

УДК: 615.036.8-002-053.2

В.М. Дудник, О.В. Березницький, Ю.В. Вижга**Особливості запальної відповіді у пацієнтів, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит з проявами синдрому вторинної міопатії**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):92-95; doi10.15574/SP.2015.71.92

Мета: клінічно оцінити інтенсивність запальної відповіді у дітей, хворих на ЮРА з ознаками синдрому вторинної міопатії (ВМ).**Пацієнти і методи.** Під спостереженням знаходилось 72 дитини з ЮРА віком 11,3 (8,6; 15,2) року. Першу групу склали 43 дитини з виразними проявами ВМ, другу групу – 29 дітей без проявів ВМ. Усіх пацієнтів обстежували з використанням клінічних і лабораторних методів дослідження.**Результати.** Клінічні прояви ВМ зустрічаються переважно серед пацієнтів з моноартритом (58,14±2,87)%, помірною активністю процесу (41,86±4,08)% та функціональною недостатністю (62,79±3,96)%. Перебіг ЮРА, що супроводжується клінічними проявами ВМ, характеризується вищою активністю запальної відповіді з гіперпродукцією С-реактивного протеїну (7,25 (5,45; 10,5)) мг/л та основних прозапальних цитокінів – ІЛ-1β (7,6 (4,5; 10,9)) пг/л та ІЛ-6 (6,8 (4,1; 7,8)) пг/л. Підвищений вміст транскрипційного фактора NF-κB (7,1 (4,8; 8,4)) пг/л, переважно серед пацієнтів з проявами ВМ (на 23,46±2,18)% при ЮРА, обґрунтовує патогенетичне значення запальної відповіді у формуванні клінічних проявів синдрому. Визначення вмісту креатинкінази-ММ з високою чутливістю (91,6±3,08)% може використовуватись у ревматологічній практиці в якості маркера та предиктора розвитку синдрому ВМ.**Висновки.** Перспективним залишається подальше вивчення патогенетичних аспектів формування синдрому ВМ у пацієнтів з ЮРА, а також оцінка зв'язку з клініко-лабораторними маркерами активності процесу, з метою модифікації підходів до його корекції.**Ключові слова:** вторинна міопатія, ювенільний ревматоїдний артрит.**Вступ**

Вивченню проблеми вторинної міопатії (ВМ), як прояву міофасціального больового синдрому, в останні три десятиріччя приділялося багато уваги у вітчизняних і зарубіжних дослідженнях, однак у дітей це питання залишається маловивченим.

Існує дві актуальні теорії патогенезу ВМ при ревматологічній патології, у тому числі при ювенільному ревматоїдному артриті (ЮРА). Перша полягає у порушенні центральних механізмів сприйняття болю, якісної зміни ніцоцепції, центральної сенситизації [1,3]. Друга теорія полягає у первинному виникненні локального больового вогнища в м'язі з наступною генералізацією процесу [2]. На сучасному етапі вивчення ВМ адекватною є інтеграція обох теорій у єдину ланку патогенезу, в контексті формування проявів патологічного процесу на фоні основного захворювання, зокрема ЮРА [4,7]. Актуальними є і дослідження на рівні клітинного ядра, особливо вивчення ролі транскрипційних факторів у патогенезі формування проявів ВМ, стимульованої тривалим запальним процесом. При патологічних станах в м'язовій системі слід зважати на порушення обміну речовин, перш за все ферментної системи регенерації макроергів – АТФ та фосфокреатину, а також на зміни самого скоротливого білкового субстрата вродженого чи набутого характеру. Так, найчастіше ВМ виникають у результаті розвитку дистрофічно-склеротичних змін у міофібрилах м'язового волокна в результаті тривалого впливу на м'яз патологічного процесу, зокрема запалення [6]. Отже питання патогенезу ВМ при ЮРА є багатограним, включає декілька рівноправних ланок та потребує подальшого вивчення, оскільки не до кінця з'ясованими залишаються аспекти впливу факторів запалення, імунологічної відповіді на формування клінічних синдромів, його інтенсивності та ступеня впливу на функціональний стан дітей.

Метою роботи було оцінити активність запальної відповіді, окремих показників пошкодження м'язової тканини у пацієнтів, хворих на ЮРА з проявами синдрому вторинної міопатії.

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилось 72 дитини з ЮРА, що перебували на диспансерному обліку та лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні. Вік дітей становив 11,3 (8,6; 15,2) року. Дівчаток було 42 (58,33±4,78%) та хлопчиків – 30 (41,67±4,78%). Першу групу склали 43 (68,06±4,16%) дитини з виразними проявами ВМ. До другої групи увійшли решта дітей (29 осіб, 40,28±4,16%), що не мали подібної клінічної симптоматики. Вік дітей першої групи склав 12 (7,5;15) років. Тривалість захворювання у дітей першої групи становила 28 (10;39) місяців. Вік дітей другої групи становив 13 (11;17) років, тривалість захворювання другої групи становила 24 (17;48) місяці.

Верифікація діагнозу ЮРА проводилась на основі Клінічного уніфікованого протоколу надання медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний ревматоїдний артрит, №832 від 22.10.2012 р. У ході дослідження пацієнтів обстежували з використанням клінічних і лабораторних методів за такими параметрами: оцінка скарг дитини та об'єктивне обстеження, визначення активності запального процесу та ступеня дегенеративно-деструктивних змін на момент дослідження. Оцінка суглобового синдрому проводилась із використанням шкали Річі. Оцінка загального стану пацієнта проводилась із використанням візуальних аналогових шкал, альгометричної шкали Очера та запитальників оцінки якості життя (Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ та SF-36).

Визначення показників активності запального процесу – вмісту С-реактивного протеїну та прозапальних цитокінів – проводили за допомогою методу латекс-агло-

тинації на модульно-аналітичній системі закритого типу Cobas (i 501, e 601) та імуноферментним методом ELISA за допомогою тест-системи Immunotech (Франція). Вміст нуклеарного фактору-кВ визначали за допомогою імуноферментного аналізу ELISA з використанням набору реагентів Elabscience (Китай). З метою оцінки функціонального стану м'язової системи проводили визначення вмісту креатинкінази-ММ у сироватці крові кінетичним методом.

Дані досліджень проаналізовано згідно з рекомендаціями щодо статистичної обробки результатів медико-біологічних досліджень та з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0. Для кожної групи показників визначали середнє арифметичне (М), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку (m). Достовірність різниці між середніми значеннями оцінювали за таблицею критеріїв Стюдента для непараметричних показників. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз клінічних особливостей ЮРА у дітей обох груп показав, що у дітей з проявами ВМ суглобовий синдром частіше характеризувався моноартритом (58,14±2,87)%, у дітей другої групи спостерігалась подібна тенденція переважання моноартриту (48,27±3,24)%, однак достовірно частіше спостерігався поліартрит (24,14±3,38)% на 42,21±3,11%. Суглобовий синдром за типом олігоартриту майже з однаковою частотою спостерігався у дітей першої та другої груп (27,91±2,94 та 27,58±3,35)% відповідно.

У дітей першої групи з ознаками ВП на 43,22±4,19% частіше зустрічалась помірна активність процесу (41,86±4,08)%, у той час як у дітей другої групи переважала мінімальна активність захворювання (55,17±4,34)%. Висока активність захворювання спостерігалась з однаковою частотою у дітей з проявами ВМ та у пацієнтів другої групи. Щодо порушення функції суглобів, то у дітей першої групи з проявами ВМ достовірно частіше — у 2,8 рази — спостерігалась помірна та виражена функціональна недостатність (62,79±3,96% та 13,96±4,28% відповідно) порівняно зі значеннями дітей другої групи. Пацієнтам другої групи була більш притаманна мінімальна функціональна недостатність, що спостерігалась у переважній більшості обстежених дітей (72,41±3,29)%.

У дослідженні вивчалися показники активності запальної відповіді як на рівні транскрипційних факторів, зокрема NF-кВ, як одного з головних регуляторів апоптозу, так і на рівні гуморальних речовин — прозапальних цитокінів (інтерлейкінів-1β, -6), вмісту С-реактивного протеїну, циркулюючих імунних комплексів. Підвищення вмісту С-реактивного протеїну спостерігалось у 39 (92,85±2,74)% пацієнтів з проявами ВМ, що на 10,98±1,13% вище за показник дітей другої групи. Слід зазначити, що підвищений вміст С-реактивного протеїну визначали серед пацієнтів з моно- (87,17±2,94)%, оліго- (85,0±3,11)% та поліартритом (84,62±3,26)% без достовірної різниці серед дітей обох груп. У дітей з ЮРА вміст

Таблиця 1

Вміст окремих гострофазових показників у обстежених дітей

Показник	Діти з ВМ (n=43)	Діти без ВМ (n=29)	Здорові діти (n=30)
С-реактивний протеїн, мг/л	7,25 (5,45; 10,5)*	6,4 (4,0; 9,7)	1,5 (0,75; 3,4)
ШОЕ, мм/год	21,7 (15,5; 40,0)	19,3 (15,0; 35,0)	10,5 (7,0; 12,5)

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з показниками дітей без клінічних проявів ВМ.

Маркери активності запальної відповіді у обстежених дітей

Показник	Діти з ВМ (n=43)	Діти без ВМ (n=29)	Здорові діти (n=30)
ІЛ-1β, пг/л	7,6 (4,5; 10,9)	7,1 (3,8; 9,5)	0,76 (0,24; 1,6)
ІЛ-6, пг/л	6,8 (4,1; 7,8)*	5,6 (4,9; 7,3)	1,18 (0,1; 1,7)
NF-кВ, пг/л	7,1 (4,8; 8,4)*	6,4 (4,8; 7,9)	1,6 (0,56; 2,24)

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з показниками дітей без проявів ВМ.

С-реактивного протеїну значно перевищував показник контрольної групи практично здорових дітей (табл. 1). Однак серед пацієнтів з клінічними проявами ВМ вміст С-реактивного протеїну виявився на 11,81±2,19% разів вищим за значення другої групи дітей.

Значення вмісту С-реактивного протеїну знаходилося у межах довірчого інтервалу — 7,97±2,52 мг/л для дітей першої групи та — 6,85±2,85 мг/л для дітей другої групи. На основі вмісту С-реактивного протеїну ми проаналізували індекс ШАХ (DAS). Так, у дітей першої групи з проявами ВМ індекс ШАХ на основі С-реактивного протеїну склав 3,47±0,51 та перевищував значення дітей другої групи на 13,90±1,86%. У дітей другої групи індекс ШАХ на основі С-реактивного протеїну становив 3,18±0,54.

Також у дітей з ЮРА було проаналізовано вміст ключових прозапальних цитокінів — ІЛ-1β та ІЛ-6. У 41 (56,94±4,03)% дитини з ЮРА виявили достовірне підвищення вмісту ІЛ-1β порівняно з показниками практично здорових дітей. Так, підвищення вмісту ІЛ-1β відмічалось у 26 (60,46±4,91)% дітей з проявами ВМ. Підвищення вмісту прозапального цитокіну спостерігалось переважно у випадку олігоартриту (66,67±5,86)%. Частота підвищеного вмісту ІЛ-1β серед дітей першої групи на 28,6±2,18% перевищувала такий показник дітей другої групи у випадку моноартриту. Вміст ІЛ-1β серед пацієнтів без проявів ВМ у 51,72±5,03% випадків перевищував референтні значення здорових дітей. У пацієнтів другої групи підвищення вмісту ІЛ-1β асоціювалось з важчим перебігом процесу за типом оліго- та поліартриту (60,0±4,38)% (табл. 2).

У дітей з проявами ВМ вміст ІЛ-1β у 10 разів перевищував референтні значення практично здорових дітей. Показник дітей другої групи переважав у 9,3 рази. Вміст ІЛ-1β виявився лише на 6,58±2,31% вищим у дітей з проявами ВМ порівняно з другою групою пацієнтів. Вміст ІЛ-1β набуває пікових значень на початку захворювання, у разі частих рецидивів із виразними клініко-лабораторними загостреннями.

Показником, який відображає системність запалення та вказує на підтримання патологічного процесу, є вміст ІЛ-6. Підвищений вміст ІЛ-6 визначався у 26 (60,46±4,36)% пацієнтів з проявами ВМ, що на 37,55±3,11% більше порівняно з другою групою дітей. У дітей обох груп встановлення підвищеного вмісту ІЛ-6 асоціювалось з важчим як клінічним, так і лабораторним перебігом захворювання. При детальному аналізі кожної окремої групи дітей вдалося з'ясувати, що у пацієнтів підвищення вмісту ІЛ-6 частіше супроводжувалось постійними міалгіями (65,38±3,24)%, локальними симптомами подразнення нервово-м'язової тканини (53,84±3,61)% та найвищими показниками альгометрії III та IV ступеня (73,07±4,12)%. Натомість серед дітей другої групи підвищення вмісту ІЛ-6 частіше визначали

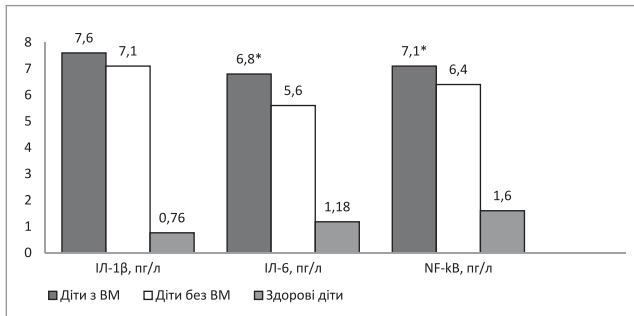


Рис. Вміст основних прозапальних цитокінів та NF-kB у дітей з ЮРА

Таблиця 3

Вміст креатинкінази-ММ у обстежених дітей

Показник	Діти з ВМ (n=43)	Діти без ВМ (n=29)	Здорові діти (n=30)
Креатинкіназа-ММ, Од/л	104,7 (74,8; 126,2)*	77,8 (52,9; 83,9)	56,4 (31,6; 65,8)

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з показниками дітей без клінічних проявів ВМ.

у разі давності процесу понад 12 місяців ($44,26 \pm 3,77$ %) Вміст ІЛ-6 серед пацієнтів першої групи перевищував такий у дітей другої групи на $17,65 \pm 2,63$ % та у 5,7 разу значення практично здорових дітей. Показник вмісту ІЛ-6 серед дітей другої групи перевищував такий у здорових дітей у 4,7 разу.

Дослідження вмісту NF-kB у дітей з ЮРА дозволяє повною мірою оцінити інтенсивність патологічного процесу з визначенням достовірної активності запальної відповіді. Серед обстежених дітей підвищення вмісту NF-kB спостерігалось у 44 ($61,11 \pm 3,98$ %) випадків. Дітям першої групи з проявами ВМ частіше (на $23,46 \pm 2,18$ %) було притаманне підвищення вмісту транскрипційного фактору NF-kB порівняно з показниками дітей другої групи ($51,72 \pm 3,47$ %) Так, серед пацієнтів першої групи підвищення його вмісту частіше виявляли при моноартриті – на $18,49 \pm 3,98$ % порівняно з пацієнтами другої групи. Слід зазначити, що у дітей з ЮРА підвищення його вмісту виявлялось при помірній та високій активності – $65,38 \pm 2,71$ та $69,23 \pm 3,26$ % для пацієнтів першої та другої груп відповідно. Серед пацієнтів першої групи підвищення вмісту NF-kB на $36,72 \pm 2,83$ % частіше виявляли при мінімальній функціональній недостатності.

У дітей першої групи з проявами ВМ вміст NF-kB у 4,43 разу перевищував значення практично здорових дітей та на $9,86 \pm 2,17$ % значення дітей другої групи (рис.).

Лабораторно оцінка стану м'язової системи у дітей з ЮРА полягала у дослідженні вмісту креатинкінази-ММ – фракції, яку використовують у якості маркера пошкодження м'язової тканини. Так, серед обстежених дітей з ЮРА у 35 ($48,61 \pm 2,76$ %) було виявлено підвищення вмісту креатинкінази-ММ. Лише у 3 ($10,34 \pm 1,75$ %) пацієнтів другої групи та у 32 ($74,41 \pm 2,36$ %) дітей з проявами ВМ. Значення вмісту креатинкінази-ММ знаходилось в межах довірчого інтервалу – $103,26 \pm 5,84$ Од/л для дітей першої групи та – $78,36 \pm 3,61$ Од/л для дітей другої групи (табл. 3).

Так, серед дітей першої групи вміст креатинкінази-ММ у 1,8 разу перевищував значення практично здорових дітей та у 1,3 разу показник дітей без проявів ВМ. Натомість серед дітей другої групи вміст креатинкінази-ММ лише на $27,79 \pm 5,14$ % перевищував референтні значення практично здорових дітей. Щодо зв'язку вмісту креатинкінази-ММ з активними проявами ВМ, то частіше визначалось підвищення його значень серед дітей з постійним характером міалгій (на $44,27 \pm 3,16$ %). Крім того, усі пацієнти першої групи, в яких відмічались локальні симптоми подразнення нервово-м'язової тканини, мали на $24,8 \pm 2,93$ % вищий порівняно з дітьми першої групи вміст креатинкінази-ММ, однак без подібних клінічних проявів. До того ж вміст креатинкінази-ММ у дітей з помірним та високим альгометричним індексом виявився на $16,72 \pm 2,81$ Од/л вищим за показник дітей першої групи з мінімальним альгометричним показником. Специфічність визначення вмісту креатинкінази-ММ у дітей першої групи з проявами ВМ становила $76,8 \pm 2,96$ %, чутливість – $91,6 \pm 3,08$ %.

Висновки

1. Клінічні прояви ВМ зустрічаються переважно серед пацієнтів з моноартритом ($58,14 \pm 2,87$ %), помірною активністю процесу ($41,86 \pm 4,08$ %) та функціональною недостатністю ($62,79 \pm 3,96$ %).
2. Перебіг ЮРА, що супроводжується клінічними проявами ВМ, характеризується вищою активністю запальної відповіді з гіперпродукцією С-реактивного протеїну ($7,25$ ($5,45; 10,5$)) мг/л та основних прозапальних цитокінів – ІЛ-1β ($7,6$ ($4,5; 10,9$)) пг/л та ІЛ-6 ($6,8$ ($4,1; 7,8$)) пг/л.
3. Підвищений вміст транскрипційного фактору NF-kB ($7,1$ ($4,8; 8,4$)) пг/л, переважно серед пацієнтів з проявами ВМ (на $23,46 \pm 2,18$ %) при ЮРА, обґрунтовує патогенетичне значення запальної відповіді у формуванні клінічних проявів синдрому.
4. Визначення вмісту креатинкінази-ММ з високою чутливістю ($91,6 \pm 3,08$ %) може використовуватись у ревматологічній практиці в якості маркера та предиктора розвитку синдрому ВМ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борткевич О.П. Особливості перебігу ранньої стадії ревматоїдного артриту за даними 12-місячного проспективного спостереження / О. П. Борткевич, Ю. В. Білявська // Український ревматол. журн. — 2009. — № 1. — С. 40—43.
2. Матюнова А. Е. Факторы инвалидизации у детей с ювенильным ревматоидным артритом / А. Е. Матюнова, Л. В. Брегель // Сибирский мед. журн. — 2009. — № 7. — С. 199—202.
3. Психометрические характеристики русских версий опросников PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale для оценки качества жизни детей в возрасте 2—4 лет, страдающих ювенильным ревматоидным артритом / Р. В. Денисова, В. Ю. Альбицкий, Е. И. Алексеева [и др.] // Вопросы совр. педиатрии. — 2008. — № 5. — С. 39—45.
4. Ellis A. Justine. Possible Environmental Determinants of Juvenile Idiopathic Arthritis / Justine A. Ellis, Jane E. Munro, Anne-Louise Ponsonby // Rheumatology. — 2010. — Vol. 3. — P. 411—425.
5. Huang J. L. New advances in juvenile idiopathic arthritis / J. L. Huang // Chang Gung Med. J. — 2012. — Vol. 35. — P. 1—14.
6. Klepper S. E. Measures of pediatric function: Child Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale (JAFAS), Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI), and Activities Scale for Kids (ASK) / S. E. Klepper // Arthritis Care Research. — 2011. — Vol. 11. — P. 371—382.
7. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score / Consolaro A., Bracciolini G., Ruperto N. [et. al.] // Arthritis Rheumatology. — 2012. — Vol. 7. — P. 2366—2372.

Особенности воспалительного ответа у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом и клиническими проявлениями синдрома вторичной миопатии

В.М. Дудник, А.В. Березницкий, Ю.В. Выжга

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

Цель: клинически оценить интенсивность воспалительного ответа у детей, больных ЮРА с признаками синдрома вторичной миопатии (ВМ).

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 72 ребенка с ЮРА в возрасте 11,3 (8,6; 15,2) года. Первую группу составили 43 ребенка с выраженными проявлениями ВМ, вторую группу — 29 детей без проявлений ВМ. Всех пациентов обследовали с использованием клинических и лабораторных методов исследования.

Результаты. Клинические проявления ВМ встречаются преимущественно среди пациентов с моноартритом (58,14±2,87)%, умеренной активностью процесса (41,86±4,08)% и функциональной недостаточностью (62,79±3,96)%. Течение ЮРА, сопровождающееся клиническими проявлениями ВМ, характеризуется более высокой активностью воспалительного ответа с гиперпродукцией С-реактивного протеина (7,25 (5,45; 10,5)) мг/л и основных провоспалительных цитокинов — ИЛ-1β (7,6 (4,5; 10,9)) пг/л и ИЛ-6 (6,8 (4,1; 7,8)) пг/л. Повышенное содержание транскрипционного фактора NF-κB (7,1 (4,8; 8,4)) пг/л, преимущественно среди пациентов с проявлениями ВМ (на 23,46±2,18)% при ЮРА, обосновывает патогенетическое значение воспалительного ответа в формировании клинических проявлений синдрома. Определение содержания креатинкиназы-ММ с высокой чувствительностью (91,6±3,08)% может использоваться в ревматологической практике в качестве маркера и предиктора развития синдрома ВМ.

Выводы. Перспективным остается дальнейшее изучение патогенетических аспектов формирования синдрома ВМ у пациентов с ЮРА, а также оценка связи с клинико-лабораторными маркерами активности процесса, с целью модификации подходов к его коррекции.

Ключевые слова: вторичная миопатия, ювенильный ревматоидный артрит.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):92-95; doi10.15574/SP.2015.71.92

Evaluation of the inflammatory response kids with juvenile rheumatoid arthritis with clinical presentation of the secondary myopathy

V.M. Dudnyk, A.V. Bereznytskyi, Y.V. Vyzhga

Vinnitsya national medical university

The objective. To estimate characteristic of the inflammatory activity in kids with signs of the secondary myopathy in case of juvenile rheumatoid arthritis.

Patients and methods. Under the control we passed examination of 72 children with JRA that were on the treatment course in Vinnitsya regional children's hospital. The average age of the patients was — 11,3 (8,6; 15,2) years. The first group was presented with 43 (68,06±4,16) % patients with JRA with clinical signs of the secondary myopathy. The second group included 29 (40,28±4,16) % patients with JRA without such clinical symptoms.

Results. Clinical presentation of the joint syndrome in kids with JRA and signs of the secondary myopathy was characterized with persistent variant of the arthralgias (more 29,89±1,59) % and high frequency of the morning stiffness feelings (more 13,63±1,27) %. Currency of the JRA that followed with clinical signs of secondary myopathy was characterized with high activity with hyperproduction of the C-reactive protein (7,25 (5,45; 10,5)) mg/l and main inflammatory cytokines — IL-1β (7,6 (4,5; 10,9)) pg/l and IL-6 (6,8 (4,1; 7,8)) pg/l. Evaluation of the kreatinkinase-MM with high sensitivity (91,6±3,08) % can be used in rheumatology practice as marker and predictor of the development of the SM syndrome.

Conclusion. Perspective is further investigations of the pathogenetic moments of the secondary myopathy origin in patients with JRA and its correlation with main clinical and laboratory signs of the activity of the process with the aim of modification of the next treatment steps.

Key words: secondary myopathy, juvenile rheumatoid myopathy.

Сведения об авторах:

Дудник Вероника Михайловна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; e-mail: dudnykv@mail.ru

Березницкий Александр Владимирович — ассистент каф. педиатрии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Выжга Юлия Витальевна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; e-mail: yulia_tokarchuk@yahoo.com

Статья поступила в редакцию 12.10.2015 г.