

УДК 616.34.98 – 053.2/.5 – 07

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

¹Кессаева И.К., ¹Калоева З.Д., ²Барычева Л.Ю., ²Голубева М.В.

¹ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ, e-mail: sogma.rso@gmail.com;

²ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, Ставрополь, e-mail: postmaster@stgmu.ru

Проведено определение фекального кальпротектина в образцах стула 192 детей с кишечными инфекциями, госпитализированных в инфекционное отделение Республиканской детской клинической больницы г. Владикавказ в 2013–2014 гг. Обследовано 148 детей с кишечными инфекциями вирусной этиологии, 44 – с кишечными инфекциями бактериальной этиологии. Выявлено, что при вирусных кишечных инфекциях отмечается умеренное повышение фекального кальпротектина, при бактериальных кишечных инфекциях – его существенное увеличение. Показано, что повышение фекального кальпротектина зависит от тяжести заболевания. Установлено, что у детей с кишечными инфекциями бактериальной этиологии определяется положительная корреляционная зависимость концентрации фекального кальпротектина от количества дефекаций, показателем С-реактивного белка и количества лейкоцитов в образцах стула. Выявлено, что уровень чувствительности (77,2%) и специфичности (96,6%) определения фекального кальпротектина при бактериальных диареях превышает эти показатели для С-реактивного белка (65,9 и 79,9%) и количества лейкоцитов в образцах стула (59,1 и 78,3%) и свидетельствует о его диагностической ценности при ранней дифференциальной диагностике инфекционных диарей.

Ключевые слова: кишечные инфекции, дифференциальная диагностика, кальпротектин, чувствительность, специфичность

INFORMATION OF FECAL CALPROTECTIN IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN CHILDREN

¹Kessaeva I.K., ¹Kaloeva Z.D., ²Barycheva L.Y., ²Golubeva M.V.

¹GBOU VPO «North Ossetian State Medical Academy» Health Ministry of Russian Federation, Vladikavkaz, e-mail: sogma.rso@gmail.com;

²GBOU VPO «Stavropol state medical university» Health Ministry of Russian Federation, Stavropol, e-mail: postmaster@stgmu.ru

Definition fecal calprotectin in chair samples at 192 children with the enteric infections, hospitalized in infectious office of the Republican Nursery of Clinical hospital of Vladikavkaz is carried out to the period from 2013–2014. 148 children with enteric infections of a virus etiology, 44 – with enteric infections of a bacterial etiology are surveyed. It is revealed that at virus enteric infections moderate increase fecal calprotectin is noted, at bacterial enteric infections – its essential increase. It is shown that increase fecal calprotectin depends on weight of a disease. It is established that at children positive correlation dependence of concentration decides on enteric infections of a bacterial etiology fecal calprotectin from quantity of defekation, indicators of C-reactive protein and quantity of leukocytes in samples of a chair. It is revealed that sensitivity level (77,2%) and specificity (96,6%) definitions fecal calprotectin at bacterial diarrheas exceeds these indicators for S-jet protein (65,9 and 79,9%) and quantities of leukocytes in chair samples (59,1 and 78,3%) and testifies to its diagnostic value at early differential diagnostics of infectious diarrheas.

Keywords: intestinal infections, differential diagnosis, calprotectin, sensitivity, specificity

Проблема дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных диарей по-прежнему остается одной из самых трудных задач детской инфектологии, что связано с низким уровнем верификации диагноза рутинными бактериологическими методами и длительностью выполнения исследования [1]. Для стран с развивающейся экономикой остро стоит проблема поиска качественного, неинвазивного и недорогого маркера, который можно было бы использовать в педиатрической практике для верификации вирусных и бактериальных диарей [6, 9].

В последние годы для диагностики воспалительных заболеваний кишечника и оценки степени их активности эффективно используется фекальный кальпротектин (ФК) [12]. Кальпротектин является важным провоспалительным посредником в реакциях острого и хронического воспаления [8, 10, 11]. В современных исследованиях показана его высокая чувствительность, специфичность и прогностическая ценность при воспалительных заболеваниях ЖКТ [4]. Во многих странах мира он стал рутинным тестом, который выполняется у пациентов с патологией ЖКТ на ранних

этапах диагностического поиска [6]. Исследование фекального кальпротектина в нашей стране пока не нашло широкого применения, несмотря на его очевидную потенциальную значимость при диагностике острых кишечных инфекций у детей.

Цель исследования: определение диагностической ценности фекального кальпротектина у детей с острыми кишечными инфекциями

Материалы и методы исследования

Определение ФК в образцах стула выполнено у 192 детей с кишечными инфекциями, госпитализированных в инфекционное отделение Республиканской детской клинической больницы г. Владикавказа в 2013–2014 гг. Обследовано 192 ребенка до 17 лет с подтвержденной ОКИ, в том числе 148 детей с кишечными инфекциями вирусной этиологии, 44 – с кишечными инфекциями бактериальной этиологии. Диагноз подтверждали общепринятыми бактериологическими и серологическими методами [2]. Частота подтверждаемости ОКИ составила 67,7%. В 22,3% случаев этиологию заболевания установить не удалось. В структуре бактериальных диарей диагностировались: эшерихиоз (47,7%), сальмонеллез (25,0%), шигеллез (20,5%), иерсиниоз (4,5%), кампилобактериоз (2,3%), в структуре вирусных – ротавирусная инфекция (84,5%), норовирусная инфекция (13,5%), аденовирусная (1,4%) и энтеровирусная (0,7%).

Фекальный кальпротектин определяли в образцах кала, взятых во время одной дефекации, при поступлении ребенка в стационар, что соответствовало 1–3 суткам заболевания. Собранные образцы кала хранили в холодильнике при температуре 2–8°C в течение 2–6 дней. Для определения ФК применяли стандартные наборы фирмы Vichlmann (Швейцария), исследование проводили в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. В пустую полипропиленовую пробирку помещали 50–100 мг образца стула и 2,5–5,0 мл буферного раствора для экстракции. Смесь в течение 30 мин энергично встряхивали на вортексе, затем 1,5 мл гомогенизированного образца переносили в чистую пробирку и центрифугировали в течение 5 мин при 10 000 g. Полученный супернатант помещали в чистую пробирку и хранили при

температуре 2°C до проведения ИФА. Определение кальпротектина проводили с помощью метода ИФА, результаты регистрировали на микропланшетном фотометре при длине волны 450 нм. Расчет концентрации кальпротектина осуществляли с помощью калибровочной кривой. Концентрацию фекального кальпротектина выражали в мкг кальпротектина на 1 г фекалий.

Для статистического анализа данных использовали пакет программ «Primer of Biostat 4,0», Attestat 10.5.1.». Количественные значения представляли, как среднее \pm стандартная ошибка средней ($X \pm s_x$). Для оценки межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ, критерии Крускала – Уоллиса, Ньюмена – Кейлса, Данна. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ осуществляли с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмэна. Диагностическую ценность признаков определяли их чувствительностью, специфичностью, положительной и отрицательной предсказательной ценностью, точностью. Для оценки диагностической ценности признака вычисляли отношение шансов с определением 95% доверительного интервала, строили кривые Каплана – Майера с оценкой достоверности различий с помощью логрангового критерия с поправкой Йетса.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено умеренное повышение фекального кальпротектина до $95,3 \pm 5,15$ мкг/г у пациентов с вирусными диареями и существенное увеличение ФК до $513,27 \pm 42,19$ мкг/г у детей с бактериальными диареями, превышающее референтные значения более чем в 5 раз (табл. 1).

У пациентов с вирусными диареями статистически значимое повышение концентраций ФК по сравнению с контролем отмечено только при тяжелой форме инфекции. При бактериальных кишечных инфекциях увеличение ФК в образцах стула выявлялось как при тяжелой, так и при среднетяжелой формах заболевания.

Таблица 1

Показатели фекального кальпротектина у детей с кишечными инфекциями в зависимости от степени тяжести

| Клинические группы | Показатели фекального кальпротектина (мкг/г) |
|-----------------------------------|--|
| Вирусная диарея ($n = 148$) | $95,3 \pm 5,15^*$ |
| среднетяжелая форма ($n = 132$) | $84,3 \pm 4,19$ |
| тяжелая форма ($n = 16$) | $184,3 \pm 23,56^{***}$ |
| Бактериальная диарея | $513,3 \pm 42,19^*$ |
| среднетяжелая форма ($n = 35$) | $433,8 \pm 47,09^{***}$ |
| тяжелая форма ($n = 9$) | $782,4 \pm 16,96^{***}$ |
| Контрольная группа ($n = 60$) | $64,8 \pm 5,72$ |

Примечания: * – $p < 0,05$ – по сравнению с контрольной группой; ** – $p < 0,05$ – по сравнению со среднетяжелой формой; • – $p < 0,05$ – по сравнению с группой «вирусная диарея» (критерий Ньюмена – Кейлса, критерий Данна).

Известно, что кальпротектин составляет до 60% белка цитоплазмы нейтрофилов, обладает бактериостатическими и фунгицидными свойствами, сопоставимыми с минимальными ингибирующими концентрациями антибиотиков [8, 10, 11].

В исследованиях последних лет установлено, что кальпротектин участвует во взаимодействии лейкоцитов с клетками эндотелия [8, 10, 11], стимулирует приток лейкоцитарных клеток в очаг воспаления в слизистой кишечника [10, 11], определяя воспалительный ответ [8, 11].

В нашей работе выявлено статистически значимое увеличение ФК при бактериальных кишечных инфекциях по сравнению с вирусными, как при среднетяжелой, так и при тяжелой формах заболевания. Полученные данные согласуются с данными, представленными в литературе.

Так, в исследовании Chen С.С. (2012 г.) с соавторами показано, что уровень фекального кальпротектина существенно выше при бактериальных инфекциях (сальмонеллез, кампилобактериоз) по сравнению с вирусными (аденовирусная, норовирусная, ротавирусная) [7]. В недавних исследованиях было подтверждено, что ФК существенно возрастает при бактериальных кишечных инфекциях [4] и может быть рекомендован для ранней дифференциальной диагностики бактериального и вирусного гастроэнтерита.

Нами установлено, что содержание фекального кальпротектина зависит от тяжести заболевания. При тяжелой форме кишечных инфекций как вирусной, так и бактериальной этиологии показатели ФК были достоверно выше, чем при среднетяжелой форме заболевания. При этом концентрации ФК в образцах стула у детей с тяжелой формой бактериальных диарей достигали $782,4 \pm 16,96$ мкг/г, превышая референтные значения более чем в 10 раз. Полученные данные подтверждены и в других исследованиях [7].

Нами проведено сравнение концентраций ФК у детей с кишечными инфекциями бактериальной этиологии, протекающими с синдромом гемоколита и при его отсутствии. Выявлено статистически значимое увеличение показателей ФК ($715,9 \pm 22,77$ мкг/г и $513,27 \pm 42,19$ мкг/г) при бактериальных диареях, сопровождающихся гемоколитом.

Методом однофакторного регрессионного анализа осуществлено определение корреляционной зависимости содержания фекального кальпротектина от клинических и лабораторных показателей (табл. 2). В структуре клинических показателей анализировали количество дефекаций, степень эксикоза, в структуре лабораторных – уровень С-реактивного белка (CRB), количество лейкоцитов в образцах стула при микроскопическом исследовании.

У пациентов с вирусными кишечными инфекциями не установлено взаимосвязи между концентрацией ФК и степенью эксикоза. При этом показатели ФК коррелировали с количеством дефекаций ($r_s = 0,348$, $p = 0,00001$).

При анализе лабораторных данных не выявлено корреляционной связи между уровнем ФК и содержанием в сыворотке С-реактивного белка ($p = 0,088$), а также между показателями ФК и количеством лейкоцитов в образцах стула ($p = 0,96$).

У детей с бактериальными кишечными инфекциями определялась умеренная положительная зависимость уровня ФК от количества дефекаций ($r_s = 0,65$, $p = 0,00001$) при отсутствии взаимосвязи со степенью эксикоза.

Установлена умеренная прямая взаимосвязь показателей ФК и уровня С-реактивного белка ($r_s = 0,36$, $p = 0,016$), а также положительная корреляция показателей ФК и количества лейкоцитов в образцах стула ($r_s = 0,49$, $p = 0,0007$).

Таблица 2

Корреляционная зависимость между уровнем фекального кальпротектина, клиническими и лабораторными показателями

| | Вирусная диарея (n = 148) | Бактериальная диарея (n = 44) |
|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Количество дефекаций | $r_s = 0,348$, $p = 0,00001$ | $r_s = 0,65$, $p = 0,00001$ |
| Степень эксикоза | $r_s = 0,70$ $p = 0,394$ | $r_s = 0,159$ $p = 0,305$ |
| CRB | $r_s = 0,141$, $p = 0,088$ | $r_s = 0,36$ $p = 0,016$ |
| Количество лейкоцитов в п/зрения | $r_s = 0,004$, $p = 0,959$ | $r_s = 0,49$, $p = 0,0007$ |

Примечания: r_s – коэффициент корреляции Спирмена, p – статистическая значимость.

Полученные результаты подтверждают данные о том, что увеличение уровня фекального кальпротектина при кишечных инфекциях является, прежде всего, результатом усиленной миграции нейтрофилов через воспаленную слизистую оболочку кишечника. Высокая положительная корреляция между концентрацией ФК и эксекрецией НГ установлена и в других исследованиях [7]. По мнению ряда авторов, наличие кальпротектина в просвете кишечника пропорционально количеству нейтрофильных гранулоцитов и его оценка может быть надежным биомаркером бактериального воспаления [4, 5].

Известно, что С-реактивный белок является чувствительным, но неспецифическим маркером бактериальных диарей [12]. Нами получено статистически значимое увеличение показателей СРБ при кишечных инфекциях бактериальной этиологии ($19,4 \pm 1,09$ мкг/мл), что может быть связано с воспалением в кишечной стенке [4, 12]. При этом чувствительность для показателей более 5 мг/л составила 65,9%, специфичность – 79,9%. Выявленные взаимосвязи концентрации ФК с уровнем СРБ и количеством лейкоцитов в образцах стула свидетельствуют о патогенетической роли ФК и возможности его использования для ранней докультуральной верификации бактериальных диарей [4, 5].

При проведении анализа шансов показана высокая предсказательная ценность всех трех показателей – уровня СРБ, количества лейкоцитов в образцах стула, концентрации

фекального кальпротектина для диагностики бактериальных диарей (табл. 3).

Максимальная вероятность развития бактериальной диареи у госпитализированных детей отмечалась при значениях СРБ > 5 мг/л, лейкоцитов в копрограмме > 10 кл/поле зрения, концентрации ФК > 340 мкг/г.

Выявлено, что уровень чувствительности и специфичности для показателей ФК у детей с кишечными инфекциями бактериальной этиологии составил 77,2 и 96,6%, что существенно выше аналогичных показателей для С-реактивного белка – 65,9 и 79,9% и количества лейкоцитов – 59,1 и 78,3% (табл. 4).

Показатели ФК имели более высокую положительную предсказательную ценность (94,4%) и более высокую отрицательную (85,3%), чем соответствующие характеристики для СРБ – 74,4 и 76,9% и количества лейкоцитов – 66,7 и 72,3%.

Полученные нами данные совпадают с результатами, представленными в литературе. Так, в исследовании J.I. Sykora (2010 г.) чувствительность и специфичность ФК при cut off (точке отсечения) 103,9 мкг/г составили 93 и 88% [5]. В работе С.J. Gill с соавт. (2003 г.) продемонстрирована невысокая чувствительность (42%), специфичность (87%), положительная (67%) и отрицательная (71%) ценность подсчета лейкоцитов при микроскопическом исследовании [3]. Аналогичные данные при бактериальных диареях представлены и для С-реактивного белка [5].

Таблица 3

Вероятность диагноза кишечной инфекции бактериальной этиологии в зависимости от лабораторных показателей

| Показатель | Отношение шансов (95% ДИ) |
|------------------------------|--------------------------------|
| СРБ > 5 мг/л | 9,67 (3,85–24,29) (p < 0,05) |
| Лейкоциты > 10 кл в п/зрения | 5,22 (2,21–12,33) (p < 0,05) |
| ФК > 340 мкг/г | 98,6 (20,39–476,83) (p < 0,05) |

Таблица 4

Диагностическая значимость лабораторных показателей в верификации кишечной инфекции бактериальной этиологии

| Показатель | Se (%) | Sp (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|------------------------------|--------|--------|---------|---------|
| СРБ > 5 мг/л | 65,9 | 79,9 | 74,4 | 76,9 |
| Лейкоциты > 10 кл в п/зрения | 59,1 | 78,3 | 66,7 | 72,3 |
| ФК > 340 мкг/г | 77,2 | 96,6 | 94,4 | 85,3 |

Примечания: Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – положительная предсказательная ценность, NPV – отрицательная предсказательная ценность.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что определение фекального калпротектина является объективным и неинвазивным тестом, который может быть использован в качестве скрининга для дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных диарей на раннем докультуральном этапе диагностического поиска. Рациональная стратегия диагностики на начальных этапах заболевания будет способствовать выбору правильной тактики лечения, устранению осложнений от неоправданной антибактериальной терапии и предотвращению ущерба в системе здравоохранения [1].

Выводы

1. При вирусных кишечных инфекциях отмечается умеренное повышение фекального калпротектина до $95,3 \pm 5,15$ мкг/г, при бактериальных кишечных инфекциях – его существенное увеличение до $513,27 \pm 42,19$ мкг/г. Повышение фекального калпротектина зависит от тяжести заболевания.

2. У детей с кишечными инфекциями бактериальной этиологии определяется положительная корреляционная зависимость концентрации фекального калпротектина от количества дефекаций, показателей С-реактивного белка и количества лейкоцитов в образцах стула что свидетельствует о его патогенетической роли в развитии бактериальных диарей.

3. Уровень чувствительности (77,2%) и специфичности (96,6%) определения фекального калпротектина при бактериальных диареях превышает эти показатели для С-реактивного белка (65,9 и 79,9%) и количества лейкоцитов в образцах стула (59,1 и 78,3%) и свидетельствует о его диагностической ценности при ранней дифференциальной диагностике инфекционных диарей.

Родители пациентов подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Конфликт интересов, связанных с рукописью, отсутствует.

Список литературы

1. Асилова М.У., Мусабаев Э.И., Убайдуллаева Г.Б. Вирусные диареи в структуре острых кишечных инфекций у детей // Журнал инфектологии. – 2011. – Т.3 – № 3. – С. 56–59.
2. Руководство по практическим умениям педиатра / Л.Ю. Барычева, В.О. Быков, Э.В. Водовозова [и др.]: учебное пособие для системы последилового профессионального образования врачей-педиатров. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2010. – 254 с.
3. Diagnostic accuracy of stool assays for inflammatory bacterial gastroenteritis in developed and resource-poor countries / C.J. Gill [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 1. – № 37(3). – P. 365–375.
4. Discriminatory potential of C-reactive protein, cytokines, and fecal markers in infectious gastroenteritis in adults / J. Weh [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 77. – № 1. – P. 79–84.
5. Evaluation of faecal calprotectin as a valuable non-invasive marker in distinguishing gut pathogens in young children with acute gastroenteritis / J. Sýkora [et al.] // Acta Paediatr. – 2010. – Vol. 99. – № 9. – P. 1389–1395.

6. Faecal biomarkers of intestinal health and disease in children / T. Pang [et al.] // Front Pediatr. – 2014. – Vol. 2. – № 6, available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3904282.

7. Faecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children / C.C. Chen [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2012. – Vol. 55. – № 5. – P. 541–547.

8. Nakatani Y.Y., Mikami M. Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2003. – Vol. 26. – № 6. – P. 753–760.

9. Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult acute bacterial diarrhea / Y.M. Shastri [et al.] // Am. J. Med. – 2008. – Vol. 12. – № 12. – P. 1099–1106.

10. Stříž I., Trebichavský I. Calprotectin – pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation // Physiological Research. – 2004. – Vol. 53. – № 3. – P. 245–253.

11. Stroncek D.F., Shankar R.A., Skubitz K.M. The subcellular distribution of myeloid-related protein 8 (MRP8) and MRP14 in human neutrophils // Journal of Translational Medicine. – 2005. – Vol. 3. – P. 36.

12. Usefulness of fecal lactoferrin in predicting and monitoring the clinical severity of infectious diarrhea / C.C. Chen [et al.] // J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17. – № 37. – P. 4218–4224.

References

1. Asilova M.U., Musabaev E.I., Ubaydullaeva G.B. Zhurnal infektologii, 2011, Vol. 3, no 3, pp. 56–59.
2. Barycheva L.Yu., Bykov V.O., Vodovozova E.V., Golubeva M.V., Drepa T.G., Dushko S.A., Zagumennova I.V., Zarytovskaya N.V., Isaeva A.V., Kalmykova A.S., Klimov L.Ya., Kuznetsova I.G., Klulakova E.V., Ledeneva L.N., Marochkina L.I., Minaev S.V., Mironova E.V., Mosiyants V.G., Novikova T.I. Rukovodstvo po prakticheskim umeniyam peditra. – Rostov-na-Donu: Feniks, 2010, 254 p.
3. Gill C.J., Lau J., Gorbach S.L., Hamer D.H. Clin. Infect. Dis., 2003, Vol. 1., no 37(3), pp. 365–375.
4. Weh J., Antoni C., Weiß C., Findeisen P., Ebert M., Böcker U. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 2013, Vol. 77, no1, pp. 79–84.
5. Sýkora J., Siala K., Huml M., Varvařovská J., Schwarz J., Pomahačová R. Acta Paediatr., 2010, Vol. 99, no 9, pp. 1389–1395.
6. Pang T., Leach S.T., Katz T., Day A.S., Ooi C.Y. Front Pediatr., 2014, Vol. 2, no 6, available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3904282.
7. Chen C.C., Huang J.L., Chang C.J., Kong M.S. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2012, Vol. 55, no 5, pp. 541–547.
8. Nakatani Y.Y., Mikami M. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2003, Vol. 26, no 6, pp. 753–760.
9. Shastri Y.M., Bergis D., Povse N., Schäfer V., Shastri S., Weindel M., Ackermann H., Stein J. Am. J. Med., 2008, Vol. 12, no 12, pp. 1099–1106.
10. Stříž I., Trebichavský I. Physiological Research, 2004, Vol. 53, no 3, pp. 245–253.
11. Stroncek D.F., Shankar R.A., Skubitz K.M. Journal of Translational Medicine, 2005, Vol. 3, pp. 36.
12. Chen C.C., Chang C.J., Lin T.Y., Lai M.W., Chao H.C., Kong M.S. J. Gastroenterol., 2011, Vol. 17, no 37, pp. 4218–4224.

Рецензенты:

Федько Н.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь;

Калмыкова А.С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 15.01.2015.