

Анализ клинико-иммунологических показателей у детей с суставной патологией

А.Ю. Спиваковская, Ю.М. Спиваковский, Ю.В. Черненко

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

Analysis of clinical and immunological parameters in children with joint pathology

A.Yu. Spivakovskaya, Yu.M. Spivakovskiy, Yu.V. Chernenkov

Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russia

С целью сравнительного анализа клинико-иммунологических показателей у детей с ювенильным идиопатическим артритом ($n=56$) и реактивными артритами ($n=22$) осуществлено определение концентрации отдельных Th1- (IL-1 β , IL-6, INF- γ), Th2- (IL-4) и Th17-ассоциированных интерлейкинов (IL-17) в сыворотке крови. Проведено клиническое обследование пациентов, учтена длительность заболевания, объем медикаментозной терапии, показатели функционального статуса. Концентрация интерлейкинов в сыворотке крови определена методом иммуноферментного анализа с применением готовых коммерческих наборов.

Установлено, что течение ювенильного идиопатического артрита и реактивных артритов характеризуется определенной односторонностью нарушений в системе Th1- и Th2-ассоциированных цитокинов. Определены ключевые корреляционные связи между изучаемыми интерлейкинами при указанных заболеваниях. Предложен взаимосвязанный анализ показателей иммунологической активности, позволяющий упростить дифференциальную диагностику суставной формы ювенильного идиопатического артрита и реактивных артритов.

Ключевые слова: дети, ревматология, ювенильный идиопатический артрит, реактивный артрит, цитокины.

Для цитирования: Спиваковская А.Ю., Спиваковский Ю.М., Черненко Ю.В. Анализ клинико-иммунологических показателей у детей с суставной патологией. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 55–59. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–55–59

For the purpose of comparative analysis of clinical and immunological parameters in children with juvenile idiopathic arthritis ($n=56$) and reactive arthritis ($n=22$) we determined the concentration of individual Th1- (IL-1 β , IL-6, INF- γ), Th2- (IL-4) and Th17-associated interleukins (IL-17) in the blood serum. We conducted clinical examination of the patients, taking into account the duration of the disease, the amount of drug therapy and indicators of functional status. The concentration of interleukins in the serum was determined by enzyme immunoassay using ready-made commercial kits.

We found that the course of juvenile idiopathic arthritis and reactive arthritis is characterized by a certain unidirectionality of disorders in the system of Th1- and Th2-associated cytokines. There were identified key correlations between the studied interleukins for the diseases concerned. We proposed an interrelated analysis of immunological activity indicators, which allowed simplifying the differential diagnostics of articular form of juvenile idiopathic arthritis and reactive arthritis.

Key words: children, rheumatology, juvenile idiopathic arthritis, reactive arthritis, cytokines.

For citation: Spivakovskaya A.Yu., Spivakovskiy Yu.M., Chernenkov Yu.V. Analysis of clinical and immunological parameters in children with joint pathology. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(6): 55–59 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–55–59

Своевременная диагностика различных по своей природе заболеваний, проявляющихся воспалительными изменениями суставного аппарата ребенка, является одной из приоритетных задач современной детской ревматологии. Одним из наиболее серьезных, потенциально инвалидизирующих и резко отягощающих прогноз заболеваний остается ювенильный идиопатический артрит. По определению Международной лиги ревматологических ассо-

циаций (ILAR), – это артрит неизвестной этиологии, начинающийся в возрасте до достижения 16 лет и длящийся более 6 нед, при условии исключения другой патологии суставов [1]. Вместе с тем своевременная дифференциальная диагностика различных вариантов суставной формы ювенильного артрита и реактивной артропатии является одной из сложнейших задач. Оба заболевания могут дебютировать после перенесенной инфекции, нередко проявляются стойким суставным синдромом и сопровождаются выраженными воспалительными изменениями в клиническом и иммунологическом анализах крови [2]. Реактивные артриты (артропатии) – группа асептических (негнойных) заболеваний суставов, индуцированных инфекцией внесуставной локализации и развивающихся через 2–4 нед после нее [3].

Значимая роль в развитии патологического процесса при ювенильном идиопатическом артрите принадлежит иммунным нарушениям. К иммунологическим маркерам, клиническое значение которых

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Спиваковская Анна Юрьевна – к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0002-3077-570X

Спиваковский Юрий Маркович – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0002-8918-2204

Черненко Юрий Валентинович – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0002-6896-7563 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

в последние годы служит предметом наиболее интенсивных исследований в детской ревматологии, относятся провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины (IL)-1 β , -6, -17, интерферон-гамма (INF- γ) [4, 5]. Кроме того, следует указать, что INF- γ , являясь продуктом Т-хелперов 1-го типа, вместе с другими цитокинами активирует макрофагальный ответ, что может играть важную роль в активизации фагоцитарного и цитотоксического эффектов у пациентов с реактивными артритами.

Именно сходство в течении суставного синдрома на ранних этапах развития ювенильного идиопатического артрита и реактивных артритов обуславливает сложность проведения дифференциальной диагностики указанных состояний и определяет актуальность поиска дополнительных информативных критериев для этого. Такими дополнительными критериями могли бы стать клиничко-иммунологические особенности, изучение которых, основанное на понимании роли цитокинов в формировании и течении различных вариантов ювенильного идиопатического артрита и реактивных артритов, позволит выявлять ранние предикторы этих патологических состояний.

Цель работы: для уточнения иммунологических параметров течения заболеваний определить концентрацию отдельных Th1- (IL-1 β , IL-6, INF- γ), Th2- (IL-4) и Th17-ассоциированных интерлейкинов (IL-17) в сыворотке крови у детей с ювенильным идиопатическим артритом и реактивным артритом.

Характеристика детей и методы исследования

В исследовании приняли участие 78 детей в возрасте от 13 мес до 16 лет 11 мес (средний возраст $8,74 \pm 3,6$ года). Группа детей с верифицированным диагнозом суставной формы ювенильного идиопатического артрита включала 56 пациентов (средний возраст $10,2 \pm 3,8$ года), группа реактивных артритов – 22 ребенка (средний возраст $7,49 \pm 3,95$ года). Для адекватного сравнения выявляемых взаимосвязей между изучаемыми цитокинами проводили аналогичный анализ в группе ($n=20$) относительно здоровых детей (средний возраст $9,2 \pm 3,99$ года).

Обследование и верификацию диагноза у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом осуществляли в соответствии со стандартами Минздрава России и клиническими рекомендациями Союза педиатров России [6]; обследование детей из группы реактивных артритов – в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с реактивным артритом [7]. У всех пациентов проводили клиническую оценку пораженных суставов (ограничение подвижности суставов, их болезненность при пальпации, повышение температуры кожного покрова над пораженным суставом и изменение его объема); определяли продолжительность суставного синдрома, выполняли стандартное диагностическое обследование. Для оценки

активности ювенильного идиопатического артрита проведено анкетирование с использованием визуальной аналоговой шкалы, родительской версии опросника The Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).

Группа детей с ювенильным идиопатическим артритом включала 30 пациентов с олигоарткулярным вариантом течения заболевания и 26 – с полиарткулярным вариантом. Все дети с олигоарткулярным вариантом отвечали критериям ILAR [6, 8] – артрит с поражением 1–4 суставов в течение первых 6 мес болезни, с продолжительностью заболевания от момента дебюта не менее одного года. Дети с полиарткулярным (PФ*-негативным) ювенильным идиопатическим артритом, согласно критериям ILAR, имели поражения (артрит) пяти и более суставов в течение первых 6 мес болезни и отрицательный тест на PФ-фактор. Диагноз реактивного артрита устанавливали у пациентов моложе 16 лет, имеющих суставной синдром длительностью менее 6 нед.

Все пациенты получали базисную противовоспалительную терапию, которая была представлена метотрексатом в подавляющем большинстве случаев у пациентов с олигоарткулярным ювенильным идиопатическим артритом и у всех пациентов с полиарткулярным вариантом заболевания. При этом в группе с олигоарткулярным вариантом генно-инженерные биологические препараты получали не более 10% ($n=3$) больных, а в группе с полиарткулярным вариантом – более 42% ($n=12$) пациентов. Средняя продолжительность противоревматической терапии пациентов с олигоарткулярным артритом на момент исследования составляла $3,7 \pm 0,65$ года, а у пациентов с полиарткулярным ювенильным идиопатическим артритом – $5,2 \pm 0,75$ года. Все пациенты с реактивными артритами получали препараты группы нестероидных противовоспалительных средств.

Концентрацию интерлейкинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением готовых коммерческих наборов для выявления IL-1 β , IL-4, IL-6, INF- γ фирмы «Вектор-Бест-Европа» (Новосибирск, Россия) и IL-17 фирмы «eBioscience» (Вена, Австрия). Работу проводили по стандартной методике в соответствии с инструкцией по применению наборов на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Lazurite» (Dynex Technologies Inc., США).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием методов вариационной статистики и стандартного пакета компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0. При нормальном распределении переменных вычисляли среднюю арифметическую и ее стандартную ошибку ($M \pm m$), а при распределении, отличном от нормального, рассчитывали медиану (Me)

* Ревматоидный фактор.

с интерквартильным размахом 25–75-й процентиль (25Q;75Q). Взаимосвязь между изучаемыми количественными параметрами оценивали с помощью метода ранговой корреляции Спирмена (r). Критические значения коэффициента корреляции определяли в зависимости от уровня значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$. Силу корреляции считали: слабой при коэффициенте корреляции, равном 0–0,30, умеренной – при 0,31–0,50, значительной – при 0,51–0,69, сильной – при 0,7–0,9, очень сильной – при 0,91 и выше. Достоверными считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлена клинико-лабораторная характеристика обследованных детей. В табл. 2 приведены результаты определения содержания цитокинов у детей с суставной формой ювенильного идиопатического артрита, у пациентов с реактивными артритами и в группе сравнения. Выявлено, что у детей с юве-

нильным идиопатическим артритом повышена концентрация в сыворотке крови ряда цитокинов (IL-1 β , IL-6, INF- γ) по отношению к аналогичным показателям у детей с реактивными артритами и группы сравнения. При этом установлены изменения уровня определяемых показателей у больных с разными вариантами ювенильного идиопатического артрита.

У детей с ювенильным идиопатическим артритом отмечали более высокую концентрацию Th1-ассоциированных цитокинов по отношению к аналогичным показателям у детей с реактивными артритами и из группы сравнения. Так, если концентрация IL-1 β в 1,5–2 раза превышала аналогичный показатель у пациентов с реактивными артритами и у относительно здоровых детей, то концентрация INF- γ была выше в 1,9 раза, чем у пациентов с реактивными артритами, и в 3,5 раза, чем у значения группы сравнения. В то же время концентрация Th2-ассоциированного цитокина (IL-4) в сыворотке крови детей с ювенильным идиопатическим артритом

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных детей в группах, (M+m)

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the examined children in groups.

Признак	ЮИА, n=56		РеА, n=22
	оЮИА, n=30	пЮИА, n=26	
Длительность болезни, годы	4,39±0,8	5,8±0,8	0,15±0,02
Возраст начала болезни, годы	4,43±0,71	4,42±0,71	4,95±0,85
Количество пораженных суставов	1,92±0,36	6,5±2,1	1,21±0,24
СОЭ, мм/ч	11,4±2,7	13,4±3,2	12,1±1,9
Количество лейкоцитов ·10 ⁹ л	9,3±2,9	10,2±2,8	8,56±1,76

Примечание. Здесь и в табл. 2: ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; РеА – реактивные артриты; оЮИА – олигоарткулярный ювенильный идиопатический артрит; пЮИА – полиарткулярный ювенильный идиопатический артрит.

Таблица 2. Содержание и баланс Th1-, Th2- и Th17- ассоциированных цитокинов в сыворотке крови обследованных детей, Me (Q25; Q75)

Table 2. Content and balance of Th1-, Th2- and Th17-associated cytokines in the blood serum of the examined children

Показатель	ЮИА, n=56		РеА, n=22	Группа сравнения, n=20
	оЮИА, n=30	пЮИА, n=26		
IL-1 β , пг/мл	2,69 (1,9; 3,7) 3,3* (2,0; 3,7)	2,05 (1,4; 3,7)	1,7 (1,9; 3,5)	1,4 (1,2; 2,2)
IL-6, пг/мл	5,6 (2,6; 9,8) 6,7* (2,8; 11,4)	4,75 (2,1; 6,5)	3,8 (2,9; 5,2)	3,2 (2,2; 4,8)
INF- γ , пг/мл	24,65* (12,75; 45,3) 16,15 * (13,45; 27,2)	33,6 * (20,4; 60,1)	12,75* (10,2; 31,6)	6,95 (4,7; 8,5)
IL-4, пг/мл	1,65 (0,7; 1,9) 1,05 (0,6; 1,4)	1,45 (0,9; 2,1)	1,45 (1,2; 2,1)	1,4 (1,1; 2,0)
IL-17, пг/мл	2,85 (2,4; 3,2) 3,1 (2,8; 3,7)	2,7 (1,8; 3,0)	2,1 (1,9; 2,4)	3,3 (2,6; 3,8)
INF- γ /IL-4	15,3±3,7	23,2±5,2	8,8±2,9	5,0±1,9
INF- γ /IL-17	5,2±1,4	12,4±2,4	6,1±1,7	2,1±0,7

Примечание. * $p < 0,05$ – по отношению к группе сравнения.

не отличалась от показателей в группе сравнения и у детей с реактивными артритами.

При олигоартикулярном ювенильном идиопатическом артрите концентрация в крови ряда цитокинов — IL-1 β , IL-6, INF- γ в 2 раза превышала аналогичные показатели у относительно здоровых детей, содержание IL-4 было ниже в 1,3 раза, а содержание IL-17 находилось на уровне группы сравнения. При полиартикулярном варианте заболевания концентрация в крови IL-1 β , IL-6 была в 1,5 раза выше, а INF- γ — в 4,8 раза выше, чем в группе сравнения, на фоне незначительного превышения содержания IL-4 и умеренного снижения содержания IL-17.

У пациентов с реактивными артритами при отсутствии значимых отличий в концентрации IL-1 β , IL-6, IL-4 в сыворотке крови от аналогичных показателей у относительно здоровых детей отмечали увеличение уровня INF- γ в 1,8 раза и снижение уровня IL-17 в 1,5 раза.

С продукцией таких цитокинов, как IL-1 β , IL-2, INF- γ , TNF- α связывают иммунорегуляторный компонент активации Т-лимфоцитов по Th1-типу при развитии ювенильного идиопатического артрита, в то время как эффекторный компонент обусловлен активацией макрофагов. Процессы поляризации иммунного ответа по Th1-типу служат важным патогенетическим звеном в реализации воспаления при ювенильном идиопатическом артрите [9, 10]. Нарушение баланса в системе Th1/Th2 клеток способствует хронизации воспалительного процесса и определяет сдвиг иммунного ответа по клеточному (Th1) или гуморальному (Th2) типу [9]. По изменению спектра цитокинов в сыворотке крови или изменению их концентрации можно характеризовать системные воспалительные реакции и функциональные иммунные нарушения.

При анализе результатов исследования цитокинов у детей с ювенильным идиопатическим артритом, реактивными артритами и группы сравнения проводили расчет коэффициентов Th1/Th2, Th1/Th17, Th2/Th17. Согласно полученным данным, течение ювенильного идиопатического артрита и реактивных артритов обусловлено главным образом дисбалансом в системе INF- γ /IL-4. Установлено, что иммунные различия течения олигоартикулярного и полиартикулярного вариантов ювенильного идиопатического артрита связаны с дисбалансом в системе Th1/Th17 и Th2/Th17. Кроме того, показано, что дисбаланс Th1/Th2, имеющий место у больных с суставной формой ювенильного идиопатического артрита, в большей мере выражен при полиартикулярном варианте болезни.

В целом у детей с артритом выявлено смещение иммунных реакций в сторону активации Th1-ассоциированных цитокинов по отношению к аналогичным показателям у детей из группы сравнения, но при ювенильном идиопатическом артрите этот

дисбаланс был значительнее, чем при реактивных артритам. Ключевую роль в смещении иммунных реакций с активацией Th1-клеток при артритам играло изменение соотношения Th1/Th2-ассоциированных цитокинов (INF- γ /IL-4), а нарушение баланса в системе Th1/Th17-клеток было обусловлено сдвигом в системе INF- γ /IL-17.

Корреляционный анализ позволил уточнить характер связи между изученными интерлейкинами у пациентов с суставной формой ювенильного идиопатического артрита. При олигоартикулярном варианте установлена умеренной силы корреляционная связь между уровнем IL-6 и IL-1 β ($r=0,42$; $p<0,05$), IL-4 ($r=-0,42$; $p<0,05$), INF- γ ($r=-0,40$; $p<0,05$); прямая значительная связь INF- γ и IL-4 ($r=0,52$; $p<0,001$), слабая — с IL-17 ($r=0,34$; $p<0,1$). При полиартикулярном варианте болезни получена прямая от умеренной до значительной силы корреляционная связь между уровнем IL-1 β и IL-6 ($r=0,44$; $p<0,05$), IL-4 ($r=0,62$; $p<0,001$), IL-17 ($r=0,62$; $p<0,001$), а также прямая умеренной силы корреляционная связь между уровнем IL-6 и IL-17 ($r=0,53$; $p<0,01$).

Имунорегуляторный компонент, обусловленный активацией Th1-ассоциированных цитокинов у больных с различными вариантами течения суставной формы ювенильного идиопатического артрита, имеет свои особенности. У детей с олигоартикулярным вариантом по мере увеличения длительности заболевания регистрировали более высокую концентрацию IL-1 β и IL-6 на фоне более низкого уровня IL-4 и INF- γ , в то время как при полиартикулярном варианте болезни — высокие показатели IL-1 β и INF- γ на фоне низкого уровня IL-6. Увеличение содержания Th1-ассоциированных цитокинов на фоне снижения уровня IL-4 и активации IL-17 отмечали при олигоартикулярном варианте, а при полиартикулярном варианте — низкий уровень IL-17 на фоне нормальной концентрации IL-4.

В результате анализа взаимосвязи изученных иммунных параметров у пациентов с реактивными артритам установлена прямая значительной силы корреляционная связь между показателями IL-1 β и IL-17 ($r=-0,52$; $p<0,01$), прямая от умеренной до значительной силы связь между уровнем INF- γ и IL-4 ($r=0,47$; $p<0,05$), IL-17 ($r=0,56$; $p<0,01$), между монокитарным хемоаттрактантным протеином (MCP-1) и IL-4 ($r=0,42$; $p<0,05$).

Сравнивая значимость корреляционных связей учитываемых цитокинов, можно выделить ключевые корреляционные пары: для олигоартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита — INF- γ и IL-4; для полиартикулярного варианта — IL-1 β и IL-4, IL-1 β и IL-17, IL-6 и IL-17; для реактивных артритов — INF- γ и IL-17, IL-1 β и IL-17. В целом из представленных данных следует, что биологические эффекты отдельных интерлейкинов реализуются посредством тесной взаимосвязи в системе цитокинового обмена и имеют

свои особенности в зависимости от основного патологического процесса.

Таким образом, течение ювенильного идиопатического артрита и реактивных артритов характеризуется определенной однонаправленностью нарушений в системе Th1- и Th2-ассоциированных цитокинов. Это укладывается в общую картину развертывания каскада иммуновоспалительных реакций, носящую относительно универсальный характер, но как по силе выраженности установленного дисбаланса,

так и по характеру выявленных взаимосвязей учитываемых иммунологических параметров течение заболеваний имеет свои особенности. Наиболее информативным на этапе дифференциальной диагностики суставной формы ювенильного идиопатического артрита и реактивных артритов можно считать анализ показателей иммунной активности воспалительной реакции, направленный на выявление ключевых взаимосвязей между иммунологическими маркерами данных патологических состояний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Hofer M.F., Mouy R., Prieur A.M. Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria. *J Rheumatol* 2001; 28(5): 1083–1090.
2. Цурикова Н.А., Лигостаева Е.А., Жолобова Е.С. Сравнительная эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении ранних олигоартритов у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2015; 94(2): 125–130. DOI:10.24110/0031-403X-2015-94-2-125-130 [Curikova N.A., Ligostaeva E.A., Zholobova E.S. Comparative effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of early oligoarthritis in children. *Pediatrics. Journal named after G.N.Speransky* 2015; 94 (2): 125–130. DOI:10.24110/0031-403X-2015-94-2-125-130 (in Russ)]
3. Давлетгильдеева З.Г., Карибаева Д.О., Каматаев А.С., Балтабай Р.Р., Кожин А.Б., Кенжебеков А.О., Бейкутлы Н. Особенности современного течения реактивных артритов у детей. *Молодой ученый* 2016; 6: 278–280. [Davletgil'deeva Z. G., Karibaeva D. O., Kamataev A.S., Baltabaj R.R., Kozhin A.B., Kenzhebekov A.O., Bejkutuly N. Features of the current course of reactive arthritis in children. *Molodoy uchenyj* 2016; 6: 278–280. (in Russ)]
4. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К., Колупаева Е.А., Чижевская И.Д., Довнар-Запольская О.Н., Коваленко Т.В. Характеристика клинико-иммунологических показателей у детей с ювенильным ревматоидным артритом и ювенильной склеродермией. *Кардиология в Беларуси* 2009; 4(3):55–63. [Beljaeva L.M., Hrustaleva E.K., Kolu-paeva E.A., Chizhevskaja I.D., Dovnar-Zapol'skaja O.N., Kovalenko T.V. Characteristics of clinico-immunological indices of children with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile scleroderma. *Kardiologiya v Belarusi* 2009; 4(3): 55–63. (in Russ)]
5. Литвицкий П.Ф. Система иммунобиологического надзора и иммунопатологические синдромы. *Вопр соврем педиатр* 2007;6(3):63–70. [Litvitsky P.F. immunobiological control system and immunopathological syndromes. *Vopr Sovrem Pediatr* 2007; 6(3): 63–70. (in Russ)]
6. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ювенильным артритом. Москва: Союз педиатров России 2013; 33. [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with juvenile arthritis. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii 2013; 33. (in Russ)]
7. Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с реактивным артритом. М 2015; 19. [Baranov, A.A. Federal clinical guidelines for assisting children with reactive arthritis. Moscow 2015; 19. (in Russ)]
8. Raggatt L.J., Partridge N.C. Cellular and Molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem* 2010; 285(33): 25103–25108. DOI: 10.1074/jbc.R109.041087.
9. Хаитов, Р.М., Игнат'ева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М: Медицина 2000; 430. [Haitov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. Immunology. Moscow: Meditsina 2000; 430. (in Russ)]
10. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 636. [Haitov R.M., Il'ina N.I. Allergology and Immunology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media 2009; 636. (in Russ)]

Поступила 28.02.2018

Received on 2018.02.28

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.