в 6,1 раза ($p < 0,001$), ЦХО – в 2,4 раза ($p < 0,001$) и КФС – в 3,07 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями этих показателей, полученных в острый период болезни. Причем активность МПО и ЦХО стала достоверно меньше показателей, полученных у относительно здоровых детей ($p < 0,01$), активность КФС – не отличалась от нормы ($p > 0,1$).

Относительно меньший уровень активности изучаемых ферментов в крови детей при БГМ в острый период болезни, по сравнению с аналогичными показателями, обнаруженными у больных серозными менингитами, свидетельствует о снижении уровня микробицидных возможностей НЛ, циркулирующих в крови. Возможно, снижение защитных функций НЛ связано с их избыточной секреторной дегрануляцией в процессе взаимодействия с микробами, что приводит к нарушению окислительно-восстановительного потенциала клетки в результате истощения их функциональных резервов. Нельзя исключить также и то, что при БГМ наблюдается активная мобилизация НЛ из крови и костного мозга в очаг гнойного воспаления (мозговые оболочки) и поэтому пул НЛ, циркулирующих в крови, сформирован из менее зрелых клеток, содержащих меньшее количество гранул.

Нами изучены показатели микробицидной активности ферментов в ЦСЖ в группах больных гнойными и серозными менингитами. Изучаемые показатели активности ферментов представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели микробицидной активности НЛ ЦСЖ больных гнойными и серозными менингитами в острый период болезни

Показатели	I группа (n=53)	II группа (n=45)	III группа (n=30)
МПО	0,21±0,02 $p_2 < 0,001$	0,06±0,001 $p_1 < 0,001$	0,12±0,001 $p < 0,001$
ЦХО	0,46±0,04 $p_2 < 0,001$	0,18±0,006 $p_1 < 0,001$	0,05±0,001 $p < 0,001$
КФС	0,18±0,02 $p_2 < 0,001$	0,07±0,001 $p_1 < 0,001$	0,10±0,002 $p < 0,001$

Примечание. n – количество обследованных детей; p – достоверность различий между показателями I группы и III группы; p_1 – достоверность различий между показателями II группы и III группы; p_2 – достоверность различий между показателями I группы и II группы.

Анализируя показатели, представленные в таблице 3, была обнаружена несколько иная реакция НЛ ЦСЖ по сравнению с уровнем активности этих же ферментов в нейтрофилах, циркулирующих в крови больных детей.

В группе больных гнойными менингитами наблюдалось повышение активности всех средних показателей по сравнению с показателями, выявленными у относительно здоровых детей ($p < 0,001$ во всех группах).

При этом показатели МПО, ЦХО и КФС, полученные в ЦСЖ больных БГМ, превышали не только показатели условной нормы, но и показатели, выявленные в группе больных серозным менингитом.

Показатель активности МПО в ЦСЖ, выявленный у детей, больных БГМ превышал аналогичный показатель, обнаруженный у больных с вирусными менингитами, в 3,5 раза ($p < 0,001$). Причем у последних активность этого фермента была даже меньше нормальных величин ($P < 0,001$). Это же касается и уровня активности КФС в нейтрофилах ЦСЖ больных с серозным менингитом, который оказался в 1,4 раза ниже по отношению к его значению, обнаруженному у детей из группы сравнения, что являлось статистически достоверным отличием ($p < 0,001$).

В то же время уровень активности ЦХО в НЛ ЦСЖ у больных серозным менингитом хотя и был в 2,5 раза ниже показателя активности ЦХО, выявленного у больных БГМ ($p < 0,001$), превышал в 3,4 раза значение условной нормы.

В динамике нами изучены показатели микробицидной активности НЛ в ЦСЖ у больных в периоде реконвалесценции заболевания (табл. 4).

Таблица 4

Показатели микробицидной активности НЛ ЦСЖ больных гнойными и серозными менингитами в периоде реконвалесценции

Показатели	I группа (n=19)	II группа (n=15)	III группа (n=30)
МПО	0,10±0,007 $p_2 < 0,001$	0,05±0,004 $p_1 < 0,001$	0,12±0,001 $p < 0,01$
ЦХО	0,16±0,007 $p_2 < 0,001$	0,09±0,006 $p_1 < 0,001$	0,05±0,001 $p < 0,001$
КФС	0,08±0,005 $p_2 > 0,1$	0,06±0,005 $p_1 > 0,001$	0,10±0,002 $p > 0,001$

Примечание. n – количество обследованных детей; p – достоверность различий между показателями I группы и III группы; p_1 – достоверность различий между показателями II группы и III группы; p_2 – достоверность различий между показателями I группы и II группы.

Как видно из таблицы 4, в ЦСЖ у детей с БГМ, находящихся в периоде реконвалесценции, показатели активности ИМС (МПО, ЦХО и КФС) оказались с высокой степенью статистической достоверности ниже аналогичных показателей, полученных у этих же детей, находившихся в периоде разгара заболевания. Уровень МПО уменьшился в 2,1 раза ($p < 0,001$), ЦХО – в 2,8 раза ($p < 0,001$), КФС – в 2,2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с показателями, полученными у этих же больных в остром периоде заболевания. При этом показатели МПО и КФС, полученные в ЦСЖ больных БГМ, были ниже показателей условной нормы, а уровень активности ЦХО сохранялся выше в 3,2 раза ($p < 0,001$) показателя, полученного в группе условно здоровых детей.

Показатель активности МПО в ЦСЖ, выявленный у детей, больных гнойными менингитами в период реконвалесценции превышал аналогичный показатель, обнаруженный у больных с вирусными менингитами в 2 раза ($p < 0,001$).

Уровень активности ЦХО в нейтрофилах ЦСЖ у больных серозным менингитом был в 2,1 раза ниже показателя активности ЦХО, выявленного у больных гнойными менингитами ($p < 0,001$).

Уровень активности КФС НЛ в ЦСЖ больных с серозным менингитом оказался в 1,3 раза ниже по отношению к его значению, обнаруженному у детей из группы сравнения, однако это являлось статистически недостоверным отличием ($p > 0,1$).

Таким образом, в очаге гнойного воспаления (менингит), микробицидные функции НЛ сохраняются на уровне, необходимом для борьбы с патогенами – бактериями, оставаясь, в то же время, меньше, чем в крови тех же больных. У больных серозными менингитами этого не происходит, вероятно, в связи с другой природой патогена. Сохранение у них повышенной активности ЦХО в ЦСЖ можно объяснить антиоксидантной направленностью данного фермента, препятствующего действию АФК у этих больных в ликворе [8].

Мы определили эти же показатели НЛ в крови детей, больных МИ с развитием инфекционно-токсического шока (ИТШ) I-II степени.

У больных с клиникой ИТШ имело место многократное повышение уровня активности всех изучаемых ферментов: величина МПО у детей с шоком превысило аналогичный показатель, выявленный у условно здоровых детей, в 9,3 раза ($p < 0,001$). Активность ЦХО у больных с ИТШ возрастала в 4,9 раза ($p < 0,001$), уровень активности КФС – в 15,1 раза ($p < 0,001$).

Динамика активности изучаемых ферментов наглядно представлена на рисунке.

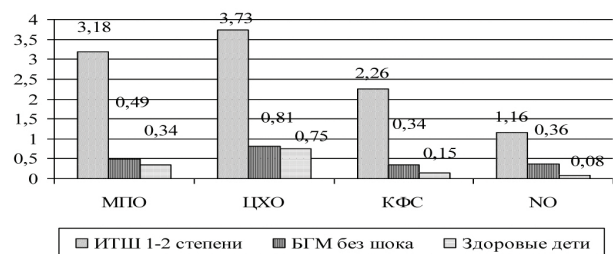


Рис. Динамика показателей активности ферментов НЛ крови при ИТШ 1-2-й степени и БГМ по сравнению с нормой

Как видно из рисунка, при ИТШ 1-2-й степени отмечалось значительное и достоверное повышение активности всех ферментов по сравнению с уровнем тех же ферментов у больных гнойными менингитами и группой контроля.

Изучение активности NO, как одного из представителей кислородных радикалов, в крови и ЦСЖ у детей было проведено в острый период заболевания у 17 детей, больных БГМ, и у 24 детей с СВМ. Для сравнения (в качестве условной нормы) взяты показатели, полученные в крови у 15 относительно здоровых детей.

Нами выявлено повышение активности NO НЛ в крови в острый период заболевания в группах детей, больных гнойными и серозными менингитами, по сравнению с показателями здоровых детей. Более отчетливое повышение активности NO наблюдалось в группе больных гнойным менингитом, превышающее аналогичный показатель, выявленный в груп-

пе сравнения в 4,5 раза и показатель, обнаруженный в группе детей, больных серозными менингитами, – в 2,4 раза ($p < 0,001$).

Оценивая уровень активности NO у детей, больных серозным менингитом, мы отметили незначительное повышение активности данного фермента в крови. Показатель активности NO НЛ у них был в 1,8 раза ($p < 0,001$) выше показателя, полученного в группе условно здоровых детей, а в ЦСЖ оставался в 3,0 раза ниже значения, принятого за условную норму, что являлось статистически достоверным значением ($p < 0,001$). Результаты исследования активности NO НЛ в крови и ЦСЖ представлены в таблице 5.

Таблица 5

Показатели активности NO в НЛ крови и ЦСЖ больных гнойными и серозными менингитами в острый период

Показатели	I группа	II группа	III группа
NO в крови	0,36±0,04 (n=17) $p_2 < 0,001$	0,15±0,01 (n=24) $p_1 < 0,001$	0,08±0,01 (n=15) $p < 0,001$
NO в ЦСЖ	0,43±0,08 (n=15) $p_2 < 0,001$	0,06±0,002 (n=24) $p_1 < 0,001$	0,18±0,02 (n=15) $p < 0,001$

Примечание. n – количество обследованных детей; p – достоверность различий между показателями I группы и III группы; p_1 – достоверность различий между показателями II группы и III группы; p_2 – достоверность различий между показателями I группы и II группы.

По данным таблицы 5 при определении содержания NO в НЛ ЦСЖ у больных БГМ нами зарегистрировано достоверное увеличение уровня NO по сравнению с показателями, обнаруженными у здоровых детей. Так, показатель содержания данного радикала в НЛ ЦСЖ был в 2,3 раза ($p < 0,001$) выше аналогичного показателя, полученного в группе относительно здоровых детей и в 5,3 раза ($p < 0,001$) больше значения, полученного в группе детей, больных серозным менингитом.

Мы изучили изменение уровня NO в НЛ крови больных БГМ, протекавшего с явлениями ИТШ 2 степени (7 больных). Оказалось, что в среднем содержание NO в НЛ крови этих детей превысило значение условной нормы в 14,5 раза ($p < 0,001$), оно было также существенно выше аналогичного показателя, обнаруженного в крови больных БГМ, протекавшего без шока ($p < 0,001$), и в крови больных СВМ ($p < 0,001$) (рисунок).

Можно предположить, что при массивной бактериемии, характерной для ИТШ, стимулированный НЛ запускает интралейкоцитарную микробицидную систему, мобилизуя активность МПО, ЦХО и КФС, на полную мощность. Причем, как оказалось, их активность значительно превышает показатели, полученные в крови больных БГМ, протекающих без шока.

Следовательно, повышение уровня активности изучаемых ферментов НЛ в крови зависит от величины бактериемии и других факторов, циркулирующих в крови детей, больных БГМ, стимулирующих функциональное состояние НЛ. В определенных случаях (при шоке) это проявляется особым образом и чрезвычайно высоко. Выявленные нами отличия в динамике

изученных показателей микробицидной системы НЛ у больных СВМ, может применяться в качестве дополнительного критерия дифференциальной диагностики с гнойными менингитами. Различия показателей этой

системы НЛ зависят, скорее всего, от особенностей патогенов, вызвавших данные заболевания, и различиями реакций организма на их действие.

Литература

1. Асадов Ч.Д. Функциональная активность нейтрофилов в крови при хроническом миелолейкозе // Лабораторное дело. – 1992. – № 10. – С. 59-61.
2. Барычева Л.Ю. Характеристика нейтрофильных гранулоцитов при Эпштейн – Барр вирусном мононуклеозе // Детские инфекции. – 2012. – № 4. – С. 29.
3. Герасимов И.Г. Функциональная неравнозначность нейтрофилов крови человека: генерация активных форм кислорода // Цитология. – 2001. – Т. 43, № 5. – С. 432-435.
4. Канок А.А. Функционально-метаболическая активность лейкоцитов при шигеллезной инфекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нальчик, 1997. – С. 4.
5. Костюкова Н.Н. Современные представления о механизмах патогенного действия менингококка // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 3. – С. 40-43.
6. Костюкова Н.Н. Этиологическая структура острых гнойных менингитов и методы их микробиоло-

гической диагностики // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2001. – № 8. – С. 25-32.

7. Солодовникова О.Н. Микробицидная активность нейтрофильных лейкоцитов в крови и цереброспинальной жидкости детей, больных гнойными и серозными менингитами // Детские инфекции. – 2012. – № 4. – С. 16-19.

8. Солодовникова О.Н., Молочный В.П. «Кислородный взрыв» нейтрофильных лейкоцитов в патогенезе воспалительной реакции при гнойных инфекциях у детей // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 118-122.

9. Сорокина М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей : рук-во для врачей. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2004. – 416 с.

10. Kennedy A.D. Neutrophil apoptosis and the resolution of infection // Immunol. Res. – 2009. – Vol. 43. – P. 25-61.

Literature

1. Asadov Ch.D. Functional activity of neutrophils in blood of patients with chronic myeloid leukemia // Laboratory science. – 1992. – № 10. – P. 59-61.
2. Barycheva L.U. Characteristics of neutrophilic granulocytes in Epstein-Barr viral mononucleosis // Pediatric infections. – 2012. – № 4. – P. 29.
3. Gerasimov I.G. Functional inequivalence of neutrophils in human blood: generation of reactive oxygen species // Cytology. – 2001. – Vol. 43, № 5. – P. 432-435.
4. Kanokov A.A. Functional metabolic activity of white blood cells in shigellosis : synopsis of thesis. ... Candidate of Medical Science. – Nalchik, 1997. – P. 24.
5. Kostyukova N.N. Current knowledge of meningococcal pathogenic activity // Epidemiology and infectious diseases. – 2005. – № 3. – P. 40-43.
6. Kostyukova N.N. Etiological structure of acute septic meningitis and methods of microbiological

diagnosis // Clinical and laboratory diagnosis. – 2001. – № 8. – P. 25-32.

7. Solodovnikova O.N. Microbiocidal activity of neutrophils in blood and cerebrospinal fluid in children with septic and aseptic meningitis // Pediatric diseases. – 2012. – № 4. – P. 16-19.

8. Solodovnikova O.N. «Oxygen explosions» of neutrophils in pathogenesis of inflammatory reaction in children with septic infections // Far Eastern Medical Journal. – 2012. – № 1. – P. 118-122.

9. Sorokina M.N. Viral encephalitides and meningitides in children : manual for clinicians. – M.: Medicina Publishers OJSC, 2004. – P. 416.

10. Kennedy A.D. Neutrophil apoptosis and the resolution of infection // Immunol. Res. – 2009. – Vol. 43. – P. 25-61.

Координаты для связи с авторами: Молочный Владимир Петрович – д-р мед. наук, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней ДВГМУ; Солодовникова Ольга Николаевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры детских инфекционных болезней ДВГМУ, e-mail: marinar-2005@yandex.ru.

