

© Коллектив авторов, 2015

*Е.Н. Волкова¹, М.Ф. Логачев¹, М.Е. Карманов², Е.В. Кувалдина²,
Л.В. Арзамасцева², Н.В. Полякова²*

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ²ФГБУ РДКБ МЗ РФ, Москва, РФ

*Volkova E.N.¹, Logachev M.F.¹, Karmanov M.E.², Kuvaldina E.V.²,
Arzamastseva L.V.², Polyakova N.V.²*

ANALYSIS OF THE RESULTS OF MODERN TREATMENT METHODS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

¹Pirogov Russian National Research Medical University,
²Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

Целью исследования явился анализ результатов лечения детей с врожденной гиперплазией надпочечников (ВГН). Проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 30 пациентов с ВГН в возрасте от 16 лет 5 месяцев до 17 лет 11 месяцев, наблюдавшихся в Российской детской клинической больнице. На основании анализа клинического и гормонально-метаболического статусов удовлетворительные результаты лечения при использовании современных протоколов приема глюкокортикоидов отмечены только у 53% пациентов, что подтверждает необходимость дальнейшей оптимизации заместительной терапии данной патологии.

Ключевые слова: дети и подростки, врожденная гиперплазия надпочечников, глюкокортикоиды, протоколы лечения.

The objective of the study was to analyze the results of treatment of children with congenital adrenal hyperplasia (CAH). A clinical, laboratory and instrumental examination of 30 patients with CAH at the age of 16 years 5 months to 17 years 11 months, observed the Russian Children's Clinical Hospital was performed. Based on the analysis of clinical and hormonal metabolic status satisfactory results of treatment using modern protocols receiving glucocorticoids observed only in 53% of patients, which confirms the need for further optimization of substitution treatment of this disease.

Keywords: children and adolescents, congenital adrenal hyperplasia, glucocorticoids, treatment protocols.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – это группа наследственных болезней, обусловленных генетическими дефектами ферментов, участвующих в биосинтезе гормо-

нов в коре надпочечников. На сегодня описано 17 вариантов надпочечниковых ферментопатий. Главным звеном патогенеза основных и наиболее часто встречающихся форм ВДКН

Контактная информация:

Волкова Евгения Николаевна – каф. эндокринологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (903) 263-29-82, **E-mail:** v_e_n_a@mail.ru
Статья поступила 28.01.15,
принята к печати 11.09.15.

Contact Information:

Volkova Yevgenia Nikolaevna – Endocrinology Department, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (903) 263-29-82, **E-mail:** v_e_n_a@mail.ru
Received on Jan. 28, 2015,
Submitted for publication on Sept. 11, 2015.

является нарушение синтеза кортизола, приводящее к его хроническому дефициту, накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза и повышенной продукции андрогенов с развитием гиперандрогении и врожденной гиперплазии надпочечников (ВГН) [1, 2]. Развитием ВГН сопровождаются 7 форм ВДКН и только их по рекомендации последнего консенсуса и рекомендовано называть ВГН [3]. Из этих 7 форм более чем в 90% случаев встречаются 4 формы – простая (вирильная, компенсированная), тяжелая (сольтеряющая), неклассическая (легкая, поздно начавшаяся), обусловленные генетическим дефектом фермента 21-гидроксилазы, и гипертоническая (гипертензивная), обусловленная дефектами 11 α - и 11 β -гидроксилаз. В отечественной литературе под термином ВДКН, как правило, описываются именно эти 4 формы ВГН.

Первое клиническое описание ВГН относится к концу XIX века, но только в середине XX века удалось выяснить причину данной патологии и разработать принципы терапии этой группы болезней [4]. Внедрение в медицинскую практику синтетических глюкокортикоидов (ГК) привело к снижению летальности от приступов острой надпочечниковой недостаточности при ВГН, поэтому в настоящее время абсолютное большинство пациентов доживают до зрелого возраста, обретают семьи, прогноз индивидуален. Тем не менее, несмотря на существование большого количества ГК-препаратов, различных алгоритмов лечения и более чем 50-летний опыт наблюдения пациентов с ВГН, ведение таких детей и подростков остается сложной задачей. В связи с необходимостью пожизненного приема препаратов ГК особую сложность представляет подбор их адекватной дозы. Недостаточная доза ГК приводит к развитию надпочечниковой недостаточности и гиперандрогении, а передозировка является причиной развития синдрома Кушинга (Иценко–Кушинга), ожирения и остеопороза, приводит к замедлению темпов роста или преждевременному закрытию эпифизарных зон, а значит к снижению конечного роста пациентов [5–9].

По литературным данным, в России до настоящего времени не проводилось исследований, касающихся результатов лечения детей с классическими формами ВГН, регулярно наблюдающихся в одном лечебном учреждении с момента постановки диагноза и начала терапии до достижения детьми конечного роста.

Целью исследования явилась оценка результатов лечения детей и подростков с ВГН, влияния вида ГК-препарата, суточной дозы и степени компенсации болезни, а также длительности периодов декомпенсации и передозировки на их рост, состояние здоровья и половое созревание.

Для выполнения поставленной цели были решены следующие задачи: изучены дозы и виды назначаемых ГК-препаратов у детей и подростков с классическими формами ВГН; проведены клиническое, лабораторное и инструменталь-

ное обследование наблюдавшихся пациентов с классическими формами ВГН, проведена оценка динамики уровней 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-прогестерона) и тестостерона как критериев компенсации болезни, а также изучен характер течения заболевания.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения общей эндокринологии Российской детской клинической больницы (РДКБ) в период с 2009 по 2013 гг. В исследование были включены пациенты с ВГН (диагноз подтвержден молекулярно-генетически), находящиеся длительное время на терапии ГК, имеющие на момент исследования закрытые зоны роста, наблюдающиеся в РДКБ с момента постановки диагноза и получающие ГК-терапию без смены препарата как минимум в течение 5 лет, предшествующих исследованию. Средний возраст начала наблюдения в РДКБ детей с сольтеряющей формой (СФ) был 1,5 месяца, с вирильной формой (ВФ) – 3 года.

Средний период наблюдения детей с СФ составил 16 лет 7 месяцев, с ВФ – 14 лет 2 месяца. Средняя продолжительность заместительной ГК-терапии составила 15 лет 4 месяца. Период наблюдения каждого пациента в рамках исследования составил 18 месяцев.

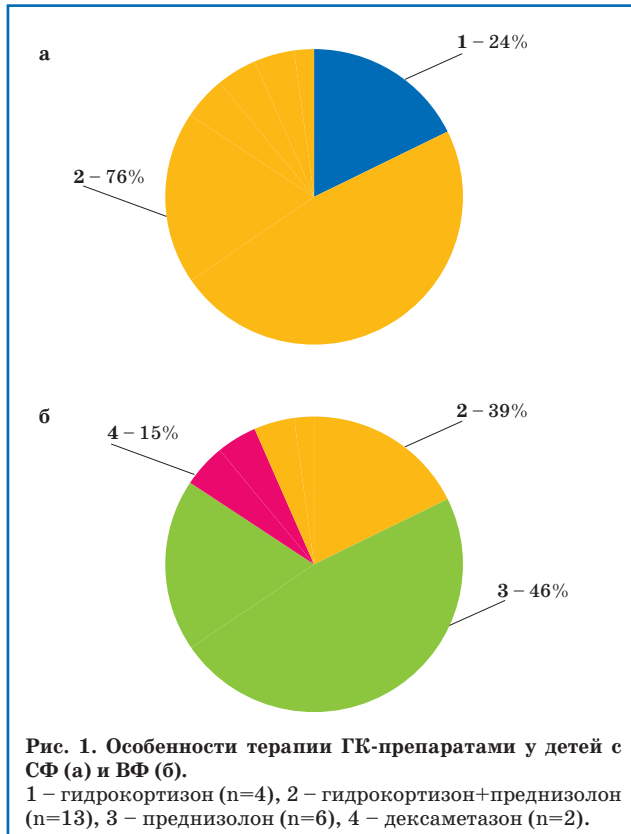
Таким образом, группу составили 30 пациентов с ВГН в возрасте от 16 лет 5 месяцев до 17 лет 11 месяцев, из них 18 девочек и 12 мальчиков. Все дети имели классические формы дефицита 21-гидроксилазы, из них СФ составила 57% случаев (n=17) и ВФ – 43% (n=13).

Обследование наблюдавшихся пациентов включало:

1) оценку клинического статуса: антропометрических показателей – измерение роста, веса, расчет индекса массы тела (ИМТ), оценка конечного роста с учетом роста родителей (расчет ожидаемого роста по формуле J.M. Tanner: рост мужчин = $(45,99 + 0,78 \cdot \text{средний рост родителей}) \pm 10$ см, рост женщин = $(37,85 + 0,75 \cdot \text{средний рост родителей}) \pm 10$ см); оценка стадии полового созревания, у пациентов женского пола гинекологический осмотр включал оценку результатов проведенных пластических операций;

2) лабораторные исследования: изучение гормонального (определение уровней 17-ОН-прогестерона, тестостерона, лютеинизирующего гормона – ЛГ, фолликулостимулирующего гормона – ФСГ, пролактина, эстрадиола, прогестерона) и метаболического статуса (определение уровней гликемии, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности – ЛПНП, липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, триглицеридов, кальция общего и ионизированного, фосфора, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы – АЛТ), аспартатаминотрансферазы – АСТ;

3) инструментальные исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, мошонки, предстательной железы, фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), денситометрия поясничного отдела позвоночника.



Результаты и их обсуждение

На момент обследования все пациенты находились на заместительной терапии ГК-препаратами. По данным анамнеза, пациенты принимали различные препараты ГК (рис. 1). Суммарная доза ГК была пересчитана на гидрокортизон. Для оценки лабораторной компенсации ВГН были выбраны следующие критерии: 17-ОН-прогестерон от 12 до 36 нмоль/л и нормальный уровень тестостерона для данного пола.

Конечный рост у наблюдавшихся пациентов с разными формами ВГН отличался, рост детей с ВФ ВГН оказался значительно ниже ожидаемого роста. Рост мальчиков составил 157,5 см [157; 158] (средний ожидаемый рост 179,6±10 см), девочек – 155,3 см [148; 162,5] (средний ожидаемый рост 163,2±10 см), при этом минимальных значений ожидаемого роста достигли 39% пациентов. У детей с СФ заболевания показатели роста с учетом роста родителей оказались более удовлетворительными, минимальных значений ожидаемого роста достигли 77% пациентов: рост мальчиков составил 169,5 см [169; 170] (средний ожидаемый рост 174,9±10 см), девочек – 157,2 см [155,5; 159] (средний ожидаемый рост 165,9±10 см) (рис. 2).

При проведении корреляционного анализа показатели конечного роста зависели от вида ГК-терапии: у пациентов, получающих преднизолон, наблюдались наихудшие показатели конечного роста ($r=-0,7$; $p<0,05$) и суммарной продолжительности эпизодов декомпенсации и передозировки, включая возраст постановки диагноза и начала терапии: у мальчиков с ВФ $r=-0,94$; $p<0,05$; у девочек с ВФ $r=-0,68$; $p<0,05$,

у мальчиков с СФ $r=0,33$; $p>0,05$; у девочек с СФ $r=-0,31$; $p>0,05$.

При оценке ИМТ выявлено его превышение более 30 кг/м² у 28% (n=5) девочек. У мальчиков показатели ИМТ оказались в пределах нормы. При оценке корреляции выявлена зависимость ИМТ от дозы ГК-препарата: $r=0,9$; $p<0,05$ и его вида: при терапии преднизолоном $r=0,8$; $p<0,05$.

Оценку полового развития осуществляли согласно классификации Tanner (1962). Половое развитие детей на момент обследования соответствовало III–V стадии по Таннеру, симптомов гиперандрогении выявлено не было. Гинекологическое обследование пациентов женского пола показало наличие менструаций у всех девочек, средний возраст начала менструации – 12 лет 3 месяца, при этом у 16% (n=3) девочек было выявлено нарушение менструального цикла, микотический кольпит – у 28% (n=5). Пластические операции проводились 83% (n=15) девочек, во всех случаях результат оказался удовлетворительным. При анализе зависимости нарушений со стороны репродуктивных органов у девочек отмечена зависимость от степени компенсации заболевания ($r=0,7$; $p<0,05$).

Исследование уровней половых гормонов у наблюдавшихся детей показало их соответствие полу и возрасту. Показатели 17-ОН-прогестерона в пределах целевых значений имели 43% детей (n=13), 40% пациентов (n=12) имели значения ниже целевых и 17% обследованных детей (n=5) – выше целевых. При этом четкой связи между уровнем 17-ОН-прогестерона и клинической компенсацией болезни не наблюдалось. Можно только отметить тенденцию к развитию ожирения, остеопенического синдрома, нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) у детей с более низкими значениями 17-ОН-прогестерона по сравнению с целевыми.

По данным стандартного глюкозотолерантного теста была выявлена НТГ у 17% (n=3) девочек, у них же было выявлено повышение ИМТ более 30 кг/м². При проведении корреляционного анализа выявлена зависимость развития НТГ от дозы ГК-препарата: $r=0,6$; $p<0,05$ и вида

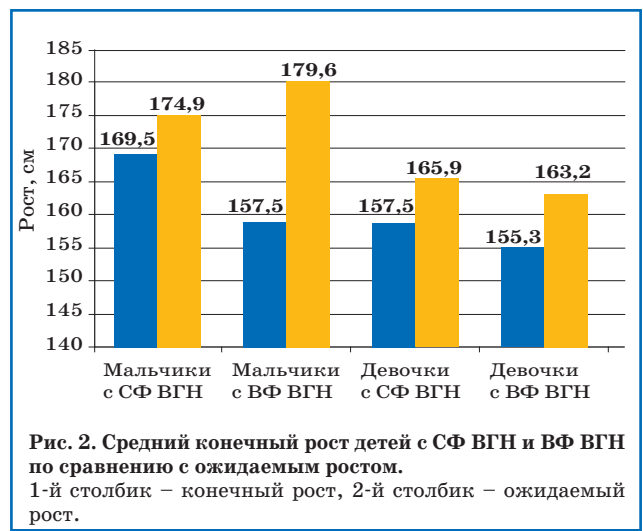


Таблица 1

Показатели конечного роста с ВГН в зависимости от вида ГК-терапии

Вид препарата	Конечный рост, см	Ожидаемый рост, см	Пациенты, достигшие минимальных значений ожидаемого роста, %
Преднизолон+гидрокортизон	160,6 [148,5; 170]	169,3 [153; 179]	72
Преднизолон	153,6 [148; 157,5]	168,5 [160; 186]	17
Гидрокортизон	167 [158,9; 170]	172,3 [170; 175]	75
Дексаметазон	159 [158,9; 170]	166,5 [163; 170]	50

Таблица 2

Величина средней суточной дозы ГК-препарата и степень компенсации ВГН при различных видах ГК-терапии

Вид препарата	Средняя суточная доза, мг/м ²	Средние значения 17-ОН-престерона, нмоль/л	Средний период декомпенсации и передозировки, мес
Преднизолон+гидрокортизон	21,7 [16; 30]	24,9 [5,3; 54]	15 [6; 60]
Преднизолон	36 [29,5; 42]	4,8 [1,5; 10,1]	33 [24; 57]
Гидрокортизон	21,5 [19; 24]	21 [14; 28]	8 [6; 9]
Дексаметазон	30,8 [26; 35,5]	8,1 [3,5; 12,7]	18 [9; 27]

Таблица 3

Распространенность осложнений при терапии пациентов с ВГН ГК-препаратами

Вид препарата	Патология ЖКТ, %	Снижение минеральной плотности, %	Патология репродуктивных органов, %
Преднизолон+гидрокортизон	78	11	28
Преднизолон	100	100	50
Гидрокортизон	50	0	0
Дексаметазон	100	0	100

Таблица 4

Распространенность ожирения и метаболических нарушений при ГК-терапии детей с ВГН

Вид препарата	НТГ, %	Гиперхолестеринемия, %	Ожирение, %
Преднизолон+гидрокортизон	0	17	11
Преднизолон	50	50	50
Гидрокортизон	0	0	0
Дексаметазон	0	0	0

ГК-терапии: при терапии преднизолоном $r=0,7$; $p<0,05$.

Анализ результатов исследования липидного обмена выявил повышение уровня общего холестерина в среднем до 5,4 ммоль/л у 20% ($n=6$) обследованных, причем изменения были отмечены только у девочек, при этом у половины из них отмечалось повышение ИМТ более 30 кг/м² в сочетании с НТГ. При оценке корреляции выявленных нарушений была отмечена зависи-

мость развития гиперхолестеринемии от ИМТ: $r=0,6$; $p<0,05$.

При оценке показателей фосфорно-кальциевого обмена и функции печени отклонений от нормативных значений выявлено не было.

При проведении УЗИ органов малого таза у 28% ($n=5$) наблюдавшихся девочек с ВГН были выявлены кистозные образования в яичниках, в двух случаях выявленные изменения сопровождались нарушением менструального цикла,

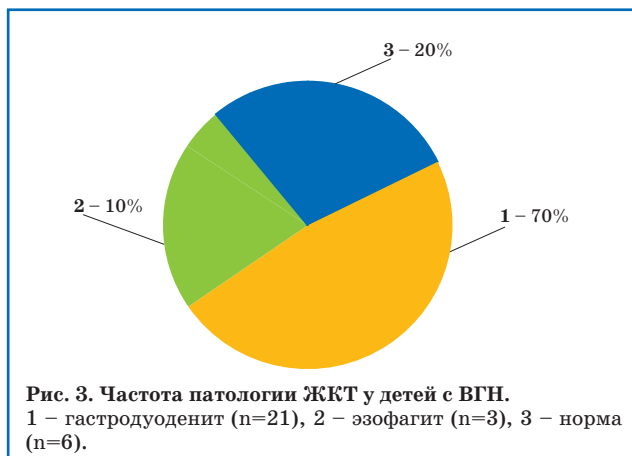


Рис. 3. Частота патологии ЖКТ у детей с ВГН. 1 – гастродуоденит (n=21), 2 – эзофагит (n=3), 3 – норма (n=6).

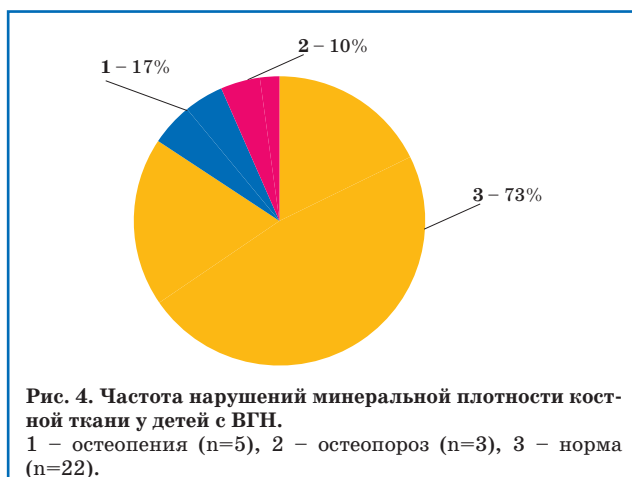


Рис. 4. Частота нарушений минеральной плотности костной ткани у детей с ВГН. 1 – остеопения (n=5), 2 – остеопороз (n=3), 3 – норма (n=22).

в трех случаях сочетались с повышением ИМТ. При анализе зависимости выявленных изменений от вида ГК-препарата, суточной дозы, длительности декомпенсации и передозировки, а также уровня 17-ОН-прогестерона на момент обследования закономерности выявлено не было, при этом отмечена зависимость нарушений менструального цикла и появления кистозных образований в яичниках от нарушений углеводного обмена: $r=0,7$; $p<0,05$ и в случаях сочетания с ожирением от дозы ГК-препарата: $r=0,9$; $p<0,05$ и его вида: при терапии преднизолоном $r=0,8$; $p<0,05$. У мальчиков проведение УЗИ мошонки и предстательной железы патологии не выявило.

По данным ФЭГДС выявлено поражение слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в 80% (n=24) случаев, из них у 70% (n=21) детей был диагностирован гастродуоденит, у 10% (n=3) – гастроэзофагальный рефлюкс с развитием эзофагита (рис. 3), при этом жалобы на боли в животе предъявляли лишь 13% (n=4) детей. При проведении корреляционного анализа развитие патологии ЖКТ в форме эзофагита зависело от вида ГК-терапии: при лечении преднизолоном $r=0,7$; $p<0,05$ и наличия ожирения $r=0,6$; $p<0,05$.

При проведении денситометрии поясничного отдела позвоночника снижение плотности костной ткани выявлено у 27% (n=8) детей – у 17% (n=5) обнаружена остеопения и в 10% (n=3) случаев – остеопороз (рис. 4). Развитие остеопенического синдрома в форме остеопороза зависело от дозы ГК-препарата: $r=0,6$; $p<0,05$, его вида: при

лечении преднизолоном $r=0,7$; $p<0,05$, длительности периодов декомпенсации и передозировки: $r=0,6$; $p<0,05$ и наличия ожирения: $r=0,7$; $p<0,05$.

Результаты лечения, степень компенсации заболевания, наличие осложнений и характер течения заболевания у детей, получающих разные виды ГК-препаратов представлены в табл. 1–4. Из этих таблиц видно, что удовлетворительные показатели конечного роста детей с ВГН можно наблюдать при использовании в терапии гидрокортизона, комбинации препаратов гидрокортизона и преднизолона, в редких случаях дексаметазона, тогда как при использовании преднизолона лишь 17% детей достигают минимальных значений прогнозируемого роста. Также можно отметить, что для достижения клинко-лабораторной компенсации при использовании гидрокортизона и комбинации препаратов гидрокортизона и преднизолона требуются достоверно меньшие дозы, чем при терапии преднизолоном и дексаметазоном. При оценке распространенности осложнений ГК-терапии наибольшая их частота наблюдается при лечении преднизолоном, наименьшую частоту осложнений можно отметить у детей, получающих гидрокортизон. Проведенное нами исследование показало, что осуществление адекватного лечения ВГН и достижение удовлетворительной компенсации при использовании современных протоколов приема ГК до сих пор остается трудно выполнимой задачей. Актуальным вопросом в настоящее время является поиск альтернативных подходов к оптимизации лечения ВГН с применением новых схем терапии, направленных на улучшение отдаленных результатов лечения, клинко-метаболических показателей, снижение частоты осложнений.

Выводы

1. Удовлетворительные результаты лечения детей с классическими формами ВГН (приемлемые показатели конечного роста, соответствующая возрасту стадия полового созревания, отсутствие ожирения, симптомов гиперандрогении, остеопороза, нарушений менструального цикла, оптимальный уровень 17-ОН-прогестерона) можно отметить только у 53% пациентов.

2. Использование преднизолона в качестве заместительной терапии достоверно чаще других препаратов приводит к развитию осложнений и препятствует достижению детьми прогнозируемого роста.

3. Превышение средней суточной дозы ГК-препаратов и ведение детей на более низких значениях 17-ОН-прогестерона по сравнению с целевыми показателями приводят к ожирению, остеопорозу, гиперхолестеринемии и нарушениям углеводного обмена.

4. Эпизоды декомпенсации заболевания и периоды передозировки ГК-препаратов оказывают негативное влияние на рост детей и приводят к развитию остеопороза.

5. Неудовлетворительная степень компенса-

ции болезни приводит к нарушениям в репродуктивной системе у девочек.

6. Уровень 17-ОН-прогестерона для оценки

степени компенсации болезни должен рассматриваться в совокупности с клиническими данными.

Литература

1. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson textbook of pediatrics. 18th. Philadelphia: Aunders Elsevier, 2007: 2360 p.

2. Cutler GB, Laue L. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. The New England Journal of Medicine. 1990; 323 (26): 1806–1813.

3. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. Archives of Disease in Childhood. 2006; 91: 554–563.

4. Willkins L, Levis RA, Klein R, et al. Treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1951; 1: 1–25.

5. Sciannamblo M, Russo G, Cuccato D, et al. Reduced bone mineral density and increased bone metabolism rate in young adult patient with 21-hydroxylase deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91 (11): 4453–4458.

6. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CGD. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. Arch. Dis. Child. 1998; 78 (3): 261–263.

7. Eugster EA, DiMeglio LA, Wright JC, et al. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. J. Pediatr. 2001; 138 (1): 26–32.

8. Nike M.M.L. Stikkelbroeck, Bep A.E. van't Hof-Grootenboer, Ad R.M.M. Hermus, et al. Growth inhibition by glucocorticoid treatments in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88 (8): 3525–3530.

9. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, et al. Clinical review: adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95 (9): 4161–4172.

© Коллектив авторов, 2014

Е.А. Пырьева¹, Т.Н. Сорвачева¹, Л.Ю. Волкова¹, И.Е. Колтунов², Е.Е. Петряйкина²,
Е.А. Усачева³, Т.П. Хышиктыева³, Е.А. Гордеева³

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НЕРВНОЙ АНОРЕКСИЕЙ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, ²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, ³ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков» Департамента здравоохранения г. Москвы, РФ

Pyreva E.A.¹, Sorvacheva T.N.¹, Volkova L.Ju.¹, Koltunov I.E.², Petryaykina E.E.²,
Usacheva E.L.³, Hyshiktueva T.P.³, Gordeeva E.A.³

MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ANOREXIA NERVOSA IN HOSPITAL

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, ²Morozov Children Hospital of Moscow Health Department, «Mental Health Center of Children and Adolescents», Moscow Health Department, ³State budget institution of health «Scientific and practical center of mental health of children and adolescents» Department of Health, Moscow, Russia

Нервная анорексия (НА) входит в число заболеваний, трудно поддающихся лечению, с частыми рецидивами и высокими показателями летальности (5–6%). Значительная часть родителей не оценивает адекватно состояние ребенка, необходимость психиатрического наблюдения, что осложняет течение заболевания и ухудшает прогноз. В зарубежной литературе представлены различные протоколы лечения НА, при этом в отечественных публикациях систематизиро-

Контактная информация:

Пырьева Екатерина Анатольевна – к.м.н., доц. каф. питания детей и подростков ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ
Адрес: Россия, 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9
Тел.: (495) 959-86-96, E-mail: EPyrieva@mail.ru
Статья поступила 5.11.14, принята к печати 28.01.15.

Contact Information:

Pyreva Catherine Anatolyevna – Ph.D, prof. of Nutritional of children and adolescents Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Address: Russia, 119049, Moscow, the 4th Dobryninsky per., 1/9
Tel.: (495) 959-86-96, E-mail: EPyrieva@mail.ru
Received on Nov. 5, 2014, submitted for publication on Jan. 28, 2015.