

УДК 616.248-053.2-036.868: 612.017.1

КЛИНИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ¹

© 2007 Н.В. Шибанова, Н.В. Русакова,² А.В. Жестков³

Проводился анализ распространенности инвалидизирующих форм бронхиальной астмы и клинико-иммунологической характеристики реабилитированных больных по данному заболеванию среди детей Самарской области по данным статистики специализированных педиатрических филиалов Федерального государственного учреждения Главного бюро медико-социальной экспертизы (ФГУ ГБМСЭ) за период наблюдения 2001–2005 гг.

Введение

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей, имеющих высокую социальную значимость. По данным медицинской статистики министерства здравоохранения Самарской области, заболеваемость бронхиальной астмой среди детей Самарской области в 2003 г. составляла 16,04 на 10 000 детей, а в 2004 г. — 13,90 на 10 000 детей. Однако эти данные, очевидно, неполные. Известно, что среди так называемых часто болеющих детей, наблюдавшихся в поликлиниках, около 20% страдают БА, которая не была диагностирована. Истинная распространенность БА, как свидетельствуют научные исследования по эпидемиологии астмы, выполненные в последнее время в различных регионах страны по международным апробированным методикам ISAAC (International Study on Asthma and Allergy in children) в 7–8 раз превышает данные официальной статистики [1].

Категория "ребенок-инвалид" определяется детям с тяжелой бронхиальной астмой и со средне-тяжелой персистирующей (т.е. неконтролируемой)

¹Представлена доктором медицинских наук профессором И.Г. Кретовой.

²Шибанова Наталья Викторовна, Русакова Наталья Викторовна, кафедра госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, 443059, Россия, г. Самара, ул. Ташкентская 155.

³Жестков Александр Викторович, кафедра микробиологии с курсом иммунологии и аллергологии Самарского государственного медицинского университета, 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

БА. Именно при этих формах заболевания выявляются ограничения категорий жизнедеятельности детей, что является критерием инвалидности [2].

Под реабилитацией больных с БА подразумевается ремиссия заболевания и достижение контроля над симптомами БА. Контролируемая БА характеризуется отсутствием ограничений всех категорий жизнедеятельности и позволяет добиться такого же высокого качества жизни, как и у здорового ребенка. Категория "ребенок-инвалид" этим детям не определяется.

Клиническими признаками контролируемого течения БА является:

- минимальное число дневных симптомов бронхиальной обструкции (не более 1 раза в неделю);
- отсутствие ночных симптомов бронхиальной обструкции;
- хорошая переносимость физической нагрузки;
- среднесуточное значение пиковой скорости выдоха (PEF) более 80%;
- отсутствие значительного суточного колебания PEF, определяемого при пикфлоуметрии.

1. Иммунопатогенез

В настоящее время все большее распространение получает представление о БА, как о хроническом аллергическом воспалительном заболевании дыхательных путей, характеризующемся обратимой бронхиальной обструкцией и гиперреактивностью бронхов [3]. Иницирующим шагом в развитии воспалительных реакций при БА является выброс многочисленных медиаторов аллергии из тучных клеток под воздействием аллергена. За последнее время накоплены обширные данные, подтверждающие участие синтезируемых медиаторов липидного происхождения в формировании аллергических реакций, при этом показано определяющее значение метаболитов арахидоновой кислоты.

Наряду с медиаторами воспаления происходит рефлекторное высвобождение сенсорных нейропептидов, таких как субстанция Р, нейрокинин А и др., которые вызывают бронхоконстрикцию и секрецию слизи. Медиаторы, освободившиеся из тучных клеток, вызывают увеличение проницаемости сосудистой стенки, проявляют хемотаксическую активность (эозинофильный хемотаксический фактор; нейтрофильный хемотаксический фактор; фактор активации тромбоцитов). Хемотаксические факторы вызывают выход соответствующих клеток в подслизистый слой и стенку бронхов. Эозинофилы, нейтрофилы, мононуклеарные клетки также обладают способностью высвобождать такие медиаторы, как лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов. Их воспалительный эффект по сравнению с гистамином выражен значительно и длится дольше. Активированные клетки высвобождают различные белки, радикалы кислорода. Блокируется мукоцилиарная активность. Повреждение эпителия ведет к дальнейшему проникно-

вению вдыхаемого аллергена, воспаление приобретает хронический характер [4].

Другой медиатор, который продуцируется эпителием и вовлекается в развитие иммунного ответа — это оксид азота (NO) [5]. Оксид азота может оказывать антивирусный эффект и является частью ответа на вирусные инфекции дыхательных путей. NO также является медиатором, усиливающим бронхиальный кровоток, эозинофильную инфильтрацию, повреждение дыхательного эпителия и может ингибировать пролиферацию Th1-клеток, сдвигая профиль Т-клеточных цитокинов в сторону Th2 типа.

Известно, что у больных БА отмечаются характерные иммунологические сдвиги. Изменения в иммунной системе могут обуславливать, как считают многие исследователи, высокую степень тяжести заболевания, необходимость применения кортикостероидной терапии [6].

Чтобы представить всю цепь сложных гуморальных и клеточных реакций иммунитета, возникающих в организме ребенка, страдающего БА, хотелось бы сделать небольшой литературный обзор по разделу иммунитета при БА.

В последние годы пристальное внимание исследователей привлечено к изучению роли Т-хелперов и их функциональному состоянию при БА. Общепризнанным положением является то, что функциональное состояние Т-хелперных лимфоцитов (Th, или CD4+ лимфоцитов) можно рассматривать в виде своеобразного маятника, определяющего тип иммунологического ответа [7].

Т-хелперы до включения в специфическую иммунологическую реакцию относятся к классу Th0. После распознавания антигена их дифференцировка может пойти в двух направлениях: по первому — образованию клона лимфоцитов Th1, продуцирующих интерлейкин IL-2 и интерферон гамма (IFN γ), или по второму пути — появлению субпопуляции Т-хелперов второго типа (Th2). Первый тип (Th1) иммунологического ответа направлен на формирование клеточного иммунитета, играющего большую роль при инфекционных, опухолевых процессах, тогда как второй тип (Th2) нацелен на создание гуморального иммунитета, играющего ключевую роль при аллергических реакциях, в том числе и при БА. Действие этих типов Т-хелперов разнонаправлено. Th1, помимо синтеза IL-2, секретируют IFN γ , который совместно с IL-2 способствует выработке IgG В-лимфоцитами, усиливает активность макрофагов через Fc-рецепторы для IgG, а также является антагонистом IL-4 [8].

Продуцируемые субпопуляцией Th2 цитокины (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) стимулируют продукцию В-лимфоцитами иммуноглобулинов класса Е (IgE). А конкретно IL-5 стимулирует созревание, дифференцировку, пролиферацию и активацию эозинофилов — ключевых клеток воспаления при БА [8].

В то же время, вещества, вырабатываемые Th2, блокируют активность $IFN\gamma$, усиливая таким образом чувствительность организма к бактериальным и вирусным инфекциям [9].

Интерлейкины IL-4, IL-5, IL-13 последовательно вовлекаются в патогенез аллергического ответа в слизистой бронхов при астме [10].

После контакта аллергена с антиген-презентирующей клеткой наблюдается активация Th2 лимфоцитов, которые начинают секретировать свой аутокринный фактор роста — IL-4 [8].

IL-4. Помимо стимуляции В-лимфоцитов на выработку IgE, усиливает экспрессию рецепторов к данному иммуноглобулину на тучных клетках и активирует фибробласты, бокаловидные клетки, принимающие участие в патогенезе ремоделирования дыхательных путей [7].

Интерлейкин IL-13 обладает гомологичными свойствами с IL-4, но его продукция возрастает при повторных и длительных контактах с антигеном, что поднимает его роль в цитокиновой регуляции при персистирующей БА [11].

IL-9 является также фактором роста Т-лимфоцитов, выступая синергистом двум предыдущим цитокинам в продукции IgE плазмócитами и дифференцировке тучных клеток [11].

Для полной картины цитокиновой регуляции при БА следует отметить механизмы подавления активности Th2 субпопуляции лимфоцитов. В этой связи заслуживают внимание интерлейкины IL-12, IL-18 и $IFN\gamma$. Продуцируемые антиген-презентирующими клетками IL-12, IL-18, особенно при повторном контакте с антигеном, индуцируют дифференцировку Т-лимфоцитов. В результате развивается Th1 фенотип субпопуляции лимфоцитов, секретирующих $IFN\gamma$, который является мощным ингибитором IL-4-зависимого синтеза IgE [12].

2. Функциональные критерии диагностики

БА — классический пример дыхательной недостаточности обструктивного типа. Для всех периодов заболевания характерны обструктивные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД), которые приводят с позиций функциональной диагностики к объективному увеличению сопротивления потоку воздуха всего бронхиального дерева, преимущественно на уровне периферических дыхательных путей [13].

Объективная оценка функциональных нарушений внешнего дыхания при БА у детей в современной пульмонологии базируется на комплексе высокотехнологичных методов, при этом предпочтение отдается исследованию механики дыхания с рассмотрением соотношений: "поток-объем", "давление-объем" и "объем-давление".

В настоящее время наибольшее распространение среди всех методик исследования ФВД при БА у детей получила динамическая спирография,

оценивающая отношение "поток-объем". Она позволяет объективно регистрировать кривые и цифровые показатели, отражающие лучший результат форсированного выдоха у детей старше 5 лет [14].

На кривой "поток-объем" выделяют стандартизированные участки, которые соответствуют 1-секундному (ОФВ1), пиковому (ПОС), а также максимальным (мгновенным значениям объемной скорости (МОС) потока воздуха на уровнях 25, 50 и 75% жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Для большинства здоровых характерна форма кривой, напоминающая треугольник. Провисание кривой сразу после достижения пика потока свидетельствуют о нарушениях бронхиальной проходимости.

По конфигурации кривой "поток-объем" можно выделить уровень преимущественной локализации обструкции: начальный участок ее характеризует состояние крупных бронхов, середина — бронхов среднего калибра, а "хвост" — мелких и мельчайших. Для обструкции преимущественно центральных отделов дыхательных путей характерно более выраженное снижение объемной скорости форсированного выдоха в начальной части нисходящей ветви кривой "поток-объем". При этом ПОС и МОС75 снижены более заметно, чем МОС50 и МОС25 [14].

Обструкция преимущественно периферических дыхательных путей характеризуется более или менее выраженным плавным прогибом нисходящей ветви кривой, нарастающим к концу выдоха. ПОС (PEF) — пиковая объемная скорость "потока" при этом нормальна или незначительно снижена, МОС75 снижена умеренно. Особенно выражено снижение МОС50 и МОС25 [14].

Ряд авторов [1] считают, что для приступного периода БА характерно выраженное снижение (не менее 1/3 должной величины) объемной скорости форсированного выдоха на всех уровнях бронхиального дерева, или так называемая "генерализованная" обструкция бронхов.

При этом у детей с менее тяжелым приступом резкие нарушения вентилиции выявляются преимущественно на уровне МОС50 и МОС25 (периферическая обструкция).

У детей в приступном периоде БА остаточный объем (ООЛ) и функциональная остаточная емкость (ФОЕ) легких значительно возрастают, в 2–3 раза превышая должностную или исходный уровень, наряду с этим увеличивается и общая емкость легких [14]. Отношение остаточного объема к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) нередко достигают 40–50%. Чаще эти изменения носят обратимый характер и свидетельствуют об остром вздутии легких. Вместе с этим у наиболее тяжелых больных наблюдается стабильное увеличение остаточного объема и его доли в общей емкости легких, что говорит об утрате легкими эластических свойств [1].

При исследовании ФВД у больных с тяжелой гормонозависимой БА даже на фоне длительного приема преднизолона внутри не происходило полного восстановления бронхиальной проходимости. На фоне клинического благополучия, при исчезновении признаков бронхиальной гиперреактивно-

сти, скрытого бронхоспазма у обследованных больных с гормонозависимой БА сохранялось выраженное снижение показателей МОС₂₅, МОС₅₀, характеризующих состояние периферической части бронхиального дерева, у ряда больных имелось снижение ОФВ₁ [2].

На первое место при мониторингировании астмы в амбулаторных условиях выходит метод пикфлоуметрии — измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ или PEF), значение которой хорошо коррелирует со степенью бронхиальной обструкции. Пикфлоуметрия используется для: определения обратимости бронхиальной обструкции; оценки бронхиальной гиперреактивности (если снижение утреннего значения ПСВ относительно вечернего более, чем на 20%); оценки эффективности лечения: если лечение подобрано правильно, то колебания ПСВ в течение суток не превышает 15–20%.

Тест на обратимость бронхиальной обструкции проводят по следующей методике: измеряют исходное значение ПСВ (ПСВ₁); проводят ингаляцию β₂-агониста короткого действия (100мкг сальбутамола или 2 дозы комбинированного препарата беродуала); через 15 минут повторяют измерение ПСВ (ПСВ₂); Рассчитывают процентное соотношение параметров бронхиальной обструкции (БО) по формуле:

$$\text{БО} = \frac{(\text{ПСВ}_2 - \text{ПСВ}_1)}{\text{ПСВ}_1 \times 100\%}$$

Критерии выраженности бронхиальной обструкции:

- значительная >25%;
- умеренная 15–24%;
- незначительная 10–14%;
- отрицательная реакция <10%.

3. Принципы лечения

Контроль над симптомами БА достигается только при назначении адекватной терапии. Своевременная диагностика формы заболевания и правильный подбор терапии — это важная и ответственная задача, которая стоит перед детскими пульмонологами и аллергологами.

Традиционно препараты, используемые в лечении БА, делятся на 2 основные группы: препараты для базисной терапии БА, подавляющие аллергическое воспаление (в первую очередь ингаляционные кортикостероиды — ИКС) и бронхорасширяющие препараты, как средства симптоматической терапии, быстро и эффективно ликвидирующие бронхоспазм (селективные β₂-агонисты короткого и пролонгированного действия, ингаляционные М-холинолитики).

Целью базисной противовоспалительной терапии при БА является подавление в течение длительного срока воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов. К числу применяемых средств относятся препараты

кромоглицеиновой кислоты (кромоген, кропоз, интал, кромогликат натрия); недокромил натрия (тайлед) и ингаляционные кортикостероиды (ИКС) [15].

Показания для назначения ИКС у детей с БА:

- 1) рефрактерность к негормональным противовоспалительным средствам;
- 2) нестабильное течение БА средней степени тяжести;
- 3) тяжелое течение БА.

Современный принцип терапии БА предполагает ступенчатый подход к лечению в зависимости от тяжести течения заболевания. При среднетяжелой БА у детей рекомендуется использовать низкие дозы ИКС, при тяжелом течении — средние и высокие дозы ИКС [15].

В новой редакции Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA 2002) при отсутствии эффекта от низких и средних доз ИКС рекомендуется назначать комбинацию ИКС с длительно действующими β_2 -агонистами (ДД β_2 -агонистами), что позволяет достигать лучшего контроля БА и предупреждения обострений заболевания без повышения дозы ИКС. Доказанный синергизм действия ИКС и ДД β_2 -агонистов (сальметерола, формотерола) позволяет добиваться контроля над заболеванием без увеличения дозы ИКС. Поэтому были созданы комбинированные препараты, содержащие в одном ингаляторе кортикостероид и ДД β_2 -агонист [16].

4. Материал и методы

Нами проведен анализ распространенности инвалидизирующих форм БА среди детей Самарской области по данным статистики специализированных педиатрических филиалов медико-социальной экспертизы (МСЭ) за последние 5 лет. Затем нами оценивались клинико-иммунологические показатели у реабилитированных подростков с бронхиальной астмой.

Объектами исследования являлись первичная инвалидность вследствие тяжелого течения БА и реабилитированные с БА, т.е. дети, у которых при повторном освидетельствовании в МСЭ не было критериев инвалидности. Исследования проводились на базе педиатрических филиалов № 27 и № 28 г. Самары и педиатрического филиала № 29 г. Тольятти МСЭ Самарской области. Инвалидность и реабилитация изучались на основании официальной статистической информации, отчетов ФГУ ГБМСЭ, а также путем анализа первичных учетных документов за 2001–2005 г.г.

В структуре первичной инвалидности среди педиатрических нозологий заболевания органов дыхания продолжают оставаться на втором месте, уступая только болезням эндокринной системы.

Интенсивный показатель первичной инвалидности является одним из важнейших показателей инвалидности. Интенсивный показатель первичного выхода на инвалидность, наряду с показателями заболеваемости, физического развития и естественного движения населения, является одним из

показателей здоровья населения. На его уровень влияют социально-экономические условия, особенности демографии, состояние экологии, качество медицинского обслуживания, качество медико-социальной экспертизы, особенности в регионе и вносимые изменения в законодательство [2].

Интенсивный показатель первичной инвалидности среди детского населения по БА по данным ФГУ ГБМСЭ объективно уменьшился в 2005 году по сравнению с предыдущими годами: в 2001 г. — 1,50 на 10 000 детей; в 2002 г. — 2,30; в 2003 г. — 1,00; в 2004 г. — 1,15; в 2005 г. — 0,90 на 10 000 детей. Это обусловлено своевременной диагностикой, результатами адекватно подобранной терапии, увеличением объема реабилитационных мероприятий, повышением качества динамического наблюдения, преемственностью в работе амбулаторных учреждений, стационаров, отделений и центров восстановительного лечения, в которых проводятся реабилитационные мероприятия детям с БА.

Большинству освидетельствованных детей с БА была определена инвалидность сроком на 1 год (71% детей). Это связано с возможностью активной реабилитации и положительной динамикой на фоне эффективной терапии.

5. Выводы

Эффективный контроль БА недостижим без уменьшения воспалительной реакции бронхов. Урежение воздействия триггеров (провокаторов воспаления) и своевременное назначения базисных препаратов позволяют погасить воспаление и улучшить показатели контроля над симптомами заболевания [17].

Как показали исследования Самарских пульмонологов, неконтролируемая персистирующая БА характеризуется высоким уровнем интерлейкинов IL-4, IL-5, IL-13, синтезируемых Th2 субпопуляцией лимфоцитов ($p < 0,05$). В тоже время у больных при контролируемом течении заболевания с помощью ИКС, концентрации цитокинов IL-4, IL-5, IL-13 достоверно не отличались от показателей здоровых лиц и пациентов с интермиттирующей БА, в отличие от больных, принимающих кромоны при персистирующей БА [5].

Большого внимания заслуживает анализ содержания одного из ключевых цитокинов, стимулирующего дифференцировку Th1 субпопуляции лимфоцитов — интерферона-гаммы (IFN γ). Он выявил обратную закономерность. Среднее значение IFN γ в группе больных с контролируемым течением БА с помощью ИКС было достоверно выше уровня при отсутствии заболевания и при интермиттирующей БА. В то же время в группах больных с неконтролируемым течением заболевания и при терапии кромоном показатель IFN γ был ниже нормы [5].

В процессе наблюдения за больными детьми с тяжелой БА оказалось, что при длительном сочетанном использовании ИКС и формотерола при

тяжелой астме уменьшалась потребность в системных стероидах, снижалось количество дневных и ночных симптомов БА, потребность в использовании короткодействующих β 2-агонистов, уменьшалось число и снижалась тяжесть обострений БА [18].

Можно сделать вывод, что проведение адекватного лечения с помощью ИКС эффективно снижало уровень гиперергии, что приближало показатели иммунологического статуса к норме на системном уровне.

Улучшение состояния у детей с БА проявлялось удлинением периодов ремиссии (от 4-х до 9 мес. с учетом тяжести течения заболевания) и более легким течением возникающих обострений БА.

Таким образом, ИКС являются одними из основных средств терапии тяжелых форм БА у детей, как при развитии жизнеопасных, критических ситуаций, так и в качестве базисной терапии. Рациональное их использование позволяет предотвратить трагические исходы, добиться длительной стабилизации состояния больных, прервать образование необратимых морфологических изменений в легких, предотвратить развитие тяжелых форм заболевания, существенно снижающих качество жизни пациентов.

Литература

- [1] Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого. – М. – 2004. – Вып. 4. – С. 126–129.
- [2] Камаев, И.А. Ребенок-инвалид: организация медико-социального обеспечения / И.А. Камаев, М.А. Позднякова. – Н.Новгород: НГМА, 2004. – С. 5–7.
- [3] Актуальные проблемы пульмонологии: сб. тр. / под ред. А.Г. Чучалина. – 2000. – С. 57–62.
- [4] Вытрищак, В.В. Гормональные и некоторые гуморальные факторы, определяющие особенности клиники и терапии бронхиальной астмы / В.В. Вытрищак // Пульмонология (X Нац. Конгресс по бол. орг. Дыхания): сб. резюме. – 1992. – С. 345.
- [5] Купаев, В.И. Состояние системы цитокинов у беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой / В.И. Купаев, А.В. Жестков // Иммунология. – 2003. – № 5. – С. 286–289.
- [6] Бронхиальная астма у детей / под ред. С.Ю. Каганова. – М.: Медицина, 1999. – С. 151–153.
- [7] Эпидемиология, клиничко-иммунологические аспекты аллергических заболеваний респираторного тракта / В.В. Косарев [и др.] – Самара: ИФА-Пресс, 2002. – 144 С.
- [8] Ковальчук, Л.В. Система цитокинов / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганьковская, Э.И. Рубакова. – М.: РГМУ. – 2000. – 64 С.
- [9] Simultaneous disruption of interleukin (IL)-4 and IL-13 defines individual roles in T-helper cell type 2-mediated responses / G.J. McKenzie [et al.] // J. Exp. Med. – 1999. – V.189. – P.1565–1572.

- [10] Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children / S.L. Prescott [et al.] // *Lancet*. – 1999. – V. 353. – P. 196–200.
- [11] Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma / Gruning G. [et al.] // *Science*. – 1998. – V. 282. – P. 2261–2263.
- [12] Prevention of Th2-like cell responses by coadministration of IL-12 and IL-18 is associated with inhibition of antigen-induced airway hyperresponsiveness, eosinophilia, and serum IgE levels / C.L. Hofstra [et al.] // *J. Immunol.* – 1998. – V. 161. – P. 5054–5060.
- [13] Научно-практическая программа "Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика" / М. – 2004. – С. 11–15.
- [14] Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина в 2 томах – М.: Агар, 1997. – Т. 1. – С. 432.
- [15] Эффективность ингаляционных кортикостероидов при бронхиальной астме у детей / Геппе Н.А. [и др.] // *Рос. Вестн. Перинатологии и педиатрии*. – 1997. – № 4. – С. 39–43.
- [16] Clinical outcome of adding long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids / P.J. Barnes // *Respir. Med.* – 2001. – V. 95. – № 8. – P. 11–16.
- [17] Concomitant problems with asthma / B.J. Durwood // *Ala J. Med. Sci.* – 1985. – V. 22. – P. 393–395.
- [18] Комбинированные ингаляционные препараты — новый подход к лечению бронхиальной астмы / С.Н. Авдеев // *Рус. Мед. журн.* – 2001. – Т. 9. – № 21. – С. 940–944.

Поступила в редакцию 26/XII/2006;

Paper received 26/XII/2006.

в окончательном варианте — 26/XII/2006.

Paper accepted 26/XII/2006.

CLINICO-FUNCTIONAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF REHABILITATION CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA⁴

© 2007 N.V. Shibanova, N.V. Rusackova⁵ A.V. Zhestkov⁶

In the paper the analysis of prevalence disabling forms of bronchial asthma and clinico-immunological characterization of rehabilitation patients among children from Samara region is carried out. The statistics data of specialized pediatric examinations during the period 2001–2005 are used.

⁴Communicated by Dr. Sci. (Med.) Prof. I.G. Kretova.

⁵Shibanova Natalia Victorovna, Rusackova Natalia Victorovna, Dept. of Hospital Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, 443059, Russia.

⁶Zhestkov Alexander Victorovich, Dept. of Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Samara, 443001, Russia.