

М.В. Чепелева, М.П. Тепленький

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНОГО ФАКТОРА НА ИММУННЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ДИСПЛАСТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА В ПРОЦЕССЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА

ФГБУ «РНЦ» «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» МЗ РФ
(директор – д.м.н. А.В. Губин), г. Курган, РФ

Chepeleva M.V., Teplen'kiy M.P.

INFLUENCE OF THE AGE FACTOR ON THE IMMUNE STATUS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DYSPLASTIC HIP JOINT PATHOLOGY DURING SURGICAL TREATMENT WITH THE METHOD OF TRANSOSSEOUS OSTEOSYNTHESIS

Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics
(RISC RTO, headed by Gubin A.V., Ph.D., Prof., Managing Director), Kurgan, Russia

Цель исследования – изучить влияние возрастного фактора на иммунный статус детей и подростков с патологией тазобедренного сустава в процессе хирургического лечения методом чрескостного остеосинтеза. Обследованы 54 пациента, из них 18 детей в возрасте 3–6 лет, 17 детей в возрасте 7–10 лет и 19 подростков в возрасте 11–15 лет с диспластической патологией тазобедренного сустава на этапах лечения методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову. Типирование лимфоцитов периферической крови осуществляли методом лазерной проточной цитометрии. Определение концентрации иммуноглобулинов и цитокинов осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА). В группах 3–6 лет и 11–15 лет наблюдались изменения со стороны показателей иммунограммы, сопровождающиеся снижением количества лимфоцитов и дисбалансом в отношении субпопуляций лимфоцитов. Наименее выраженные изменения со стороны иммунологических показателей в ответ на хирургическое вмешательство отмечены у детей в возрасте 7–10 лет. Реакция иммунной системы на чрескостный остеосинтез зависит от возраста ребенка. Наиболее выраженные иммунологические изменения в процессе хирургического лечения наблюдаются в возрасте 3–6 лет и 11–15 лет. Данные возрастные периоды совпадают с периодами физиологической перестройки иммунной системы детей и подростков, что необходимо учитывать детскому ортопеду при проведении хирургических вмешательств на скелете, в т.ч. и чрескостного остеосинтеза по Илизарову.

Ключевые слова: дети, диспластическая патология тазобедренного сустава, чрескостный остеосинтез, иммунный статус.

The purpose of the research was to study the influence of the age factor on the immune status of children and adolescents with hip joint pathology during surgical treatment with the method of transosseous osteosynthesis. 54 patients (18 aged 3 to 6 years old; 17 aged 7 to 10 years old; and 19 aged 11 to 15 years old) with dysplastic hip joint pathology at different stages of treatment with the Ilizarov method of transosseous osteosynthesis were examined. The peripheral blood lymphocyte typing was done with a laser-based flow cytometry. The determination of the concentration of immunoglobulins

Контактная информация:

Чепелева Марина Владимировна – к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова МЗ РФ
Адрес: Россия, 640014 г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6
Тел.: (3522) 45-47-47, E-mail: office@ilizarov.ru
Статья поступила 17.01.14, принята к печати 28.01.15.

Contact Information:

Chepeleva Marina Vladimirovna – Ph.D., Senior Researcher with the Clinical Research Laboratory of Microbiology and Immunology of Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics (RISC RTO)
Address: Russia, 640014 Kurgan, Marii Ul'yanovoy street, 6
Tel.: (3522) 45-47-47, E-mail: office@ilizarov.ru
The article received 17.01.14, accepted for publication 28.01.15.

and cytokines was performed with the enzyme immunoassay (EIA) procedure. In age groups of 3 to 6 and 11 to 15 y/o the changes in immunogram indicators accompanied by the decrease in the number of lymphocytes and the misbalance in lymphocyte subpopulations were noted. The least pronounced changes in immunological parameters in response to the surgical interventions were observed in the age group of 7 to 10 y/o. The immune system response to the transosseous osteosynthesis depends on the age of a pediatric patient. The most pronounced immunological changes during surgical treatment were observed in the age groups of 3 to 6 and 11 to 15 years old. These age periods coincide with physiological alteration periods of the immune system of children and adolescents, which is needed to be considered obligatory by pediatric orthopaedists when performing surgical interventions into the skeleton, including the Ilizarov method of transosseous osteosynthesis.

Keywords: children, dysplastic hip joint pathology, transosseous osteosynthesis, immune status.

На протяжении всего периода развития детей и подростков происходят адаптация систем и звеньев иммунной системы (ИС) к динамичным условиям внешней среды, а также координация иммунологических механизмов с нейроэндокринной регуляцией функций организма. ИС ребенка особенно чувствительна к метаболическим нарушениям, которые вносят дисбаланс в физиологию иммунокомпетентных клеток, извращают продукцию цитокинов [1, 2]. В развитии ребенка выделяют критические периоды, во время которых на антигенный стимул ИС может ответить неадекватными или парадоксальными реакциями. Способность к полноценному синтезу антител класса IgG, соответствующему уровню взрослых, появляется только к 4–6 годам жизни ребенка. Особенно долго налаживается продукция антител субклассов IgG₂ и IgG₄. Местный иммунитет слизистых оболочек дыхательных путей и пищеварительного тракта, который обеспечивается сочетанным действием секреторных антител класса IgA и факторов врожденного иммунитета (лактоферрина, лизоцима, ионов тиоцианата, лактопероксидазы) окончательно формируется только к 7–8 годам жизни [3]. Окончательно выравнивание всех систем иммунорегуляции с выходом на «взрослый» фенотип происходит не ранее 16–18-летнего возраста [4, 5].

Пока не завершится процесс становления ИС, воздействие различных факторов внешней среды вызывает более выраженное влияние на иммунитет, чем в зрелом возрасте [6]. Хирургическое вмешательство, наркоз, металлоконструкции, сопутствующая фармакотерапия, несомненно, оказывают негативное воздействие на ИС ребенка, не успевшую окончательно сформироваться [7]. При этом мы не встретили литературных источников, посвященных влиянию чрескостного остеосинтеза на показатели иммунитета у детей и подростков.

Цель исследования – изучить влияние возрастного фактора на иммунный статус детей и подростков с патологией тазобедренного сустава в процессе хирургического лечения методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 54 пациента в возрасте от 3 до 15 лет с диспластической патологией тазобедренного сустава. Среди клинических

проявлений заболевания отмечены повышенная утомляемость, нарушение опорности и укорочение конечности, умеренное ограничение движения в суставе. Болевой синдром был не выраженный. По данным рентгенографии, во всех наблюдениях имело место нарушение суставных соотношений, обусловленное недоразвитием впадины и деформацией проксимального отдела. Начальные рентгенологические признаки артроза (0–I ст. по Tonnis) выявлены у 3 детей 14–15 лет. Во всех наблюдениях произведены внесуставные реконструктивные операции. Для фиксации остеотомированных фрагментов использовали аппарат Илизарова. В анализируемой группе пациентов лечебный процесс протекал без воспалительных осложнений. Из обследуемой выборки были исключены пациенты с сопутствующей соматической патологией, способной повлиять на результаты иммунологического исследования. Пациенты разделены на 3 группы с учетом возраста. В 1-ю группу включены 18 детей в возрасте 3–6 лет, во 2-ю – 17 детей в возрасте 7–10 лет, в 3-ю – 19 детей 11–15 лет.

Типирование лимфоцитов периферической крови осуществляли методом лазерной проточной цитометрии на цитометре «BECKMAN COULTER EPICS XL» (США). Т-лимфоциты (CD3+CD19-); Т-хелперы (CD3+CD4+); цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+); В-лимфоциты (CD3-CD19+); натуральные киллеры (NK) (CD3-CD16+CD56+); натуральные киллеры/Т-лимфоциты (NKT) (CD3+CD16+CD56+); CD3+HLA-DR, несущие маркеры поздней активации Т-лимфоцитов; CD3+CD25+, несущие маркеры ранней активации Т-лимфоцитов; CD14+HLA-DR, характеризующие экспрессию HLA-DR на моноцитах, идентифицировали с помощью моноклональных антител компании «Immunotech» (Франция), меченых FITC (изотиоцианат флуоресцеина), PE (фикоэритрин), PC5 (комплекс PE с цианином-5), ECD (комплекс PE с техасским красным). В каждой пробе анализировали не менее 10⁴ клеток [8]. Количественное определение концентраций IgA, IgM, IgG, IL1β, IL6, TNFα, IL10, IL8, IFNγ, ЦИК осуществляли иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе BIO-ТЕК Instruments Inc, EL_x808 (США) с использованием набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск.

Учитывая отсутствие в настоящее время общепринятых детских иммунологических норм, при анализе показателей гуморального иммунитета мы ориентировались на нормативные значения, рекомендованные фирмами-производителями используемых

нами вышеуказанных тест-систем с учетом детского возраста. В отношении показателей клеточного иммунитета за показатели нормы для детей и подростков были приняты значения, представленные в работах А. Ykincioqullary и соавт. [9] и W.M. Comans-Bitter и соавт. [10].

На проведение клинических исследований получено разрешение комитета по этике ФГБУ «РНЦ» «ВТО им. акад. Г.А. Илизарова» МЗ РФ.

Анализ результатов исследования проводили с помощью программного обеспечения AtteStat, выполненного как надстройка к «Microsoft Excel» программного продукта «Microsoft Office» [11]. Полученные данные обрабатывали с помощью методов непараметрической статистики с использованием U-критериев Вилкоксона, Манна-Уитни. Нормальность выборок определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Результаты исследования представлены в виде медиан и интерквартильных размахов (25-й и 75-й проценты).

Результаты

Исходные параметры иммунитета у самых маленьких пациентов (3–6 лет) не выходили за пределы возрастной нормы. Ранний послеоперационный период (14 суток после остеосинте-

за) характеризовался статистически значимым повышением числа лейкоцитов с 6,8 (6,3–9,9) до 11,5 (9,1–12,2) $\cdot 10^9/\text{л}$ ($p \leq 0,05$) при норме 6,8–10 $\cdot 10^9/\text{л}$. Количество моноцитов достоверно ($p \leq 0,05$) повышалось с 0,58 (0,48–0,69) до 0,81 (0,75–1,25) $\cdot 10^9/\text{л}$ при норме 0,06–1,1 $\cdot 10^9/\text{л}$. Содержание лимфоцитов уменьшалось с 40 (38–45) до 30% (25,5–34,2) ($p \leq 0,05$) при норме 51% (27–69). Было выявлено увеличение количества гранулоцитов с 3,92 (2,92–4,42) до 7,44 (4,9–8,2) $\cdot 10^9/\text{л}$ ($p \leq 0,05$) при норме 1,5–5 $\cdot 10^9/\text{л}$, преимущественно за счет палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Повышались концентрации IgM с 0,77 (0,61–1) до 1,2 мг/мл (1,19–1,4) ($p \leq 0,05$) при норме 0,45–2,1 мг/мл, IL6 с 0 (0–0,2) до 4,1 мг/мл (1,5–7,5) ($p \leq 0,05$) при норме 0–5 мг/мл; IFN γ с 0 (0–1,5) до 4,7 мг/мл (2,7–10,5) ($p \leq 0,05$) при норме 0–5 мг/мл; ЦИК с 22 (13–23,8) до 49 у.е. (35–56,5) ($p \leq 0,05$) при норме 10–70 мг/мл (см. таблицу). На 28-е сутки остеосинтеза добавились изменения со стороны показателей клеточного иммунитета: уменьшилось содержание CD3+CD4+ с 40,8 (38,5–44,9) до 34% (22–36) ($p \leq 0,05$) при норме 36% (23–53); увеличилось количество CD3+CD8+ с 28,4 (25,8–31,7) до 32% (29–37) ($p \leq 0,05$) при норме

Таблица

Показатели иммунитета на этапах хирургического лечения

Возраст, годы	14-е сутки	28-е сутки
3–6	Лейкоциты ($10^9/\text{л}$) \uparrow	Лейкоциты ($10^9/\text{л}$) \uparrow
	Лимфоциты (%) \downarrow	Лимфоциты (%) \downarrow
	Моноциты ($10^9/\text{л}$) \uparrow	Моноциты ($10^9/\text{л}$) \uparrow
	Гранулоциты ($10^9/\text{л}$) \uparrow	Гранулоциты ($10^9/\text{л}$) \uparrow
	IgM (мг/мл) \uparrow	CD3+CD4+ (%) \downarrow
	ЦИК (у.е.) \uparrow	CD3+CD8+ (%) \uparrow
	IL6 (пг/мл) \uparrow	CD3+CD8+ ($10^9/\text{л}$) \uparrow
	IFN γ (пг/мл) \uparrow	CD3-CD16+CD56+ (%) \uparrow
		CD3-CD16+CD56+ ($10^9/\text{л}$) \uparrow
		IgM (мг/мл) \uparrow
7–10	CD3+CD19+ (%) \uparrow	IgM (мг/мл) \uparrow
	CD3+CD4+ ($10^9/\text{л}$) \uparrow	IL6 (пг/мл) \uparrow
	CD19+CD3+ (%) \downarrow	
	IgM (мг/мл) \uparrow	
	ЦИК (у.е.) \uparrow	
11–15	Лимфоциты (%) \downarrow	Лимфоциты ($10^9/\text{л}$) \downarrow
	Лимфоциты ($10^9/\text{л}$) \downarrow	IgE (МЕ/ед) \uparrow
	CD3+CD19+ ($10^9/\text{л}$) \downarrow	IL6 (пг/мл) \uparrow
	CD3+CD4+ ($10^9/\text{л}$) \downarrow	
	CD3+CD8+ ($10^9/\text{л}$) \downarrow	
	CD3-CD16+CD56+ (%) \downarrow	
	CD3-CD16+CD56+ ($10^9/\text{л}$) \downarrow	
	IgM (мг/мл) \uparrow	
	IL6 (пг/мл) \uparrow	

26% (14–34), что привело к снижению соотношения CD4/CD8; повысилось количество CD3-CD16+CD56+ с 8,2 (6,9–9,4) до 16% (8–17,1) ($p \leq 0,05$) при норме 11% (4–26).

У детей в возрасте 7–10 лет изменения показателей иммунного статуса были менее выраженными. На протяжении 28 суток практически не менялись показатели гемограммы: отсутствовали статистически значимые изменения со стороны лейкоцитов, моноцитов, лимфоцитов и гранулоцитов. Ранний послеоперационный период (до 14-х суток после остеосинтеза) характеризовался достоверным ($p \leq 0,05$) увеличением абсолютного количества CD3+CD19– с 1,7 (1,62–1,9) до 2,2 (1,96–2,42) $\cdot 10^9$ /л при норме 1,9 (0,7–4,2) $\cdot 10^9$ /л. Содержание CD3+CD4+ не только не снизилось, но даже увеличилось в сравнении с исходными значениями с 1,03 (0,95–1,27) до 1,3 (1,2–1,5) $\cdot 10^9$ /л ($p \leq 0,05$) при норме 1 (0,3–2) $\cdot 10^9$ /л. В отношении показателей гуморального иммунитета наблюдалась следующая динамика: достоверно повышались концентрации IgM с 1,01 (0,74–1,12) до 1,37 (1,27–1,85) мг/мл ($p \leq 0,05$) при норме 0,45–2,1 мг/мл и ЦИК с 30 (25,3–39,8) до 43 (35,8–46,5) у.е. ($p \leq 0,05$) при норме 20–70 у.е. Необходимо отметить, что оба показателя, несмотря на статистически значимое повышение, оставались в пределах границ возрастной нормы. Через 28 суток после операции было отмечено повышение концентраций IL6 с 0,97 (0,1–1,8) до 5,9 (5–6,1) мг/мл ($p \leq 0,05$) при норме 0–5 мг/мл. Концентрации IgM сохранялись в пределах 1,4 (1,18–1,62) мг/мл. Все остальные исследуемые показатели иммунограммы у детей в возрасте 7–10 лет к 28-м суткам послеоперационного периода возвратились к исходным значениям.

У подростков в возрасте 11–15 лет динамика иммунологических показателей носила несколько другой характер. Обращало на себя внимание снижение через 14 суток после остеосинтеза как относительного, так и абсолютного количества лимфоцитов с 38 (34–43) до 26,5% (23,7–36) ($p \leq 0,05$) при норме 42% (28–67) и с 2,41 (2,3–2,71) до 2,1 (1,7–2,1) $\cdot 10^9$ /л ($p \leq 0,05$) при норме 2,2 (1–5,3) $\cdot 10^9$ /л. Было выявлено уменьшение количества CD3+CD19– с 1,8 (1,7–1,9) до 1,3 (1,1–1,6) $\cdot 10^9$ /л ($p \leq 0,05$) при норме 1,5 (0,8–3,5) $\cdot 10^9$ /л как за счет снижения числа CD3+CD4+ с 1,1 (0,97–1,3) до 0,8 (0,6–1,1) $\cdot 10^9$ /л ($p \leq 0,05$) при норме 0,8 (0,4–2,1) $\cdot 10^9$ /л, так и за счет снижения количества CD3+CD8+ с 0,8 (0,6–0,84) до 0,4 (0,3–0,6) $\cdot 10^9$ /л ($p \leq 0,05$) при норме 0,4 (0,2–1,2) $\cdot 10^9$ /л. Уменьшалось как относительное, так и абсолютное содержание CD3-CD16+CD56+ с 7,8 (4,2–8,8) до 4% (3,5–6) ($p \leq 0,05$) при норме 15% (6–27) и с 0,17 (0,11–0,21) до 0,07 (0,06–0,12) $\cdot 10^9$ /л ($p \leq 0,05$) при норме 0,3 (0,07–1,2) $\cdot 10^9$ /л. Повышались концентрации IgM с 1,13 (0,71–1,4) до 1,5 (1,3–1,65) мг/мл ($p \leq 0,05$) при норме 0,7–1,5 мг/мл и IL6 с 1,13 (0,1–1,6) до 3 (1,5–5) мг/мл ($p \leq 0,05$) при норме 0–5 мг/

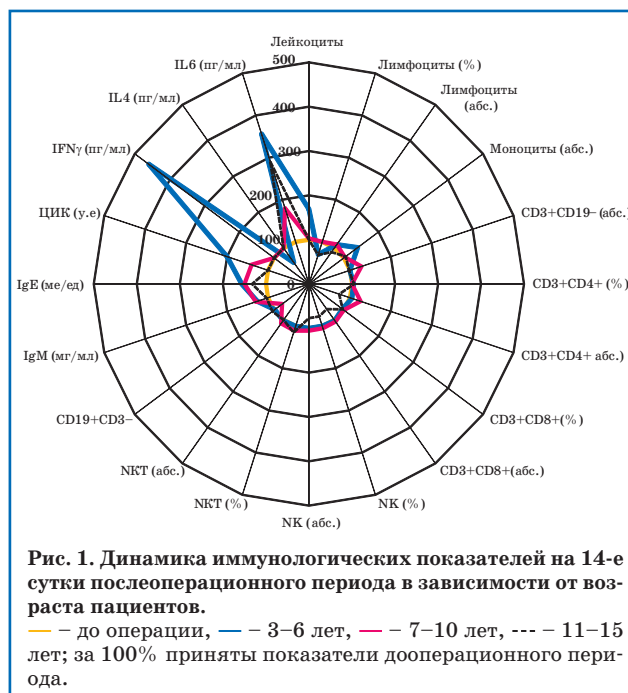
мл. Через 28 суток после операции сохранялось повышенное содержание IL6 8 (5–20,3) мг/мл. Повысился уровень IgE с 16,1 (9,2–22,6) до 35,2 (20,7–97) МЕ/ед ($p \leq 0,05$) при норме 15–90 МЕ/ед.

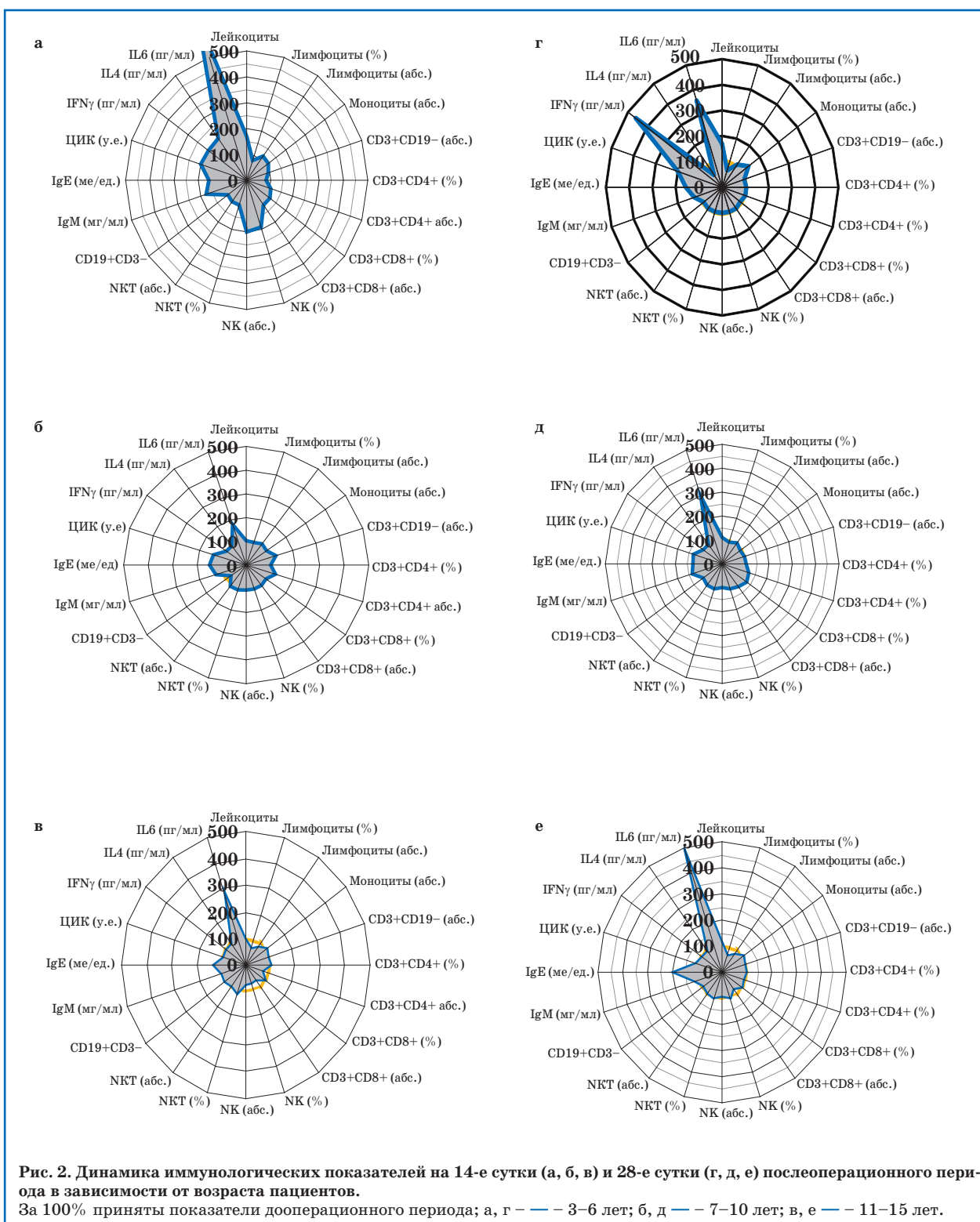
Обсуждение

Большой разброс нормативных значений в детском и подростковом возрасте связан с незрелостью ИС [12, 13]. При анализе полученных результатов было замечено, что нередко иммунологические показатели, претерпевая статистически значимые изменения в послеоперационном периоде, не выходят при этом за пределы нормальных значений. В связи с этим при обработке материала мы ориентировались не только на границы нормативных коридоров, но и на динамику исследуемых показателей.

Клинические иммунологи выделяют несколько «критических» зон, связанных с физиологической перестройкой ИС, одна из которых начинается в возрасте 4 лет и продолжается до 6-летнего возраста. Согласно литературным данным, перестройка гемопоэза в этом возрасте может сопровождаться появлением иммунопатологических состояний [14]. Именно в этой группе были выявлены наиболее выраженные изменения со стороны показателей иммунограммы (рис. 1). И только в этой возрастной группе иммунологические изменения усиливались к 28-му дню послеоперационного периода (см. таблицу).

Другой период иммунологической перестройки в жизни детей связан с резкой гормональной перестройкой организма подростков. У девочек этот этап начинается с 12–13 лет, у мальчиков – с 14–15 лет. В ИС при этом происходят следующие изменения: уменьшается масса лимфоидных органов, что связано с пубертатным скачком роста и веса детей, подавляется функция





T-системы (клеточный иммунитет), стимулируется функция B-системы (гуморальный иммунитет). Сдвиги в функции иммунитета обусловлены повышенной секрецией половых гормонов. Такой резкой иммунный поворот в пубертатном периоде совпадает с новым подъемом хронических заболеваний лимфопролиферативной и аутоиммунной природы, при этом активизируются дремлющие вирусные инфекции и присоединяются новые. ИС становится чувствительной к действию внешних воздействий, включая хирургические вмешательства на скелете [2].

В раннем послеоперационном периоде у подростков были выявлены достаточно выраженные изменения со стороны показателей иммунограммы, что проявлялось в снижении количества лимфоцитов и их субпопуляций.

Во всех группах в послеоперационном периоде мы наблюдали статистически значимое повышение уровня IL6, который относится к числу наиболее активных цитокинов. IL6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления и главным стимулятором синтеза печенью белков острой фазы. IL6 стимули-

рует пролиферацию и дифференцировку В- и Т-клеток, лейкоцитопоз, активирует остеокласты. Избыток его вызывает повреждение тканей вследствие аутоиммунной реакции [15, 16]. Необходимо отметить, что наименее выраженной динамикой ИЛ6, а также других исследуемых показателей была у пациентов в возрасте 7–10 лет (рис. 2). Кроме того, только в группе детей в возрасте 7–10 лет мы не наблюдали послеоперационного снижения количества лимфоцитов и CD3+CD4+, характерного для пациентов групп сравнения.

Заключение

Таким образом, реакция ИС на чрескостный остеосинтез имеет отличия в зависимости от возраста ребенка. Наиболее выраженные иммунологические изменения в процессе хирургического лечения наблюдаются в возрасте 3–6 лет и 11–15 лет. Данные возрастные периоды совпадают с периодами физиологической перестройки ИС детей и подростков, что необходимо учитывать детскому ортопеду при проведении хирургических вмешательств на скелете, включая чрескостный остеосинтез по Илизарову.

Литература

1. Корнев М.А., Петрова Т.Б. Развитие и возрастные изменения органов иммунной системы человека: Учебное методическое пособие. СПб.: Издание ГПМА, 2000: 20 с.
2. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями: Учебник для мед. ВУЗ. 2-е изд. К.: Медицина, 2012: 521 с.
3. Титов Л.П., Кирильчик Е.Ю., Канашикова Т.А. Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма: Учебное методическое пособие. Минск: БГМУ, 2007: 28 с.
4. Ярилин А. А. Иммунология: Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 752 с.
5. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. М.: Мир, 2006: 320 с.
6. Ярицев М.Н., Яковлева К.П. Иммунная недостаточность: клиничко-лабораторная оценка иммунитета у детей. Иммунология. 2005; 1: 36–41.
7. Справочник по иммунотерапии для практического врача. А.С. Симбирцев, ред. М.: Диалог, 2003: 479 с.
8. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение. С.В. Хайдуков, А.В. Зурочка, ред. Челябинск: Бумажный двор, 2008: 195 с.
9. Ykinciogullary A, Kendirli T, Dogu F, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. The Turkish Journal of Pediatrics. 2004; 46: 125–130.
10. Comans-Bitter WM, de Grat R, Van den Beemd R, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. J. Pediatr. 1997; 130 (3): 388–393.
11. Гайдышев И.П. Анализ и обработка данных: специальный справочник. СПб.: Питер, 2001: 752 с.
12. Buchanan AM, Muro FJ, et al. Establishment of haematological and immunological reference values for healthy Tanzanian children in Kilimanjaro Region. Trop. Med. Int. Health. 2010; 15 (9): 1011–1021.
13. Kardar G, Oraei M, Shahsavani M, et al. Reference intervals for serum immunoglobulins IgG, IgA, IgM and complements C3 and C4 in Iranian healthy children. 2012; 41 (7): 59–63.
14. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1996: 384 с.
15. Иванова М.М. Роль интерлейкина 6 в патогенезе заболеваний человека. Международный журнал медицинской практики. 1999; 4: 40–50.
16. Scheller J, Chalaris A, Schmidt Arras D, et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin 6. Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular. Cell Research. 2011; 1831 (5): 878–888.