

УДК 616.34-008.1

ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦЕЛИАКИИ

Дзевисова Ф.С., Бораева Т.Т., Матвеева У.В., Хетагурова Ю.Ю., Туаева Л.С.
ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Владикавказ, e-mail: dzebisova-fatima@mail.ru

Целиакия – непереносимость глютена, который представляет собой белковый компонент клейковины злаков. Распространенность заболевания в Европе и США 1:100-1:500. Нарушение толерантности к глютену является ключевым фактором развития целиакии, а повышение проницаемости эпителиального барьера – первичным, определяющим проникновение глютена вглубь слизистой оболочки и запуск иммунного ответа. В основе лечения целиакии в настоящее время лежит строгая пожизненная безглютеновая диета с исключением глютеносодержащих злаков и некоторых продуктов их переработки. Оптимальным решением является применение безглютеновых продуктов промышленного производства, спектр которых отличается значительным разнообразием, хорошими вкусовыми качествами и полной безопасностью. Адекватная диета в сочетании с коррекцией вторичных метаболических нарушений и лечением ассоциированных заболеваний способна обеспечить высокое качество жизни больных целиакией.

Ключевые слова: целиакия, патогенез, лечение, безглютеновая диета

**QUESTIONS PATHOGENESIS, DIAGNOSTICUM
AND TREATMENT CELIAC DISEASE**

Dzebisova F.S., Boraeva T.T., Matveeva U.V., Khetagurova Y.Y., Tuayeva L.S.
State North Ossetia Medical Academia, Vladikavkaz, e-mail: dzebisova-fatima@mail.ru

Celiac disease is characterized by intolerance to gluten, which is a protein composite of grain species. The prevalence of this condition in Europe and USA is 1:100-1:500. In gluten tolerance are likely to be a key factor of celiac disease development, with increase of epithelial barrier permeability having the primary role in gluten intrusion into the mucous membrane and immune response initiation. Treatment of celiac disease at present is based on strict lifelong gluten free diet with exception of grain species containing gluten and certain products of their processing. The optimal management decision is intake of manufactured gluten free products, which are totally safe, variously represented and have good organoleptic characteristics. Appropriate diet in combination with correction of secondary metabolic disturbances and treatment of associated disorders can provide high life quality in patients with celiac disease.

Keywords: celiac, pathogenesis, treatment, gluten free diet

S. Gee в 1887 году дал первое детальное описание клинического синдрома целиакии: тяжелая диарея, сопровождающаяся истощением и увеличением живота. В 1908 году Herter издал книгу с подробным описанием целиакии. В ней отмечалось, что больные целиакией значительно лучше переносят жиры, чем углеводы. После этого целиакия приобрела «авторское» название, включавшее имена ее ведущих исследователей, – болезнь Gee – Herter. В 1920 году Naas обнародовал рекомендации по специальной банановой диете, приносящей значительное облегчение больным целиакией. Отмечено негативное влияние употребления углеводов, способствующее возникновению и усугублению стеатореи. В 1921 году Howland издал труд «Длительная непереносимость углеводов», в котором описаны случаи заболевания детей с тяжелой диареей, состояния которых значительно улучшались после прекращения употребления углеводов – хлеба, злаков, картофеля [1].

Современная история целиакии связана с именем Dicke. В 1950 году он доказал, что исключение из рациона больных детей пшеничной, ячменной и овсяной муки значитель-

но улучшало их состояние. Замена этих злаков кукурузой и рисом возвращала больным аппетит, уменьшала выраженность стеатореи. Dicke удалось сделать открытие: именно злаки содержат в своем составе токсичные фракции, вызывающие заболевание. Дальнейшие исследования этого ученого подтвердили предыдущие гипотезы. Впоследствии Dicke выявил токсичный компонент белковой фракции пшеницы – глютен и его фракцию – глиадин. Так началась эра безглютеновой диеты, главным достижением которой стало критическое снижение смертности среди больных целиакией [1, 2, 6].

Первое подробное описание патологического субстрата целиакии – специфического повреждения тонкой кишки – сделал Paulley в 1954 году. Он изучал структуру тканей умерших от тропической спру и описал измененные ворсины слизистой оболочки тонкой кишки, хроническое воспаление, сопровождавшееся клеточной инфильтрацией. Если ранее описанные изменения в структуре ткани тонкой кишки связывали только с посмертными изменениями (аутолизом), то немного позже удалось получить сходные результаты при исследовании

тканей больных целиакией, полученных во время проведения прижизненной биопсии.

Детальные дальнейшие исследования большого количества интестинальных биопсий были проделаны М. Marsh, который предложил классификацию различных типов повреждения слизистой оболочки при целиакии [2, 5]. Он же дал первую точную характеристику различных типов повреждения слизистой оболочки, используемую в настоящее время повсеместно.

Целиакия – хроническое полисиндромное заболевание, характеризующееся неспецифическим повреждением слизистой оболочки тонкой кишки глютеном, в результате чего развивается нарушение процессов всасывания в кишечнике. Синонимами термина «целиакия» являются болезнь Ги – Гейбнера, кишечный инфантилизм, глютенная энтеропатия, непереносимость глютена, идиопатическая стеаторея, нетропическая спру. Злаковые культуры являются одной из основных составляющих пищи человека во всем мире [3]. Белки семени подразделяют на глютеины и проламины. Первые относятся к структурным или биологически активным белкам, вторые – к запасным. Проламины пшеницы называются глиадином, ржи – секалином, ячменя – гордеином, овса – авенином, кукурузы – зеином, пшеница – кафирином, риса – оризином. Фракция проламинов в пшенице наиболее значительна и составляет 3–6 г/100 г муки. Так как пшеница является самым употребляемым в пищу злаком, то, соответственно, глиадин этой культуры наиболее полно изучен: он представляет собой фактор агрессии по отношению к слизистой оболочке кишки у больных целиакией [4]. В медицинской литературе все токсичные для больных целиакией белки злаковых часто обозначают термином «глютен».

Целиакия считается идеальной моделью HLA-ассоциированного заболевания. Практически все больные целиакией (95%) являются носителями аллелей HLA-DQ2 и HLA-DQ8 (5–10%) гетеродимеров соответствующих DR-DQ гаплотипов. Эти аллели способны представлять дезаминированные пептиды глиадина Т-лимфоцитам, и поэтому именно они играют центральную роль в патогенезе заболевания [4, 9]. Генетическая предрасположенность на сегодняшний день считается важным, но не единственным фактором развития заболевания. Например, популяции, которые не имеют генов DQ2, – китайцы, японцы – целиакией не болеют, за исключением носителей DQ8.

В настоящее время, согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям, выполненным в разных регионах зем-

ного шара, распространенность целиакии колеблется от 1:200 до 1:100, при этом типичная форма заболевания составляет от 10 до 30% всех случаев глютенной энтеропатии, а у остальных людей протекает в скрытой или малосимптомной форме.

Клинические проявления целиакии полиморфны, а заболевание встречается в разных формах – классической, атипичной (синоним – немой) и латентной [3, 5].

Типичная (классическая) форма развивается в любом возрасте, манифестирует тяжелой диареей с полифекацией, стеатореей, анемией, синдромом мальабсорбции с нарушением обмена веществ, присущим синдрому нарушенного всасывания II–III степени тяжести. Встречается на сегодняшний день нечасто – в 10–30% всех случаев целиакии.

Атипичная форма (наиболее частая) характеризуется преобладанием в клинической картине заболевания внекишечных проявлений (например, геморрагического синдрома, анемий, эндокринных нарушений) без или при слабой выраженности клинических проявлений поражения ЖКТ; выявляется у лиц с ассоциированной патологией, в группах риска. Латентная форма – протекает субклинически (в 5–10% всех случаев заболевания), выявляется случайно. Характеризуется отсутствием клинических проявлений заболевания при, возможно, повышенных титрах специфических для целиакии антител у лиц с соответствующей генетической предрасположенностью. Слизистая оболочка тонкой кишки еще, как правило, морфологически не изменена. Атрофия и клинические проявления заболевания могут возникнуть в ответ на интенсивную нагрузку глютеном [7].

Типичными клиническими проявлениями классической целиакии являются:

- диарея (с частотой до десятков раз в сутки) и изменение характера стула – жидкий, кашицеобразный, различных оттенков (чаще зеленоватый), полифекалия, стеаторея, зловонный, пенный;

- мальабсорбция;

- боли в животе (нечетко локализованные), выраженное вздутие, ощущение дискомфорта;

- снижение аппетита вплоть до анорексии;

- снижение массы тела;

- поражение слизистой оболочки ротовой полости – афты, глосситы.

У детей наблюдаются отставание в развитии (физическом и психическом), алопеция, гиперреактивность, аутизм, вторичные иммунодефициты [9].

Большое значение для выявления субклинической целиакии имеет специальное

обследование больных, страдающих различными аутоиммунными и эндокринными заболеваниями, входящими в группу риска по развитию глютеновой энтеропатии. Распространенность целиакии в группе больных сахарным диабетом I типа варьирует от 0 до 16%, составляя в среднем 4%. Среди больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы глютеновая энтеропатия встречается в 2–4%. В России отсутствуют данные об истинной распространенности целиакии, так как крупных эпидемиологических исследований среди широких слоев населения и групп риска не проводилось. Целиакия может приводить к развитию ряда осложнений, таких как задержка роста, железодефицитная анемия, остеопороз, неврологические расстройства, гастроинтестинальная малигнизация [7].

Сегодня диагноз целиакии ставится на совокупности клинических данных, результатов гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки и серологических маркеров в соответствии с ранее принятыми международными и отечественными протоколами [6, 8]. Характерными гистологическими признаками заболевания являются атрофия ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки, углубление крипт, лимфоплазмодитарная инфильтрация собственной пластинки, повышенная митотическая активность эпителия. Среди серологических маркеров наиболее широко в настоящее время используется определение антител к тканевой трансглутаминазе (АТТГ), повышенный титр которых с высокой степенью вероятности указывает на целиакию. Тем не менее однозначных патогномоничных тестов на целиакию нет, и в случае атипичных форм заболевания могут возникать серьезные диагностические затруднения. В связи с этим алгоритмы диагностики целиакии постоянно обсуждаются среди специалистов в этой области. Одна из постоянных тем этих дискуссий – можно ли отказаться хотя бы у части больных от проведения биопсии слизистой оболочки тонкой кишки, заменив ее, например, достоверными серологическими тестами [10, 11].

Так, в своем исследовании Н. Clouzeau-Girard и соавт. показали, что сочетание положительных результатов типирования на характерные для целиакии гаплотипы HLA DQ2/DQ8 и серологических маркеров (в частности, АТТГ) характеризуется высокими чувствительностью (98,8%) и специфичностью (96,2%) в отношении целиакии. Следовательно, по мнению авторов, у тех больных, у которых данное сочетание будет выявлено, от биопсии можно отказаться [13, 14]. Эта идея легла в основу нового ал-

горитма диагностики целиакии, предложенного в январе 2012 года рабочей группой экспертов Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) [11, 12].

Суть нового алгоритма сводится к следующему. Предположив на основании клинических данных возможность целиакии, врач назначает пациенту определение в крови АТТГ класса IgA, а также общего содержания IgA в крови. Последнее необходимо для исключения ложноотрицательных результатов у больных с селективным дефицитом IgA. Если указанный иммунодефицит имеет место (т. е. выявлено низкое содержание общего IgA и АТТГ), следует провести определение АТТГ класса IgG или других достоверных серологических маркеров заболевания (IgG-антитела к деацетилированным пептидам глиадина (АДПГ) или антиэндомизийных (АЭМА) антител). Низкое содержание перечисленных антител у пациентов без иммунодефицитного состояния позволяет с высокой степенью вероятности исключить целиакию. В то же время при наличии отчетливой клинической симптоматики все-таки рекомендуется проведение биопсии слизистой оболочки тонкой кишки и HLA-типирования с целью определения характерных для целиакии гаплотипов DQ2 или DQ8 [6, 16].

Высокие титры (более чем 10-кратное превышение нормы) серологических маркеров указывают на высокую вероятность целиакии, а следующим этапом является определение в крови АЭМА и HLA-типирование. Положительные результаты указанных тестов подтверждают диагноз целиакии. В этом случае биопсия слизистой оболочки тонкой кишки не требуется. В случае низких титров серологических маркеров, определяемых на первом этапе обследования, а также при неоднозначных результатах, полученных на втором этапе, показано проведение биопсии, которая позволяет вынести окончательное суждение, есть ли у пациента целиакия или нет [12, 16]. Обсуждая представленный экспертами алгоритм, нельзя не отметить его относительную сложность, особенно с точки зрения внедрения его в отечественных условиях. С другой стороны, не все гастроэнтерологи готовы отказаться от биопсии слизистой оболочки тонкой кишки, даже в отдельных случаях опасаясь пропустить заболевание. Сегодня биопсию и определение АТТГ обоих классов (IgA и IgG) в большинстве случаев можно считать оптимальным диагностическим выбором.

Одновременно с разработкой алгоритмов идет поиск принципиально новых диагностических маркеров целиакии, а ранее известные методы диагностики совершенствуются [12, 16].

Таким образом, сегодня диагностический процесс при целиакии по-прежнему базируется на трех ключевых позициях: клинические данные, гистологическая картина и серологические маркеры. Следует признать, что попытка видоизменить этот алгоритм, дополняя его, например, HLA-типированием, позволяет в ряде случаев избежать проведения биопсии, но приводит к некоторому усложнению процедуры. Целиакия пока еще оставляет широкий простор для размышлений и исследований [15, 18].

Первый принцип лечения целиакии – пожизненная безглютеновая диета. Из питания следует исключить все злаки, кроме риса, гречки, кукурузы, а также продукты, которые могут их содержать. Так называемый «явный» глютен есть в продуктах, содержащих рожь, пшеницу, ячмень, овес (хлеб, кондитерские и макаронные изделия, манная, овсяная, перловая круп, колбасы и сосиски низших сортов, соусы, котлеты, блюда в панировке). «Скрытый» глютен может присутствовать во многих, на первый взгляд «безобидных» продуктах, в том числе в колбасах, сосисках, полуфабрикатах из измельченного мяса и рыбы, мясных и рыбных, овощных и фруктовых консервах, в томатной пасте и кетчупе, а также в мороженом, йогуртах, сыре, маргарине с содержащими глютен стабилизаторами, в некоторых видах соусов и майонезов, соевом соусе, концентрированных сухих супах, бульонных кубиках, имитациях морепродуктов (крабовые палочки и др.), некоторых пищевых добавках (краситель аннато E160b, карамельные красители E150a-E150d, мальтол E636, изомальтол E953, мальтит и мальтитный сироп E965, моно- и диглицериды жирных кислот E471 [14, 18].

Больные получают продукты, которые не содержат глютен: мясо, рыба, овощи, фрукты, яйца, молочные продукты, рис, бобовые, гречка, кукуруза, пшено, шоколад, мармелад, некоторые конфеты и восточные сладости, зефир, определенные сорта мороженого. Можно употреблять также специализированные продукты для питания больных с целиакией.

Медикаментозная терапия при целиакии носит вспомогательный характер, но в ряде случаев может быть жизненно необходимой. В основном она направлена на коррекцию метаболических нарушений, развившихся на фоне синдрома мальабсорбции.

Таким образом, несмотря на отсутствие точных данных о патогенезе целиакии, что значительно затрудняет разработку радикальных методов лечения, современный уровень знаний и технологических возможностей позволяет проводить эффективное лечение и обеспечивать высокое качество жизни больных. Строгая безглютеновая диета при этом является базисом этой терапии.

Список литературы

1. Бельмер С.В. Рабочий протокол диагностики и лечения целиакии у детей / С.В. Бельмер, Ю.Г. Мухина, Т.В. Гасилина [и др.] // XVII Конгресс детских гастроэнтерологов России. – М., 2010.
2. Бельмер С.В. Целиакия у детей / С.В. Бельмер, Ю.Г. Мухина, Т.В. Гасилина [и др.] // Стандарты диагностики и лечения: XI Конгресс детских гастроэнтерологов России Санкт-Петербург, май 2010. – М., 2004.
3. Захарова И.Н. Целиакия у детей: диагностика и лечение / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Т.Э. Боровик [и др.] // Consilium medicum. Педиатрия. – 2008. – № 1. – С. 20–25.
4. Green P.H., Jabri B. Celiac disease // Lancet. – 2003. – 362. – P. 383–391.
5. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex and small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity // Gastroenterology. – 1992. – 102. – P. 330–354.
6. Tesei N., Sugai E. et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect celiac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – 14. – P. 1415–23.
7. Tursi A., Brandmarte G. et al. Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical / silent celiac disease // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – 96. – P. 1507–10.
8. Vadehi K., Mascart F., Mary J.Y. et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – 98. – P. 1079–87.
9. Niveloni S., Sugai E. et al. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease: prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease // Clin Chem. – 2007. – 53, 12. – P. 2186–2192.
10. Sugai E., Selvaggio G., Vazquez H. et al. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease: assessment of commercial kit // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – 95. – P. 2318–22.
11. Kaukinen K., Partanen J., Maki M., Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. Am J Gastroenterol 2002; 97(3): 695–9.
12. Chirido F.G., Rumbo M., Carabajal P., et al. Determination of Anti-Gliadin Antibodies in Serologic Tests for Coeliac Disease. Am. J. Gastroenterol. 2000; 95: 5: 508 – 516.
13. Katri; Satu; Markku; P. Collin. IgA-class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten-free diet in coeliac disease. EUROP. J. GASTROENTEROL HEPATOL. 2002;14:311–315.
14. Leon F., Camarero C., Pena R., et al. Anti-transglutaminase IgA ELISA: Clinical Potential and Drawbacks in Celiac Disease Diagnosis. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96: 8: 849–853.
15. Gee, S.J. On the coeliac affection /S.J. Gee //St. Bartholomew's Hospital Report. – 1888. – Vol. 24. – P. 17–20.
16. Van Berge-Henegouwen, M. Pioneer in the gluten-free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten-free diet / M. Van Berge-Henegouwen // Gut. – 1999. – Vol. 94. – P. 1473–1475.
17. Bai J. WGO-OMGE / J. Bai, E. Zeballos, M. Fried [et al.] Practice Guideline Celiac Disease. – 2005. – Vol. 10. – P. 1–8.

17. Machado A.P. Undiagnosed celiac disease in women with infertility / A.P. Machado, L.R. Silva, B. Zausner // *J. Reprod. Med.* – 2013. – Vol. 58 (1–2). – P. 61–66.

18. Rubio-Tapia A. Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease / A. Rubio-Tapia, R.A. Kyle, E.L. Kaplan [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 137(1). – P. 88–93.

19. Setty M. Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring / M. Setty, L. Hormaza, S. Guandalini // *Mol. Diagn. Ther.* – 2008. – Vol. 12(5). – P. 289–298.

References

1. Bel'mer S.V. Rabochij protokol diagnostiki i lechenija celiakii u detej / S.V. Bel'mer, Ju.G. Muhina, T.V. Gasilina [i dr.] // XVII Kongress detskikh gastrojenterologov Rossii. M., 2010.

2. Bel'mer S.V. Celiakija u detej / S.V. Bel'mer, Ju.G. Muhina, T.V. Gasilina [i dr.] // Standarty diagnostiki i lechenija: XI Kongress detskikh gastrojenterologov Rossii Sankt-Peterburg, maj 2010. M., 2004.

3. Zaharova I.N. Celiakija u detej: diagnostika i lechenie / I.N. Zaharova, N.A. Korovina, T.Je. Borovik [i dr.] // *Consilium medicum. Pediatrija.* 2008. no. 1. pp. 20–25.

4. Green P.H., Jabri B. Celiac disease // *Lancet.* 2003. 362. pp. 383–391.

5. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex and small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity // *Gastroenterology.* 1992. 102. pp. 330–354.

6. Tesei N., Sugai E. et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect celiac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. 14. pp. 1415–23.

7. Tursi A., Brandmarte G. et al. Low prevalence of anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical / silent celiac disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2001. 96. pp. 1507–10.

8. Vadehi K., Mascart F., Mary J.Y. et al. Reliability of anti-transglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. 98. pp. 1079–87.

9. Niveloni S., Sugai E. et al. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease: prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease // *Clin Chem.* 2007. 53, 12. pp. 2186–2192.

10. Sugai E., Selvaggio G., Vazquez H. et al. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease: assessment of commercial kit // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. 95. pp. 2318–22.

11. Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(3): 695–9.

12. Chirido F.G., Rumbo M., Carabajal P., et al. Determination of Anti-Gliadin Antibodies in Serologic Tests for Coeliac Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 5: 508–516.

13. Katri; Satu; Markku; P. Collin. IgA-class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten-free diet in coeliac disease. *EUROP. J. GASTROENTEROL HEPATOL.* 2002;14:311–315.

14. Leon F., Camarero C., Pena R., et al. Anti-transglutaminase IgA ELISA: Clinical Potential and Drawbacks in Celiac Disease Diagnosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 8: 849–853. Gee, S.J. On the coeliac affection /S.J. Gee //St. Bartholomew's Hospital Report. 1888. Vol. 24. pp. 17–20.

15. Van Berge-Henegouwen, M. Pioneer in the gluten-free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten-free diet / M. Van Berge-Henegouwen // *Gut.* 1999. Vol. 44. pp. 1473–1475.

16. Bai J. WGO-OMGE / J. Bai, E. Zeballos, M. Fried [et al.] Practice Guideline Celiac Disease. 2005. Vol. 10. pp. 1–8.

17. Machado A.P. Undiagnosed celiac disease in women with infertility / A.P. Machado, L.R. Silva, B. Zausner // *J. Reprod. Med.* 2013. Vol. 58 (1–2). pp. 61–66.

18. Rubio-Tapia A. Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease / A. Rubio-Tapia, R.A. Kyle, E.L. Kaplan [et al.] // *Gastroenterology.* 2009. Vol. 137(1). pp. 88–93.

19. Setty M. Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring / M. Setty, L. Hormaza, S. Guandalini // *Mol. Diagn. Ther.* 2008. Vol. 12(5). pp. 289–298.

Рецензенты:

Калоева З.Д., д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней № 2, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ;

Касохов А.Б., д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней № 3, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.