

УДК 616.5-004.1-07-08-053.2/.5

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ¹

© 2006 В.А. Кельцев, Ю.Р. Хасанова²

Пик заболеваемости ювенильной склеродермией (ЮСД) приходится на пубертатный период. Для девочек более характерна бляшечная форма, для мальчиков – линейная форма ЮСД. У детей, больных различными формами ЮСД имеются общие закономерности иммунного процесса. Сравнительный анализ базисной терапии показал позитивное влияние солей золота не только на клиническую картину заболевания, но и на положительную динамику иммунологических показателей у детей, больных ЮСД, что позволяет рекомендовать ауранофин в качестве базисной терапии.

Актуальность проблемы

В настоящее время склеродермия не является редким заболеванием. Несмотря на возрастающий интерес исследователей к данному заболеванию, проблемы патогенеза, диагностики и лечения больных ЮСД до сих пор остаются спорными. Между тем правильная и своевременная оценка иммунного статуса детей, больных ЮСД, позволит не только расширить наши представления о патогенезе, но и получить практические данные в плане тактики лечения уже на первых этапах развития заболевания [1].

Цель – на основании качественной и количественной оценки иммунного статуса, цитокинового профиля разработать комплексную систему ранней диагностики и лечения больных ЮСД.

Методы исследования

Под наблюдением находилось 70 детей, больных ЮСД в период с 2000 г. по 2003 г. (32 мальчика и 38 девочек), в возрасте от 12 до 17 лет. Средний

¹ Представлена доктором медицинских наук, профессором Н.В. Русаковой.

² Кельцев Владимир Алексеевич, Хасанова Юлия Рустамовна, кафедра факультетской педиатрии Самарского государственного медицинского университета. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

возраст обследованных детей составил $14 \pm 1,5$ года. В исследование были включены дети с различными вариантами течения ЮСД. У больных изучали данные анамнеза, общеклинические, рентгенологические, электрокардиографические, ЭХОкардиографические показатели. Для оценки степени активности патологического процесса у детей определялись показатели периферической крови, активность креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержания общего белка и белковых фракций, β -липопротеиды, уровень С-реактивного белка, калия, натрия, кальция. Результаты гематологических и биохимических показателей сравнивали с данными практически здоровых детей одной возрастной группы.

Все дети были разделены на 2 группы: девочки с бляшечной формой ЮСД и мальчики с линейной формой. В каждой группе мы разделили детей в зависимости от давности заболевания: менее одного года и более одного года.

Как видно из рисунка, пик заболеваемости регистрировался в возрасте 14 лет.

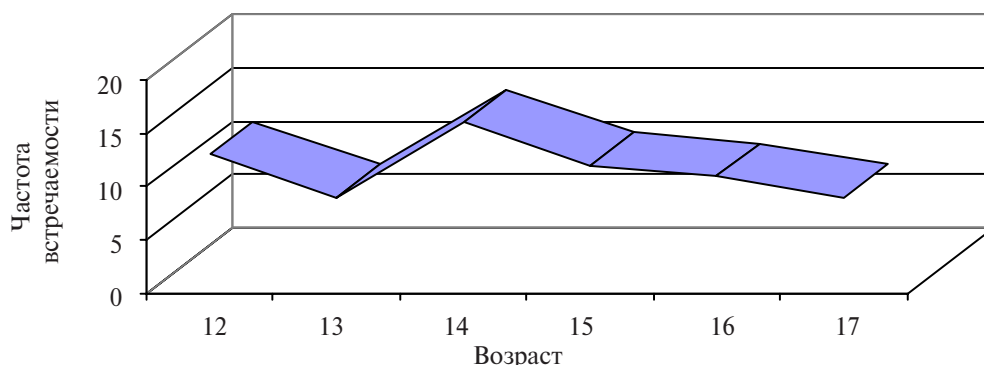


Рис. Пик заболеваемости ЮСД

Среди обследованных мальчиков поражение кожи по линейному типу составило 84%, в то время как у девочек превалировала бляшечная форма — 63%. Изменения на коже характеризовались разными стадиями воспалительно-дистрофических изменений. По локализации кожных проявлений у детей, больных ЮСД, нами были выявлены половые особенности. Так, у мальчиков (80 %) было характерным поражение кожи спины в поясничной области с переходом на коленные суставы. Линейное поражение кожи представляло собой множественные полосовидные образования в стадии индукции или атрофии. Для них была характерна гиперпигментация синюшно-багрового цвета и депигментация в виде полос белого цвета. Очаги достигали в размерах от 1 до 7 см и располагались перпендикулярно позвоночному столбу. В стадии индукции очаги выступали над кожей, поверхность пораженного участка была неровная, ребристая и при пальпации напоминала “стиральную доску”. В стадии атрофии на месте очага определялась “минус-ткань”. При пальпации пораженный участок напоминал пергамент. В стадии индукции эластичность кожи была снижена, с трудом собиралась в складку. На пораженных участках волосяной покров был обеднен, кожа сухая и шершавая.

Бляшечная форма ЮСД чаще диагностировалась у девочек. Очаги поражения локализовались на шее, верхних и нижних конечностях, груди, животе и имели овальную или неправильную форму. Кожа в пределах очага была гладкой и блестящей. Степень плотности кожи была различной: от слабо выраженной, едва заметной, до деревянистой или хрящевой. Окраска кожи над очагами варьировала от светло-желтой до коричневой. Размеры пораженного участка достигали от 2×2 см до 5×7 см.

Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, неспецифической резистентности организма, изменений цитокинового статуса у детей, больных ЮСД, исследовали в первые 1- 2 дня пребывания в стационаре и через 6 месяцев после выписки. В крови определяли содержание Т- и В-лимфоцитов, CD4, CD8, CD16, CD20 и CD95-лимфоцитов, вычисляли индексы Т-лимфоциты/В-лимфоциты и CD4/CD8 (иммунорегуляторный индекс), определяли концентрацию иммуноглобулинов G, A, M и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), ревматоидного фактора в сыворотке крови, исследовали уровни интерферона (ИН- γ), интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-8), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в сыворотке крови.

Цитокиновый статус у больных ювенильной склеродермией оценивали по уровням интерферона- γ , интерлейкина-4, 8 и ФНО- α в сыворотке крови, определяемых методом иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов, выпускаемых ТОО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург), по прилагаемым инструкциям; результаты выражали в пкг/мл.

Данные, полученные при исследовании гематологических, биохимических и иммунологических показателей у больных ЮСД, обрабатывали методом вариационной статистики с определением среднеарифметической величины M , среднеквадратического отклонения σ и среднеквадратической ошибки m . Статистическую достоверность различий P между сравниваемыми показателями у больных и здоровых детей определяли по таблице Стьюдента. Результаты обработаны с помощью прикладного пакета Microsoft© Excel 2000.

Результаты и их обсуждение

При сравнении иммунного статуса и цитокинового профиля в клинических группах были выявлены отличительные особенности формирования иммунного ответа в зависимости от клинической формы и давности ЮСД (табл. 1).

Как показали результаты проведенных исследований, при ЮСД происходят глубокие изменения в иммунологическом статусе больных, особенно в клеточном звене. Иммунные реакции носили разнонаправленный характер и зависели от клинической формы и пола больных. Пик заболеваемости зарегистрирован в 14 лет (см. рисунок), что, возможно, связано с половым диморфизмом и гормональной перестройкой организма, характерной для этого возраста. Наше предположение согласуется с литературными данными и клиническими наблюдениями в группе больных коллагенозами, где функциональное состояние эндокринных желез изменяется довольно часто [2-4].

В группе детей, больных ЮСД более года, мы не обнаружили разнонаправленности иммунных реакций. По-видимому, при длительном течении ЮСД

Таблица 1

**Иммунологические показатели у детей, больных бляшечной
и линейной формами ЮСД, в зависимости от давности заболевания**

Показатель	Мальчики			Девочки		
	Норма (M±m) n=15	Больные ЮСД менее 1 года (M±m) n=15	Больные ЮСД более 1 года (M±m) n=17	Норма (M±m) n=15	Больные ЮСД, менее 1 года (M±m) n=13	Больные ЮСД более 1 года (M±m) n=25
CD4+(Т) лимфоци- ты, %	35,02 ±1,37	46,01 ±1,25*	53,78 ±1,37*	33,03 ±1,75	43,01 ±1,08 *	48,02 ±1,65 *
клеток ×10 ⁹ /л	0,97 ±0,03	1,16 ±0,03*	1,28 ±0,02*	0,95 ±0,25	1,18 ±0,02*	1,32 ±0,01*
CD8+(Т) лимфоци- ты, %	21,70 ±1,23	16,75 ±0,45*	22,32 ±1,41*	24,2 ±2,31	18,30 ±1,35*	21,5 ±0,48*
клеток × 10 ⁹ /л	0,69 ±0,06	0,44 ±0,03	0,37 ±0,03*	0,66 ±0,04	0,41 ±0,04	0,38 ±0,01*
CD16+(Т) лимфоци- ты, %	7,41 ±0,23	5,25 ±0,15*	11,2 ±0,14*	9,02 ±1,08	7,30 ±0,46*	10,33 ±0,35*
клеток × 10 ⁹ /л	0,19 ±0,02	0,14 ±0,01	0,23 ±0,04	0,18 ±0,01	0,15 ±0,03	0,31 ±0,05
CD95+(Т) лимфоци- ты, %	28,06 ±3,12	39,01 ±2,35**	54,4 ±1,12**	32,5 ±6,28	39,01 ±3,64 **	46,86 ±3,16 **
клеток × 10 ⁹ /л	0,85 ±0,29	1,26 ±0,04*	1,36 ±0,08*	0,9 ±0,3	1,16 ±0,04*	1,39 ±0,02 *
Индекс CD4/CD8	1,65 ±0,57	2,72 ±0,05*	3,16 ±0,21 *	1,75 ± 0,21	3,60 ±0,31 *	2,95 ±0,21 *
Ig A, г/л	1,55 ±0,25	2,72 ±0,12	1,88 ±0,13	1,37 ±0,15	2,00 ±0,11	2,23 ±0,35
Ig G, г/л	10,9 ±1,3	13,20 ±1,08	14,50 ±1,18	9,8 ±1,2	13,3 ±2,51	11,4 ±1,14
Ig M, г/л	1,4 ±0,06	1,30 ±0,33	1,70 ±0,11	0,94 ±0,07	1,60 ±0,35	1,30 ±0,02
СН-50	52,5 ±2,5	49,2 ±0,33	47,50 ±1,91	52,2 ±1,9	51,3 ±2,60	47,23 ±0,96
ЦИК	97,5 ±1,5	97,5 ±0,38	94,6 ±1,15	93,5± 0,97	94,8 ±3,35	97,08 ±0,67 *
ФНО-α	42,09 ±2,25*	32,23 ±0,25*	34,54 ±1,48*	41,08 ±2,01*	29,33 ±0,28*	31,62 ±0,33*
ИН-γ	43,60 ±1,09*	104,87 ±1,68*	102,57 ±1,90*	42,80 ±0,95*	98,87 ±1,87*	97,93 ±1,90*
ИЛ-4	10,06 ±0,68*	27,05 ±0,73*	26,28 ±0,71*	10,01 ±0,71*	21,05 ±0,95*	19,75 ±1,13*
ИЛ-8	19,89 ±0,38*	41,31 ±1,53*	39,14 ±1,74*	18,72 ±0,56*	36,31 ±1,53*	32,30 ±1,62*

Примечание. * (p<0,05) ** (p<0,01); p – достоверность различий по отношению к норме.

происходят стабилизация иммунного ответа и выход на новый уровень функционирования иммунной системы. Мы считаем, что этим можно объяснить торпидность течения и скудные клинические проявления заболевания на протяжении длительного времени.

Лечение детей, больных ЮСД проводилось в два этапа: стационарный и амбулаторный. Стационарное лечение проводилось два раза в год в течение 21 дня. Комплексная терапия включала подкожное введение в склеродермический очаг солкосерила или актовегина, эндоваскулярную лазеротерапию, блокаторы кальциевых каналов, дезагреганты и препараты, улучшающие микроциркуляцию, физиопроцедуры: электрофорез с лидазой и карипазимом, аппликации с чередованием гепариновой, актовегиновой и солкосерилевой мазями.

В качестве базисной терапии мы выбрали препараты из двух разных групп: аминохолинового ряда — хлорохин дифосфат и соли золота — ауранофин курсом от 12 месяцев и более под иммунологическим контролем (один раз в шесть месяцев).

В настоящее время известно, что при аутоиммунных заболеваниях происходит изменение функции Т-хелперов. При длительности заболевания ЮСД более одного года уровень CD4, ИЛ-4 и ИН-γ оставался повышенным, что свидетельствовало о прогрессировании заболевания. Соотношение CD4 в сыворотке крови и ИЛ-4 и ИН-γ у детей, больных ЮСД более года, может служить показателем активности процесса.

Высокий уровень CD4 у детей, больных ЮСД, можно объяснить неспособностью данных клеток воспринимать клетками сигнал апоптоза вследствие отсутствия специфичных рецепторов, т.е. их изначальной дефективностью. В настоящее время описана индукция апоптоза Т- и В-лимфоцитов под влиянием γ-интерферона. Как известно, γ-интерферон продуцируется Т-хелперами. Нами выявлен повышенный уровень данного цитокина в крови больных ЮСД. Возможно, за счет нарастания γ-интерферона происходит блокирование сигнала апоптоза на CD4, что способствует увеличению их количества. Слабый сигнал апоптоза может определяться и сниженной концентрацией ФНО-α во всех клинических группах, что также может способствовать увеличению количества Т-хелперов. По современным данным CD95 является маркером суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли [6]. Нами выявлено снижение концентрации ФНО-α и резкое нарастание CD95, что может свидетельствовать о функциональной несостоятельности лимфоцитов, презентующих Fas-антиген.

Анализируя соотношение количества лимфоцитов, презентующих CD4 и CD95, можно предположить, что нарастание CD4 ведет к увеличению числа лимфоцитов, несущих Fas-антиген, но в результате ослабленного сигнала апоптоз блокируется и уровень CD4 продолжает нарастать, т.е. регулируется по принципу обратной связи.

Нами также отмечено нарастание уровня фиброзиндуцирующего цитокина ИЛ4. Наши данные согласуются с отечественными и иностранными исследователями, которые также отметили увеличение уровня ИЛ4, а наибольшее нарастание уровня данного цитокина отмечалось при небольшом сроке заболевания [5,7,8]

В группе девочек, больных бляшечной формой ЮСД, на фоне лечения делагиллом отмечалось прогрессирование кожного синдрома. Очаги гиперпигментации в течение 12 месяцев увеличились в размере, кожа в месте очагов не собиралась в складку, она была грубой на ощупь. В 30% случаев за время нашего наблюдения появились новые очаги гиперпигментации на коже.

При использовании ауранофина в качестве базисного препарата наблюдалось побледнение очагов, кожа в местах гиперпигментации была более эластичной и лучше собиралась в складку, новых очагов не выявлялось.

В группе мальчиков, больных линейной формой ЮСД, на фоне лечения делагиллом, отмечалась отрицательная динамика кожного синдрома, количество очагов увеличилось.

При использовании ауранофина, в качестве модифицирующего болезнь препарата, выявлено уменьшение очагов в размерах, улучшение эластичности кожи, отсутствие новых очагов.

Оценивая эффективность базисной терапии по динамике кожного синдрома у детей, больных ЮСД, положительное влияние ауранофина было выявлено независимо от клинической формы. Отсутствие полного купирования кожного синдрома можно было объяснить коротким курсом лечения.

Сравнительная оценка иммунологических и цитокиновых параметров в зависимости от вида базисной терапии при различных формах ЮСД представлена в табл. 2.

Динамика основных компонентов иммунологического процесса зависела от модифицирующего препарата и клинической формы ЮСД.

Использование в качестве базисного препарата делагила не показало его положительного влияния на динамику иммунологических показателей.

На фоне лечения ауранофином выявлена зависимость эффективности лечения детей, больных ЮСД, от пола и клинической формы заболевания. Положительная динамика иммунного статуса и цитокинового профиля была в группе мальчиков, больных линейной формой ЮСД. Возможно, это связано с активностью половых гормонов. Известно, что андрогены ингибируют активность иммунной системы в большей степени, чем эстрогены. По-видимому, поэтому аутоиммунные реакции у девочек носили более стойкий характер, чем у мальчиков, а иммунологические показатели восстанавливались более медленно.

При лечении ауранофином выявлены снижение количества CD4, CD95 в сыворотке крови, восстановление уровня Т-лимфоцитов с цитотоксической активностью, ФНО- α , ЦИК, нормализация комплементарной активности.

В настоящее время механизм действия солей золота изучен недостаточно, но их высокая эффективность подтверждается многими исследователями. При динамическом наблюдении за детьми, больными ЮСД, с различными клиническими формами заболевания отмечено достоверное восстановление процентного содержания Т-лимфоцитов с цитотоксической активностью, снижение уровня CD4, CD95 и повышение активности ФНО- α в сыворотке крови, восстановление показателей гуморального иммунитета.

Сравнительный анализ базисной терапии показал позитивное влияние солей золота не только в клиническом отношении, но и в положительной динамике иммунологических показателей у детей, больных ЮСД, что позволяет его рекомендовать в качестве базисной терапии.

Таблица 2

Иммунологические показатели детей, больных ЮСД, на фоне базисной терапии

Показатель	Мальчики				Девочки			
	Больные ЮСД более 1 года (M±m) n=17	Лечение делагиллом (M±m) n=9	Лечение аура- нофином (M±m) n=8	Норма (M±m) n=15	Больные ЮСД более 1 года (M±m) n=25	Лечение делагиллом (M±m) n=17	Лечение аура- нофином (M±m) n=8	Норма (M±m) n=15
CD4+(T) лимфоциты, % клеток × 10 ⁹ /л	53,78 ±1,37* 0,85 ±0,02	51,25 ±1,49* 1,08 ±0,01	37,75 ±1,65 0,088 ±0,02	35,02 ±1,37 0,97 ±0,03	55,02 ±1,65* 1,55 ±0,01	57,06 ±0,33* 1,10 ±0,36	34,50 ±0,25 0,99 ±0,21	33,03 ±0,75 0,95 ±0,25
CD8+(T) лимфоциты, % клеток × 10 ⁹ /л	22,32 ±1,41* 0,37 ±0,03	19,06 ±1,52* 0,41 ±0,05	23,50 ±1,01* 0,67 ±0,01	21,70 ±1,23 0,69 ±0,06	22,75 ±0,48* 0,48 ±0,01	21,03 ±0,47* 0,50 ±0,02	24,25 ±0,38* 0,64 ±0,02	24,2 ±0,31 0,66 ±0,04
CD16+(T) лимфоциты, % клеток × 10 ⁹ /л	11,2 ±0,04 0,23 ±0,04	9,01 ±0,13* 0,15 ±0,01	10,01 ±0,35* 0,18 ±0,03	7,41 ±0,33 0,19 ±0,02	10,33 ±0,35* 0,31 ±0,05	6,01 ±0,75* 0,14 ±0,01	8,75 ±0,89 0,17 ±0,03	9,02 ±0,28 0,18 ±0,01
CD95+(T) лимфоциты, % клеток × 10 ⁹ /л	54,4 ±1,12** 1,06 ±0,08	71,01 ±1,26* 1,20 ±0,23	48,21 ±2,21* 1,09 ±0,22	28,06 ±3,12 0,85 ±0,29	68,86 ±3,16* 1,06 ±0,02	70,01 ±3,52* 1,40 ±0,06	48,33 ±4,21* 1,00 ±0,21	32,5 ±6,28 0,90 ±0,30
Индекс CD4/CD8	3,16 ±0,21*	2,71 ±0,23	2,02 ±0,64	1,65 ±0,57	2,41 ±0,21*	2,71 ±0,52*	2,25 ±0,96*	1,75 ±0,21
Ig A, г/л	1,88 ±0,13	1,41 ±0,32	2,31 ±0,27	1,55 ±0,25	2,23 ±0,35	1,61 ±1,23	1,85 ±0,23	1,37 ±0,15
Ig G, г/л	14,50 ±1,18	8,60 ±1,21	12,30 ±1,32	10,90 ±1,3	11,4 ±1,14	9,52 ±1,12	13,67 ±1,25	9,8 ±1,2

Окончание табл. 2

Ig M, г/л	1,70 ±0,11	1,61 ±0,15	1,2 ±0,02	1,41 ±0,06	1,30 ±0,02	2,51 ±0,06	1,10 ±0,03	0,94 ±0,07
СН-50	47,50 ±1,91	48,50 ±1,84	52,50 ±1,56	52,51 ±2,50	47,23 ±0,96	50,51 ±1,26	50,11 ±1,56	52,2 ±1,9
ЦИК	94,6 ±1,15	96,71 ±1,00	97,51 ±1,23	97,50 ±1,50	97,08 ±0,67	97,05 ±0,26	94,85 ±0,54	93,5 ±0,97
ФНО-α	34,54 ±1,48*	35,68 ±1,22*	40,25 ±0,81*	42,09 ±2,25*	31,62 ±0,33*	32,65 ±0,31*	41,33 ±0,44*	41,08 ±2,01
ИН-γ	102,57 ±1,90*	104,22 ±1,28*	108,26 ±1,52*	43,60 ±1,09*	97,93 ±1,90*	99,23 ±1,45*	106,33 ±1,65*	42,80 ±0,95
ИЛ-4	26,28 ±0,71*	28,55 ±0,63*	31,34 ±1,85*	10,06 ±0,68*	19,75 ±1,13*	20,22 ±1,25*	28,33 ±1,28*	10,01 ±1,71
ИЛ-8	39,14 ±1,74*	40,12 ±1,55*	44,37 ±1,45*	19,89 ±0,38*	32,30 ±1,62*	32,89 ±1,83*	44,66 ±1,57*	18,72 ±0,56

Примечание: * (p<0,05) ** (p<0,01); p – достоверность различий по отношению к норме.

Выводы

1. Пик заболеваемости ЮСД приходится на пубертатный период. В клиническом течении данной патологии имеет значение половой диморфизм. Для девочек более характерна бляшечная форма, а для мальчиков — линейная форма ЮСД.

2. У детей, больных бляшечной и линейной формами ЮСД, имеются общие закономерности иммунологического процесса. Тяжесть изменений в иммунном статусе зависит от клинической формы заболевания. Характерным являются увеличение уровня CD4, снижение уровня Т-лимфоцитов с цитотоксической активностью, увеличение иммуннорегуляторного индекса, повышение CD95 и ФНО- α , увеличение уровня провоспалительных цитокинов. Наиболее тяжелые изменения в иммунном статусе наблюдались у мальчиков, больных линейной формой ЮСД.

3. Сравнительный анализ базисной терапии показал позитивное влияние солей золота не только на клиническую картину заболевания, но и на положительную динамику иммунологических показателей у детей, больных ЮСД, что позволяет его рекомендовать в качестве базисной терапии.

Литература

- [1] Гусева, Н.Г. Системная склеродермия / Н.Г. Гусева. — М., Медицина, 1975. — 271 с.
- [2] Кельцев, В.А. Склеродермия / В.А. Кельцев. — Самара, 1995. — 95 с.
- [3] Кельцев, В.А. Состояние и взаимосвязь иммунной и эндокринной систем у детей при ревматизме и ревматоидном артрите: автореф. ... д-ра мед. наук / В.А. Кельцев. — М., 1984. — 37 с.
- [4] Кельцев, В.А. Избранные лекции по детской ревматологии / В.А. Кельцев. — Самара, 2002. — 100 с.
- [5] Невская, Т.А. Клиническое значение интерлейкина-4 при системной склеродермии / Т.А. Невская, Т.А. Рязанцева, Н.Г. Гусева // Ревматология. — 2002. — №1. — С. 9-13.
- [6] Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных / А.А. Ярилин [и др.] // Медицинская иммунология. — 2000. — Т. 2. — №1. — С. 7-16.
- [7] Lee, J.D. Interleukine-4 inhibits the expression of TNF- α and - β , interleukins-1 β , and -6 and INF- γ / J.D. Lee, K. Rhoades, J.S. Economou // Immunol. Cell Biol., 1995. — Vol. 73. — P. 57-61.
- [8] Rodnan, G.P. Classification of systemic and localized scleroderma / G.P. Rodnan, S. Yablonska // Systemic sclerosis (scleroderma). Ed.: Black C.M., Myers A.R., New York; London, 1985. — P. 3-6.

Поступила в редакцию 6.09.2006;
в окончательном варианте — 15.09.2006.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF SCLERODERMA AT CHILDREN AND ADOLESCENTS³

© 2006 V.A. Keltsev, Y.R. Khasanova⁴

The peak of USD disease falls to the pubertate period. For girls the local form, for boys – the linear form is more characteristic. Children with various forms of USD disease have common appropriateness of immunological process. The comparative analysis of basic therapy has shown positive effect of gold salts not only on a clinical picture of disease, but also on dynamics immunological parameters at children with USD, that allows us to recommend auranofin as the basic therapy.

Paper received 6.09.2006.

Paper accepted 15.09.2006.

³ Communicated by Dr. Sci. (Med.) Prof. N.V. Rusakova.

⁴ Keltsev Vladimir Alexeevich, Khasanova Yuliya Rystamovna, Dept. of Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, 443099, Russia.