

УДК 616.5-001/.-002-085-097.3:577.112.5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Деркач В.В., Матиенко Л.М.

ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет»,
Владивосток, e-mail: ladislavad@mail.ru

Исследование проводили с целью изучения эффективности базисной терапии у детей, больных атопическим дерматитом (АтД) и оценки ее влияния на иммунные и цитокиновые механизмы патогенеза заболевания. Было обследовано 200 детей с атопическим дерматитом, получавших базисную терапию, до начала лечения и в динамике через 1, 3, 6 месяцев терапии. Ведущими параметрами, составляющими исходную формулу расстройств иммунной системы, оказались – $IFN\gamma_3^-$, IgE_3^+ , $IL-4_3^+$, $IL-13_3^+$, характеризующие наличие у детей, больных АтД, дисбаланса иммунной системы. Формула иммунных нарушений через три и шесть месяцев базисной терапии у детей с АтД не изменялась. Проведенные исследования отметили, что базисная терапия купирует клинические проявления АтД у детей, особенно при легком течении заболевания, обладает умеренным терапевтическим эффектом, снижает активность и степень аллергического воспаления в коже, значимо не меняя иммунных механизмов развития АтД. При атопическом дерматите у детей наблюдались выраженные изменения в балансе $IL-4$, $IL-13$ и $IFN\gamma$, продукция которых не зависела от продолжительности базисной терапии.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, базисная терапия, цитокины

THE EFFICIENCY OF THE BASIC THERAPY AND ITS INFLUENCE ON THE CYTOKINE STATUS OF THE CHILDREN ILL WITH ATOPIC DERMATITIS

Derkach V.V., Matyenko L.M.

Vladivostok State Medical University, Vladivostok, e-mail: vladislavad@mail.ru

A study conducted to examine the effectiveness of the basic therapy of children with atopic dermatitis (AD) and evaluating its effects on immune and cytokines are mechanisms of pathogenesis of the disease. Were surveyed 200 children with atopic dermatitis who received basic treatment prior to treatment and dynamics through 1, 3, 6 months of the therapy. Key parameters that make up the original formula of the disorders of the immune system, are – $IFN\gamma_3^-$, IgE_3^+ , $IL-4_3^+$, $IL-13_3^+$ showing that children with AD, imbalance of the immune system. Formula of immune violations after three and six months of basic therapy in children with AD has not changed. Studies have indicated that the basic therapy attenuates clinical manifestations of AD in children, especially in light throughout the illness, has moderate therapeutic effect, reduces activity and degree of allergic inflammation in the skin significantly without changing the immune mechanisms of development of AD. Atopic dermatitis in children were expressed by changes in the balance of $IL-4$, $IL-13$ and $IFN\gamma$, which did not depend on the length of the basic therapy.

Key words: atopic dermatitis, children, basic therapy, cytokine

Атопический дерматит (АтД) – хроническое заболевание, в основе которого лежит IgE -зависимое воспаление кожи, требующее длительного контроля за течением болезни, а мультифакторный патогенез, системность и полиорганность поражения при АтД обуславливают необходимость комплексного подхода к его терапии. Базисная терапия детей, страдающих АтД, складывается из диеты, мероприятий по контролю окружающей среды, наружной терапии и уходу за кожей, системной фармакотерапии и реабилитации [1, 6]. Базисная (противовоспалительная) терапия у детей с АтД направлена на достижение и поддержание устойчивой ремиссии, обеспечение контроля над болезнью, повышение качества жизни ребенка [5].

Имунопатогенез данного заболевания сложен. При АтД инициация иммунного ответа протекает на фоне измененной дифференцировки Т-хелперов. Показано, что при АтД антигенные воздействия и повреждения

выявляют нарушенный профиль цитокиновой регуляции, состоящий в том, что цитокины Th2-типа образуются в более высоких концентрациях, чем цитокины Th1-типа [2, 4, 5]. Правильное понимание механизмов, лежащих в основе развития АтД, позволяет адекватно оценить необходимый объем терапевтической помощи в каждом конкретном случае и избежать возможных ошибок.

В настоящем исследовании была изучена эффективность базисной терапии, а также оценено ее влияние на цитокиновый спектр у детей, больных атопическим дерматитом.

В исследовании участвовали 200 детей, больных АтД, в стадии обострения. Диагноз АтД установлен согласно критериям Hanifin и Rajka [7], модифицированным и отраженным в Российском национальном согласительном документе по АтД [1]. Тяжесть заболевания оценивали по индексу SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis, 1993). Контрольную группу со-

ставили 30 здоровых сверстников. Всем пациентам, помимо сбора аллергологического анамнеза, оценки соматического статуса, клинических симптомов и тяжести атопического дерматита по индексу SCORAD, проводили стандартное общеклиническое и аллергологическое обследование (аллерго-пробы, определение уровня общего и аллерген-специфических IgE в сыворотке крови). Концентрацию общего IgE в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетах ЗАО «Вектор-Бест» (г.Новосибирск). Количественное определение аллерген-специфических IgE в сыворотке крови проводили с помощью набора реагентов «C.A.R.L.A. System» итальянской компании «Radim» методом твердофазного ИФА.

Специальное обследование включало исследование уровней интерлейкина (IL) 4, IL-8,13, IFN γ (интерферона) в сыворотке крови и слюне методом ИФА сэндвич-вариант реактивами фирмы «R&D diagnostics Inc.» (США) на базе лаборатории неинфекционного иммунитета Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН.

Программа базисного лечения АТД включала элиминационные мероприятия, образовательные аспекты, системные антигистаминные препараты, энтеросорбенты, препараты, корригирующие нарушения в системе желудочно-кишечного тракта и наружную местную терапию с учетом тяжести и фазы течения процесса. Во время обострения назначались наружные кортикостероиды в сочетании с увлажняющими средствами, при стихании обострения нестероидные иммуномодуляторы наружного действия – пимекролимус в комбинации с увлажняющими средствами. Препараты принимали в возрастных дозировках. Состояние пациента оценивалось на протяжении 6 мес. Клиническую эффективность терапии оценивали по результатам анкетирования, проводимого среди пациентов до и после лечения. Каждый из симптомов (зуд кожи, эритема, шелушение, инфильтрация и т.д.) оценивали по 4-балльной шкале: от 0 до 3 баллов: 0 – отсутствие симптома; 1 – легкая выраженность; 2 – умеренная выраженность; 3 – значительная степень выраженности симптома.

Из иммунологических и цитокиновых критериев оценки эффективности базисной фармакотерапии мы использовали динамику клеточных показателей иммунитета, общего IgE, системного и локального уровня IL-4, IL-13, IFN γ . В оценке влияния базисной терапии на иммунологические и цитокиновые маркеры аллергического воспаления при АТД был использован анализ степени

стимуляции иммунных показателей, частотный анализ, индекс стимуляции по Б.П. Бакулину и рейтинговый алгоритм [3].

Для статистической обработки результатов использован пакет программ «MS Excel 2007» и «Statistica 6». Для описания данных при нормальном распределении изучаемых признаков оценивали их среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента (t) и уровню значимости (p). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

Из всех детей, находившихся под наблюдением, было 106 (53%) девочек и 94 (47%) мальчика в возрасте от 7 до 17 лет. У половины из них отмечалось среднетяжелое течение, у трети детей легкое течение АТД и у 12% тяжелое (табл. 1).

Таблица 1
Возрастные, гендерные и клинические характеристики детей с атопическим дерматитом, получавших базисную терапию

| Показатели | Количество детей |
|--------------------------------------|------------------|
| Общее число, из них: | |
| Мальчики (абс. число) | 94 |
| % | 47 |
| Девочки (абс. число) | 106 |
| % | 53 |
| Тяжесть клинического течения болезни | |
| Легкая (абс. число) | 73 |
| % | 36,5 |
| Средней тяжести (абс. число) | 103 |
| % | 51,5 |
| Тяжелая (абс. число) | 24 |
| % | 12 |
| Шкала SCORAD ($M \pm \sigma$) | |
| Легкая | 18,6 \pm 1,8 |
| Средней тяжести | 34,7 \pm 2,9 |
| Тяжелая | 67,6 \pm 5,3 |

При определении степени тяжести заболевания по индексу шкалы SCORAD у детей с АТД преобладало среднетяжелое и легкое течение болезни (51,5 и 36,5% соответственно).

Распространенность и тяжесть кожного процесса у детей, больных АТД, представлены в табл. 2. При локализованной форме заболевания в 100% случаев встречалось легкое течение АТД, при диффузной форме дерматита у всех больных тяжелое течение. При распространенной форме в 2/3 случаев – среднетяжелое течение, у 10% детей – тяжелой и у 3% – легкое (см. табл.2).

Таблица 2

Распространенность и тяжесть кожного процесса у детей, больных АтД

| Распространенность заболевания (формы) | Тяжесть течения заболевания | | | | | |
|--|-----------------------------|----|-----------------|----|---------|----|
| | легкое | | средней тяжести | | тяжелое | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Локализованная | 30 | 15 | 0 | – | 0 | – |
| Распространенная | 6 | 3 | 124 | 62 | 20 | 10 |
| Диффузная | 0 | – | 0 | – | 20 | 10 |

Общим для всех детей с АтД являлось хроническое рецидивирующее течение заболевания, в период обострения зуд различной степени интенсивности, расстройство сна, раздражительность, повышенная утомляемость, склонность к хроническим рецидивирующим инфекциям кожи. У 133 больных (66,5%) отмечался умеренный зуд, у 67 (33,5%) – нестерпимый. Кожные поражения у больных АтД характеризовались чаще симметричной, склонной к группировке эритематозно-папулезной сыпью, очагами инфильтрации и лихенификации, точечными и линейными эскорациями, корочками, мелко- и среднеластинчатым шелушением. Монотонное течение болезни отмечалось у 28% детей, прогрессирующее – у 67%, регрессирующее – у 5%.

Часто встречающейся сопутствующей патологией у детей, больных АтД, являлись заболевания, протекающие с аллергическим поражением дыхательных путей. С учетом бронхиальной астмы и аллергического ринита эти дети составили 55% из всех наблюдавшихся больных. Значимым фактором риска развития и прогрессирования АтД является наличие у больного ребенка различных форм патологии желудочно-кишечного тракта, как органических, так и функциональных [1]. У 44% обследованных нами детей с АтД отмечалась разнообразная патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит и гастроуденит, дискенезия желчевыводящих путей, дисбиоз кишечника и др.).

Частые вирусные инфекции способствуют более тяжелому течению АтД у детей, так как при этом снижается иммунная толерантность и увеличивается продукция IgE [1]. У 17% больных была выявлена герпетическая инфекция, у 44% частые острые респираторные заболевания. У 85% детей с АтД наблюдались сезонные колебания в течение заболевания с преимущественными обострениями в холодное время года.

У детей с АтД, получавших базисную терапию, отмечалась положительная клиническая динамика. Так, уже через 1 мес. базисной терапии была отмечено улучшение в состоянии пациентов, которое стано-

вилось выраженным к 6 мес. от начала лечения ($p < 0,05$). При легком течении АтД использование базисной терапии сопровождалось уменьшением гиперемии кожи к концу 2–3 суток, зуд кожи уменьшался на 4–5 сутки и полностью купировался на 2-й недели лечения, но оставались выраженными проявления сухости кожи и шелушения. К 3 месяцу терапии сухость и шелушение купировались более чем у половины пациентов с легким течением АтД. Суммарная оценка тяжести течения дерматита по шкале SCORAD составила в начале лечения $18,6 \pm 1,8$ балла, на фоне базисной терапии через 1 месяц уменьшилась в 2,1 раза, через 3 месяца почти в 5 раз (рис. 1). При среднетяжелом течении АтД базисная терапия способствовала уменьшению гиперемии на 4–5 сутки и купированию ее на 2-й неделе лечения, зуд кожи уменьшался на 5–6 сутки у трети больных, к концу 3-й недели у 74% детей. Сухость и шелушение были более выражены и сохранялись более длительно, чем при легкой форме АтД. Суммарная оценка динамики симптомов по шкале SCORAD составила $34,7 \pm 2,9$ баллов, на фоне базисного лечения через 1 месяц она уменьшилась на 30,1%, через 3 месяца на 59,1% (см. рис. 1). Наименее выраженный эффект от проведения базисной терапии отмечен у детей с тяжелым течением АтД. При данной форме заболевания значительно дольше сохранялись гиперемия и сильный зуд кожи, уменьшаясь к 6 месяцу терапии у половины больных с дерматитом. Сухость и шелушение кожных покровов практически не изменялись на фоне проведения базисной терапии в течение 6 месяцев. Суммарная оценка по шкале SCORAD, составившая в начале лечения при тяжелой форме $67,6 \pm 5,3$ балла, незначительно уменьшилась через 1 месяц терапии, через 6 месяцев – на 44,3% (см. рис. 1).

Родители в 44% случаев оценивали базисную терапию при АтД у ребенка как высокоэффективную, в 36% – как умеренно эффективную, в 12% – отмечали незначительную эффективность терапии и в 8% случаев как неэффективную, в основном при среднетяжелом и тяжелом течении дерматита.

У детей с АтД до начала проведения базисного лечения отмечались активация синтеза общего IgE, IL-4 и IL-13 в сыворотке крови и слюне, сочетающаяся

со снижением показателей клеточного иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов и недостаточностью $IFN\gamma$ (рис. 2).

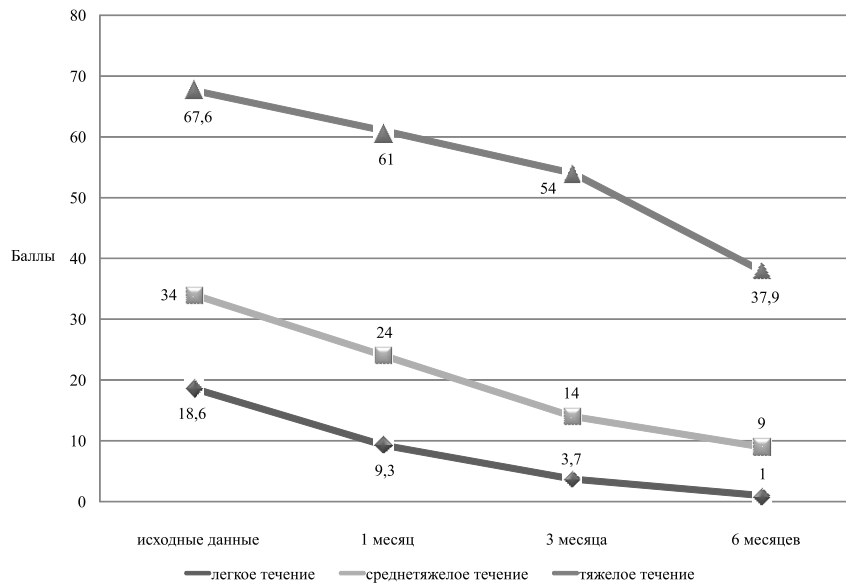


Рис. 1. Динамика симптомов атопического дерматита (по шкале SCORAD) у детей на фоне проведения базисной терапии

Ведущими параметрами, составляющими исходную формулу расстройств иммунной системы, оказались – $IFN\gamma_3^-$, IgE_3^+ , $IL-4_3^+$, $IL-13_3^+$ характеризующие наличие у детей, больных АтД, дисбаланса иммунной системы. Формула иммунных нарушений через три и шесть месяцев базисной терапии у детей с АтД не изменялась. Проведенные нами

исследования зафиксировали у детей с АтД сохранение угнетения клеточного звена иммунитета и фагоцитарной активности лейкоцитов на всем протяжении базисной терапии, выражавшееся в снижении показателей $CD3^+$, $CD4^+$, фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ) следующих степеней – $CD3_1^-$, $CD4_2^-$, $ФИ_1^-$, $ФЧ_2^-$ (рис. 2).

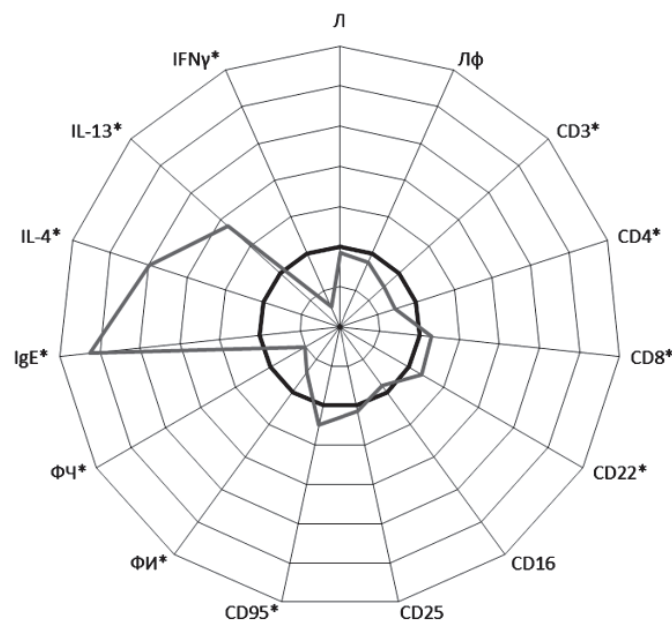


Рис. 2. Средние значения иммунных и цитокиновых параметров у детей с атопическим дерматитом до начала проведения базисной терапии:
* – достоверность от заданного уровня при $p < 0,05$, окружность – нормальные значения

Базисная терапия в течение месяца не оказывала влияния на цитокиновые показатели: уровень IL-4 в сыворотке крови практически не изменялся от уровня до лечения и составил $30,17 \pm 0,96$ pg/ml, и по-

прежнему превышал уровень здоровых детей как в сыворотке ($8,51 \pm 1,10$ pg/ml, $p < 0,001$), так и в слюне ($0,3 \pm 0,1$ pg/ml, $p < 0,001$). Аналогичная динамика отмечена в содержании IL-13 и общего IgE (табл. 3).

Таблица 3

Динамика иммунологических и цитокиновых маркеров воспаления у детей, больных атопическим дерматитом на фоне базисной терапии, средний уровень ($M \pm m$)

| Показатели и ед. измерения | Контрольная группа ($n = 30$) | Продолжительность терапии | | |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | до начала проведения базисной терапии | через 1 мес. терапии | через 6 мес. терапии |
| <i>Сыворотка крови</i> | | | | |
| Общий IgE, МЕ/мл | $31,52 \pm 8,66$ | $367,34 \pm 18,95^{\#}$ | $336,21 \pm 15,67^{\#}$ | $301,04 \pm 11,17^{\#}$ |
| IL-4, pg/ml | $8,51 \pm 1,10$ | $33,0 \pm 0,92^{\#}$ | $30,17 \pm 0,96^{\#}$ | $26,36 \pm 0,59^{\#}$ |
| IL-13, pg/ml | $8,01 \pm 1,60$ | $64,90 \pm 5,27^{\#}$ | $59,81 \pm 1,62^{\#}$ | $53,64 \pm 1,11^{\#*}$ |
| IFN γ , pg/ml | $50,61 \pm 4,24$ | $19,92 \pm 1,67^{\#}$ | $26,62 \pm 1,95^{\#}$ | $29,24 \pm 2,36^{\#}$ |
| <i>Слюна</i> | | | | |
| IL-4, pg/ml | $0,3 \pm 0,10$ | $61,54 \pm 1,87^{\#}$ | $58,87 \pm 1,56^{\#}$ | $52,16 \pm 1,22^{\#}$ |
| IL-13, pg/ml | $2,25 \pm 0,41$ | $302,41 \pm 13,07^{\#}$ | $272,49 \pm 14,43^{\#}$ | $261,56 \pm 8,61^{\#}$ |
| IFN γ , pg/ml | $65,20 \pm 3,41$ | $17,12 \pm 1,90^{\#}$ | $23,72 \pm 2,16^{\#}$ | $28,01 \pm 2,78^{\#*}$ |

Примечания: p^* – достоверность различий к показателям до лечения;
 $p^{\#}$ – достоверность различий к показателям здоровых детей.

Не зафиксировано достоверной динамики в содержании IFN γ в сыворотке крови и слюне в течение месячной базисной терапии ($26,62 \pm 1,95$ и $23,72 \pm 2,16$ pg/ml соответственно при $p > 0,05$ к показателям до лечения). Базисная терапия в течение месяца не изменила формулу расстройств иммунной системы. Продолжение терапии в течение 3 месяцев определяло дальнейшее незначительное снижение IL-4, IL-13, общего IgE и повышение IFN γ , но не обеспечивало нормализации данных показателей как системно, так и локально. Уровень IL-4 в сыворотке крови через 3 месяца составил $28,25 \pm 0,84$ pg/ml, через 6 месяцев продолжал снижаться до $26,36 \pm 0,59$ pg/ml, не достигая показателей контрольной группы $8,51 \pm 1,10$ pg/ml ($p < 0,001$) (см. табл. 3). Сывороточная концентрация IL-13 у детей с атопическим дерматитом при проведении базисной терапии колебалась от $64,90 \pm 5,27$ до $53,64 \pm 1,11$ pg/ml при уровне IFN γ от $19,92 \pm 1,67$ до $29,24 \pm 2,36$ pg/ml, что определяло регуляторный цитокиновый индекс $K_{\text{IFN}\gamma/\text{IL-13}} = 0,54 \pm 0,08$. У детей с изолированным атопическим дерматитом цитокиновый регуляторный индекс $K_{\text{IFN}\gamma/\text{IL-4}}$ в сыворотке крови после 6 месяцев терапии составил $1,11 \pm 0,12$, его локальный уровень в слюне – $0,57 \pm 0,11$.

Соотношение оппозиционных цитокинов IL-4 и IFN γ достоверно различалось во время проведения базисной терапии в за-

висимости от клинических проявлений, сопутствующей респираторной патологии. До начала лечения атопического дерматита сывороточное содержание IL-4 составило – $33,00 \pm 0,92$ pg/ml, IFN γ – $19,92 \pm 1,67$ pg/ml, при наличии клинических проявлений ринита данные показатели были соответственно – $55,2 \pm 4,2$ и $23,5 \pm 3,4$ pg/ml ($p < 0,001$) и цитокиновый регуляторный коэффициент $K_{\text{IFN}\gamma/\text{IL-4}} = 0,42 \pm 0,03$, при сочетании аллергического ринита и бронхиальной астмы $60,4 \pm 2,8$ pg/ml и $18,4 \pm 2,6$ pg/ml при $K_{\text{IFN}\gamma/\text{IL-4}} = 0,34 \pm 0,06$.

При проведении базисной терапии у больных с разной степенью тяжести дерматита отмечалась однонаправленная динамика содержания цитокинов. До начала базисной терапии уровень сывороточного IL-4 превышал показатели здоровых детей, более выражено при среднетяжелом ($27,46 \pm 2,82$ pg/ml) и тяжелом ($58,93 \pm 3,41$ pg/ml) течении, через 6 месяцев лечения данные показатели снижались, но в большинстве случаев среднетяжелого и тяжелого течения АД нормализации данных показателей не отмечено ($p < 0,001$). Аналогичная динамика отмечалась и при исследовании сывороточного уровня IL-13, но содержание цитокина достоверно зависело от длительности базисной терапии. До начала лечения уровень IL-13 при тяжелом и среднетяжелом течении составил ($63,76 \pm 3,78$ и $97,11 \pm 11,12$ pg/ml), а через

6 месяцев терапии он уменьшился в 1,5 раза ($p < 0,05$). Исследование содержания IFN γ у детей с АтД при различной степени тяжести не зафиксировало достоверного повышения показателя через 6 месяцев базисной терапии.

Проведенные исследования отметили, что базисная терапия купирует клинические проявления АтД у детей, особенно при легком течении заболевания, обладает умеренным терапевтическим эффектом, снижает активность и степень аллергического воспаления в коже, значимо не меняя иммунных механизмов развития АтД. При atopическом дерматите наблюдаются выраженные изменения в балансе IL-4, IL-13 и IFN γ , продукция которых не зависит от продолжительности базисной терапии.

Список литературы

1. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей // Российский согласительный документ по atopическому дерматиту. – М., 2002. – 190 с.
2. Геворкян О.В., Оспельникова Т.П., Ершов Ф.И. Иммунологические изменения при atopическом дерматите // Рос. аллергол. журнал. – 2010. – №6. – С. 14–19.
3. Клиническая иммунология: учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. А.М. Земскова. – М.: GEOTAR-Media, 2005. – 320 с.
4. Кудрявцева А.В. Современные аспекты патогенеза atopического дерматита у детей // Рос. аллергол. журнал. – 2010. – №5. – С. 48–57.
5. Современные аспекты иммунопатогенеза atopического дерматита // Рос. аллергол. журнал. – 2006. – №3. – С. 5–12.

6. Феденко Е.С. Основы рациональной терапии atopического дерматита // Рос. аллергол. журнал. – 2005. – №6. – С. 32–41.
7. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopie dermatitis // Acta Derm. Venerol. – 1980. – Vol. 92. – P. 44–47.

References

1. Atopicheskiy dermatit: rekomendacii dlja prakticheskikh vrachej – *Rossijskij soglasitel'nyj dokument po atopicheskomu dermatitu*. M., 2002. 190 p.
2. Gevorkjan O.V., Ospel'nikova T.P., Ershov F.I. *Immunologicheskie izmenenija pri atopicheskom dermatite* // Ros. Allergol. Zhurnal. 2010. no. 6. pp. 14–19.
3. *Klinicheskaja immunologija: uchebnoe posobie dlja studentov medicinskih vuzov* – Pod red. A.M. Zemskova. M.: GEOTAR-Media, 2005. 320 p.
4. Kudrjavceva A.V. *Sovremennye aspekty patogeneza atopicheskogo dermatita u detej* // Ros. Allergol. Zhurnal. 2010. no. 5. pp. 48–57.
5. *Sovremennye aspekty immunopatogeneza atopicheskogo dermatita* – Ros. Allergol. Zhurnal. 2006. no. 3. pp. 5–12.
6. Fedenko E.S. *Osnovy racional'noj terapii atopicheskogo dermatita* – Ros. Allergol. Zhurnal. 2005. no. 6. pp. 32–41.
7. Hanifin J.M., Rajka G. *Diagnostic features of atopie dermatitis* – Acta Derm. Venerol. 1980. Vol. 92. pp. 44–47.

Рецензенты:

Осин А.Я., д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», г. Владивосток;

Мирошниченко В.А., д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», г. Владивосток.
Работа поступила в редакцию 01.03.2012.