

Исаева Б.Э.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У ДЕТЕЙ

B.E. Isaeva

THE MODERN PRESENTATIONS ABOUT IDIOPATHIC CHILDREN THROMBOCYTOPENIA

УДК: 616:613.54/7

В статье изложены современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей.

Ключевые слова: тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопатия, лечение.

The article describes the current understanding of the etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children.

Key words: thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura, thrombocytopenia, treatment.

Термин «тромбоцитопения» означает снижение количества тромбоцитов в единице объема крови менее 150×10^9 л. Различают симптоматическую тромбоцитопению и идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП).

Симптоматическая тромбоцитопения наблюдается при повышенном поступлении кровяных пластинок в образующиеся многочисленные тромбы при ДВС- синдроме, тромбозах селезенки и усиленном их разрушении при гиперспленизме. Кроме того, тромбоцитопения может быть следствием гипопродукции кровяных пластинок при аплазии костного мозга, лейкозах, метастазах опухолей в костный мозг, нарушениях выработки тромбоцитина, а также интенсивной их фиксации в гигантских губчатых гемангиомах (синдром Казабаха-Мерипа, ТАР-синдром, синдром Вискота-Олдрича и др.) [1,10,23].

ИТП - это аутоиммунное заболевание, при котором антитела (Ат) направлены против антигенов собственных тромбоцитов (Аг Тр), и характеризуется тромбоцитопенией на фоне нормального или увеличенного количества мегакариоцитов в костном мозге без признаков поражения других ростков кроветворения. По данным С.П. Кривовой [9,10] ИТП занимает наибольший удельный вес среди всех тромбоцитопений.

В ряде стран ИТП называется болезнью Верльгофа в честь ганноверского врача, впервые описавшего это заболевание задолго до обнаружения самих тромбоцитов, т.е. 1735 году.

По данным разных исследователей заболеваемость ИТП колеблется от 1,5-2,0 до 13,0 тыс. детского населения [13, 15, 25]. Распространенность ИТП достигает 125 на 1 млн. детского и взрослого населения в год [25]. Такие колебания показателей заболеваемости ИТП исследователи объясняют влиянием климатогеографических и экологических факторов окружающей среды. Так, в Челябинской

области по результатам исследований за 1976-2005гг, заболеваемость ИТП составила 12,4 [3], а в Пермском крае - $4,88 \pm 0,39$ [13], в Воронежской области - $3,26 \pm 0,84$ на 100000 детского населения [7].

В Республике Беларусь уровень заболеваемости ИТП в 1986-2000гг. колебался в пределах $5,33 \pm 0,32$ на 100000 детского населения и не отличался от мировых данных, При этом ежегодные темпы прироста заболеваемости ИТП составили 0,23 на 100000 детского населения [25].

Результаты исследования в различных регионах показали, что ИТП среди взрослого населения встречается значительно реже. Так, в США частота ИТП составляла 58-66 случаев в год на 1 млн. взрослого населения [31], аналогичные данные получены и в Европе [4].

У детей ИТП чаще развивается в дошкольном и школьном возрасте. Среди детей старше 10-ти лет с ИТП прослеживается отчетливое преобладание девочек, которые болеют в 2 раза чаще, чем мальчики [13], а у детей дошкольного возраста ИТП диагностируется несколько реже и выявляется с одинаковой частотой среди девочек и мальчиков [5,13,25].

Однако, по мнению J.N. George [31] большинство исследований частоты ИТП имели следующие недостатки: ограниченные сроки наблюдения (в среднем 5-8 лет) за популяцией, которые препятствуют оценке динамики эпидемиологического процесса в рассматриваемых регионах, неоднозначная трактовка геморрагических проявлений у детей и отсутствие региональных регистров. Следовательно, можно предположить, что до настоящего времени нет достоверных данных об истинной заболеваемости и распространенности ИТП среди детского и взрослого населения.

Приобретенные тромбоцитопении, в патогенезе которых ведущую роль играют иммунные процессы, в зависимости от механизма образования антитромбоцитарных антител делят на четыре группы: аллоиммунные, изоиммунные, гетероиммунные и аутоиммунные [8,23].

Причиной развития приобретенной неонатальной тромбоцитопении могут быть алло-, изо- и аутоантитела изотипа IgG, которые способны проникать через маточно-плацентарный барьер [1,8,12]. Соответственно неонатальная тромбоцитопения подразделяется на аллоиммунную, изо- и трансиммунную формы [11,14,25].

Частота развития аллоиммунной тромбоцитопении составляет 1:1000-5000 живорожденных [12,21].

У 70-80% новорожденных в европейской популяции причиной продукции аллоантител является несовместимость родителей по аллоантигену HPA-1 (Human Platelet Alloantigen). Тромбоциты плода, несущие отцовский антиген, способны проникать в сосудистое русло матери во время беременности или родов и привести к аллоиммунизации с выработкой IgG-антител, которые, поступая через плаценту, вызывают неонатальную тромбоцитопению [1,12,23,25].

По аллоиммунному механизму развивается рефрактерность при переливании тромбоцитарной массы, что диктует необходимость подбора доноров по HLA- антигенам для реципиентов, нуждающихся в длительной заместительной терапии тромбоцитами [7,22]. Рефрактерность к переливаемым тромбоцитам может спровоцировать аутоиммунные реакции [6,7,22].

Достаточно редко встречается изоиммунная неонатальная тромбоцитопения, которая может развиться в результате продукции изоантител к неизменным антигенам плода gpIIb/IIIa, gpIb/IX/V и gpIV у женщин с тромбастенией Гланцмана, синдромом Бернара-Сулье и дефицитом gpIV [32].

Гетероиммунные (острые) формы чаще всего встречаются у детей раннего возраста, реже - у новорожденных, аутоиммунные (хронические) формы - у детей старшего возраста и подростков [1,2,5,11]. Гетероиммунные тромбоцитопении обычно возникают через 2-3 недели от начала вирусной инфекции, либо в эти же сроки после вакцинации или приема лекарственных веществ [1,11,22]. В последние годы отмечается увеличение острых крайне тяжелых форм аллергических тромбоцитопений, связанных с употреблением напитков, содержащих хинин («тониновая» пурпура) [8, 11, 23].

Хинин, хинидин, гепарин, сульфаниламиды, дипиридамола, фуросемид, салицилаты, дигоксин, бетта- блокаторы, парацетамол, тиазиды, котримоксазол, ампициллин, цефалоспорины, ванкомицин, левамизол, противосудорожные препараты и другие могут быть причиной гетероиммунной, гаптенной тромбоцитопении [1,2,11,16], а также выработки лекарственно-индуцированных аутоантител, которые вызывают лизис или агглютинацию кровяных пластинок [2,11,16,23].

В патогенезе гетероиммунных форм тромбоцитопении решающую роль играют циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), которые образуются из экзогенных аллергенов (гаптенов), антител к ним и компонентов комплемента. ЦИК не имеют непосредственной направленности против мембран тромбоцитов, они адсорбируются на ней пассивно через Fc-рецепторы тромбоцитов, что приводит к лизису тромбоцитов [1,15,21]. При аллергических реакциях реагинового типа лизис тромбоцитов может произойти и без образования ЦИК [20,23].

Гаптенный механизм может отмечаться у новорожденных, как следствие приема матерью лекарственных препаратов. Кроме того, лекарственные сред-

ства могут оказывать прямое токсическое действие на тромбоциты и мегакариоциты плода [1,11,12,15].

К развитию аутоиммунной тромбоцитопении приводит срыв иммунологической толерантности организма к антигену собственных тромбоцитов [1,15, 20,28]. Провоцирующими факторами развития ИТП могут быть вирусы, реже бактериальные агенты, профилактические прививки, лекарственные препараты, избыточная инсоляция, переохлаждение, физические и психические травмы, операции [1,5,8,10,11]. В реализации действия провоцирующих факторов ведущую роль играет конституциональная предрасположенность организма [11,12,13].

Особая роль вирусов в развитии ИТП обусловлена их способностью запускать аутоиммунные реакции [14,18] и непосредственно инфицировать клетки костного мозга, разрушая их путем прямого клеточного уничтожения [2,18, 20]. Аутоиммунную тромбоцитопению могут вызвать следующие вирусы: вирус кори, эпидемического паротита, краснухи, гепатита С, HbsAg; семейство ретровирусов: HTLV-1, HTV; семейство герпес-вирусов: вирус цитомегалии (CMV), вирус Эбштейн-Барр (EBV), Varicella-zoster; парвовирусВ19[5,18,23].

Аутоантитела вырабатываются обычно против неизмененных тромбоцитов gpIIb/IIIa и gpIb/IX, и чаще обнаруживаются на поверхности тромбоцитов (60- 93%), реже - сыворотке крови больных (7-33%) [16].

Развитию аутоиммунного процесса способствуют дисфункция макрофагов и дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета. У пациентов с ИТП выявлено уменьшение количества CD4+, CD25+ и нарушение их супрессивной активности [28]. Кроме того, CD3+ у больных с ИТП изменяют экспрессию генов апоптоза, и более резистентны к кортикостероидной терапии по сравнению с обычными лимфоцитами [20,29]. При дефиците Т-супрессоров В-лимфоциты могут реагировать на различные антигены, в т.ч. на собственные. Супрессорная недостаточность может развиваться в результате генетического дефекта функции Т-супрессоров, воздействия антилимфоцитарных антител, селективно подавляющих функцию Т-супрессоров, высокой концентрации циклического аденозинмонофосфата, образующегося при приеме ряда лекарственных препаратов [4,7,15].

Тромбоцито-реактивные Т-лимфоциты были обнаружены в крови пациентов с ИТП, мишенью которых являлись GPIIb/IIIa [30, 33, 20].

Активированные Т-клетки способствуют В-клеточной дифференцировке и выработке антител через цитокины. Дальнейшее взаимодействие Т и В-клеток посредством CD 154 (CD-40-CD-40L) поддерживает аутоиммунизацию тромбоцитов. В аутоиммунном процессе CD 154 управляют В-лимфоцитами [20,32].

Фиксация аутоантител комплементом обуславливает тяжелое течение ИТП, поскольку в таком слу-

чае происходит внутрисосудистая, комплемент-опосредованная деструкция тромбоцитов [2,20,35].

В патогенезе иммунопатологического (аутоиммунного) процесса при ИТП важное значение имеет макрофагальная система. Разрушение тромбоцитов в селезенке, печени и костном мозге осуществляется системой фагоцитирующих макрофагов, как в присутствии комплемента, так и без него. Усиление пролиферации, дифференцировки и созревания моноцитов и активация их функций обусловлены повышенным уровнем колониестимулирующего фактора (M-CSF) макрофагов в сыворотке крови больных ИТП [1,20,34].

Деструкция тромбоцитов с участием системы комплемента происходит путем фагоцитоза через C3b фракцию комплемента, который прикрепляется к мембране макрофагов, или непосредственно C3c компонентом комплемента без участия макрофагов [3,20,21,23].

Доказано, что антитромбоцитарные антитела взаимодействуют с определенными антигенными детерминантами мембраны тромбоцитов, которые отвечают за агрегацию и адгезию тромбоцитов, взаимодействии с сосудистой стенкой и гуморальными факторами гемостаза. Так, блокирование gpIb/11a-антигенов тромбоцитов ингибирует их агрегацию и связывание с фибриногеном, gpIb/X-антигенов - прикрепление к ним фактора Виллебранда и агрегацию [36].

При ИТП в костном мозге происходит гиперплазия мегакариоцитарного ростка с появлением молодых мегакариоцитов и повышение содержания предшественников мегакариоцитов. Нарушение процесса формирования и высвобождения тромбоцитов в костном мозге из мегакариоцитов на фоне разрушения зрелых тромбоцитов антителами в присутствии комплемента обуславливает наиболее тяжелое течение болезни. Более того, антитромбоцитарные антитела могут реагировать с антигенами мембраны мегакариоцитов и разрушать их из-за общности антигенных детерминант зрелых тромбоцитов и их предшественников.

В настоящее время не вызывает сомнения ангиотрофическая роль тромбоцитов. При тромбоцитопении снижается содержание тромбоцитарного фактора роста, который стимулирует синтез ДНК и пролиферацию эндотелиальных клеток. Из-за нарушения ангиотрофической функции тромбоцитов эндотелий сосудов истончается, в нем появляются поры, покрытые тонкой базальной мембраной, через них легко проникают эритроциты, образуя кровоизлияния [9, 20, 23]. Кроме того, из-за общности антигенных структур тромбоцитов и эндотелиальных клеток происходит разрушение эндотелиоцитов под действием антитромбоцитарных антител, что усиливает клинические проявления геморрагического синдрома.

ИТП у каждого третьего ребенка начинается без видимой причины [10,11,13,26] и проявляется спонтанным генерализованным, полиморфным и несимметричным кожно-геморрагическим синдромом по

петехиально-синячковому типу и кровотечениями из слизистых оболочек. Выраженность геморрагического синдрома зависит от количества и функциональных свойств тромбоцитов и сосудистой стенки.

Практическое значение имеет снижение числа тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, хотя геморрагический синдром появляется при их снижении менее $50 \times 10^9/\text{л}$, а угроза особенно серьезных (профузных) кровотечений, в т.ч. кровоизлияний во внутренние органы, возникает при числе тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$. Наиболее тяжелым осложнением, представляющим угрозу для жизни больного, является кровоизлияние в головной мозг [5].

По степени тяжести различают легкую («сухая» пурпура, число тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$), среднетяжелую («влажная» пурпура, число тромбоцитов $100-50 \times 10^9/\text{л}$) и тяжелую (число тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$) тромбоцитопению. Выделение таких форм несколько условное, т.к. степень тромбоцитопении не всегда соответствует степени кровоточивости [24,26].

По течению выделяют острые (продолжающиеся менее 6-ти месяцев) и хронические формы тромбоцитопении, которые подразделяются на варианты с редкими и частыми рецидивами и непрерывными рецидивами.

Хроническая тромбоцитопения, как правило, начинается постепенно, часто не имеет связи с острой вирусной инфекцией или другим провоцирующим фактором. Хронизации тромбоцитопении могут способствовать неадекватная начальная доза глюкокортикоидов, переливание тромбомассы, персистенция вирусных инфекций (вирусов гепатита В и С, CMV), хронические очаги инфекции. При длительности заболевания более 2-4-х недель до момента постановки диагноза число тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, возраст больного старше 10-ти лет являются факторами хронизации процесса.

Одной из основных задач терапии ИТП является купирование геморрагического синдрома, довольно часто представляющего угрозу для жизни больного. Купирование геморрагического синдрома достигается с помощью гемостатических препаратов. Переливание тромбоконцентрата при иммунных тромбоцитопениях и ИТП может усугубить разрушение кровяных пластинок за счет избыточного образования антител.

При наличии этиологически значимых в развитии ИТП возбудителей (вирусы) применяется этиотропная терапия, которая позволяет прервать течение довольно упорных форм этого заболевания.

Патогенетическая терапия, направленная на ликвидацию иммунного процесса, достигается применением гормональной терапии, внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), анти-В-иммуноглобулина (АДИ). Механизм действия ВВИГ обусловлен блокадой Fc-рецепторов макрофагов, что уменьшает опсонизацию тромбоцитов и предотвращает их разрушение в кровеносном русле [6, 24,26].

Терапия АДИ базируется на конкуренции кровяных пластинок с эритроцитами. Под действием АДИ эритроциты больного интенсивно разрушаю-

тся, секвестрация же тромбоцитов не происходит, так как макрофаги перегружены активированными эритроцитами. При неэффективности консервативной терапии на протяжении 3-6-ти месяцев прибегают к сплен-эктомии, которая у 75% пациентов приводит к практическому выздоровлению.

Довольно перспективным методом лечения ИТП является введение больному тромбоцитов, нагруженных винкристином [24].

Прогноз в большинстве случаев благоприятный, однако, в период значительного снижения количества тромбоцитов описаны случаи кровоизлияний в мозг [19,26,27]. У части детей может наступить спонтанное выздоровление (без терапии) в сроки от 4-6-ти недель до 3-6-ти месяцев, что соответствует периоду элиминации антитромбоцитарных антител [3,5,11,26,37].

Литература:

1. Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста/Алексеев Н.А.- М.: Гиппократ, 2009. - 648 с.
2. Агеенкова Э.В. Течение, диагностика и лечение острой и хронической тромбоцитопенической пурпуры у детей. Автореф. дис.... канд. мед. наук. - М., 2000. -24 с.
3. Волкова К.Б. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у детей Челябинской обл. за 1976-2005гг. Автореф. дис.... к. мед. наук: -Челябинск, 2007. - 22 с.
4. Гайдукова С.Н., Выдыборец С.В. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура // Проблемы вськовой охорони здоровья: Сбор. пурура -Киев, 2003. -С. 20-25.
5. Донюш Е.К.//Современное состояние вопроса об идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у детей. Ж. Педиатрия. - 1999. - № 2. - С. 56-78.
6. Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., Мансурова Е.Г. // Механизмы действия внутривенных иммуноглобулинов и перспективы их применения в детской онкогематологической практике. Ж. Гематология, онкология и иммунопатология в педиатрии. -2010.- № 4. - С.29-36.
7. Карелин А.Ф. Особенности течения и лечения рефрактерной иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей. Автореф. дис.... канд. мед. наук.- Воронеж, 2000. - 23 с.
8. Колесникова О.И. Тромбоцитопеническая пурпура у детей: Метод, рекомендации для врачей-педиатров, гематологов, интернов, клин, ординаторов и студентов - Барнаул. 2003. - 34 с.
9. Кривова С.П. Оптимизация диагностики и лечения ИТП в крупном промышленном регионе: автореф. дис. ...канд. мед. наук. - Уфа, 2006. -126 с.
10. Кузник Б.И. Клиническая гематология детского возраста / Б.И. Кузник, О.Г. Максимова. - М.: Вузовская книга, 2010. - С. 496.
11. Кузьмина Л.А. Гематология детского возраста/Л.А. Кузьмина, О.Г. Максимова - М.: Вузовская книга. - 2010. - С. 343-363.
12. Масчан А.А.//Иммунно-опосредованные тромбоцитопении новорожденных дифференциальный диагноз и принципы терапии. Ж. Педиатрия,- 2010.- № 3,- С.13-17.
13. Меркурьев Д.В. Заболеваемость, возрастная эволюция клинико-лабораторных показателей и лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей. Автореф. дис.... канд. мед. наук. - Пермь, 2007. - 24 с.
14. Петров В.Ю., Якунина Л.Н., Т.Г. Плахута. //Сравнительная характеристика острой тромбоцитопенической пурпуры у детей, ассоциированной с ОРВИ и гриппом. Ж. Педиатрия. - 2004. - № 2. - С. 30-36.
15. Петров Ю.В. // Современные аспекты этиопатогенеза, клинического течения и терапии острой тромбоцитопенической пурпуры у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2005.-210 с.
16. Петров В.Ю., Плахута Т.Г., Сосков Г.И. // Вакцино индуцированная острая тромбоцитопеническая пурпура Ж. Педиатрия. - 2006. - № 6. - С. 8-12.
17. Практическое руководство по детским болезням: учебное пособие для системы постдипломного образования / под ред. В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцева Медпрактика-М, 2003. - Т. 4: Гематология/онкология детского возраста/С.Р. Варфоломеева и др.; под ред. А.Г. Румянцева, Е.В. Самочатовой. - 2004. - 791 с.
18. Рыжова, О.Б. Гематологические синдромы при заболеваниях вирусной этиологии у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 2005. - 22 с.
19. Суходаева Н.Е.//Сравнительная эффективность стартовой терапии глюкокортикоидами ИТП у детей. Ж. Педиатрия. - 2003.-№3,-С. 11-14.
20. Современные представления о патофизиологии и терапии ИТП / В.Ю. Петров., Г.И. Сосков., Т.Г. Плахута и др. Ж. Педиатрия. - 2009. - № 4. - С. 125-132.
21. Ткаченко И.В. Клинико-иммунологическая характеристика тромбоцитопенической пурпуры и оптимизация ее лечения. Автореф. дисс....к.м.н. М., 2003,- 27 с.
22. Третьякова О.С. // Современные подходы к диагностике и лечению тромбоцитопенной новорожденных. Ж. Здоровье ребенка. - 2006. - № 1. - С. 41-44.
23. Третьякова О.С.//Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура: этиопатогенез, клиника, диагностика. Ж. Здоровье ребенка - 2007. - № 4. - С. 22-27.
24. Третьякова О.С. // Лечение ИТП у детей: реалии и перспективы. Ж. Педиатрия. - 2011. - № 4. - С. 34-41.
25. Ходулаева С.А.//Распространенность и структура заболеваемости идиопатической тромбоцитопенической пурпурой у детей Гомельской области республики Беларусь. Ж. Гематология и трансфузиология. - 2005. - Т. 50, №2. - С. 14.
26. Цымбал И.Н. // Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у детей. Ж. Лечащий врач. - 2009. - Т. 12, № 11. - С. 38-42.
27. Яблучанский Н.И.//Хроническая иммунопатологическая тромбоцитопеническая пурпура. Ж. Здоровье и болезнь. - 2012,-№4.-С. 20-22.
28. Abnormality of CD4(+)/CD25(+) regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura / B. Liu, H. Zhao, Poon M. Ceta! [et al.] // Eur. J. Haematol. - 2007. - Vol. 78, № 2. - P. 139-143.
29. Beardsley DS. ITP in the 21st century. Hematology. TheEducation Program of the American Society of Hematology AmericanSociety of Hematology. Sem. Hematol. 2006:402-407.
30. Disturbed apoptosis of T-cells in patients with active idiopathicthrombocytopenic purpura / B. Olsson, P.O. Anders- son, S. Jacobsson [et al.] // ThrombHaemost. - 2005. - Vol. 93, №1. -P. 139-144.
31. George JN, ES-Harake MA, Aster RH. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In Williams Hematology, ed. E Beutler, MA Lichtman, BS Collier, TJ Kipps, 1995;pp. 1315-55. New York: McGraw-Hill.
32. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management / R. Stasi, M.L. Evangelista, L. Stipa [et al] // Thrombosis and Haemostasis. - 2008. - Vol. 99, №1.-P. 4-13.

33. Immunodominant epitopes on glycoprotein lib-III are cognized by autoreactive T-cells in patients with immune
34. thrombocytopenic purpura / M. Kuwana, j. Kaburaki, H. Kita- sato [etal.]//Blood.-2001.-Vol.98,№ 1.-P. 130-139.
35. Mc Millan R. Prospective evaluation ofthe immunobead assay for the diagnosis adult chronic immunethrombocytopenic purpura (ITP) / R. Mc Millan, L. Wang, P. Tani//J.Thromb. Haemost.- 2003.-Vol. 1, № 3. - P.485-491.
36. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP / B. Zhou, H. Zhao, RC. Yang Z.C. Han // Crit. Rev. Oncol. Hematol. - 2005. - Vol. 54, № 2. - P. 107-116.
37. T-cell-mediatedcytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura / B. Olsson P.O. Anders- son M. Jernas [et al.] //Nature Med. - 2003. - Vol. 9, № 9. - P. 1123-1124.

Рецензент: д.м.н., профессор Буйлашев Т.С.