Е.В. Ших

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Витамины с антиоксидантными свойствами в профилактике и лечении острых респираторных инфекций у детей

Contacts:
Shikh Evgeniya Valer'evna, PhD, professor of the Department of Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Trubetskaya Street, 8, building 2, Moscow, RF, 119991, **Tel.:** (495) 609-19-91, **e-mail:** chih@mail.ru
Article received: 23.07.2013, **Accepted for publication:** 26.08.2013

Природные антиоксиданты могут быть использованы в профилактике и лечении респираторных инфекций у часто болеющих детей. При совместном назначении витаминов и антиоксидантов проявляется синергизм действия, что избавляет от необходимости применения доз, превышающих физиологическую суточную потребность. Провитамин А, витамины Е и С входят в состав специализированного комплекса для детей, который наряду с антиоксидантным действием проявляет иммуномодулирующую активность, оказывает противовоспалительный и адаптогенный эффект. β-Каротин не растворяется в воде, а его масляные растворы имеют очень низкую концентрацию (не более 0,1%), поэтому усвоение β-каротина из таблетированных препаратов и масляных растворов существенно зависит от содержания жиров в рационе и состояния системы пищеварения. Водорастворимость лекарственной формы описываемого препарата обеспечивает высокую степень усвоения активных веществ. Жидкая форма для перорального приема удобна для дозирования и может быть использована у детей младшего возраста. Представленный анализ клинических исследований показывает, что применение антиоксидантного комплекса привело к улучшению самочувствия и функционального состояния, нормализации аппетита и сна; у большинства детей в благоприятную сторону изменились показатели неспецифической иммунной защиты, что коррелирует с сокращением кратности и длительности заболеваний. В литературе имеются публикации, подтверждающие эффективность приема витаминно-минеральных комплексов для снижения риска заболевания острыми респираторными инфекциями.
Ключевые слова: *часто болеющие дети, аскорбиновая кислота, ретинол, токоферол, бета-каротин, антиоксиданты.*

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (4): 142–147)

Процесс изучения эффектов **аскорбиновой кислоты (витамина С)** как средства для профилактики простудных заболеваний начался в 40-х гг. XX в. В 1970 г. Лайнус Полинг, дважды лауреат Нобелевской премии, выпустил книгу «Витамин С и простуда», в которой написал, что аскорбиновая кислота в дозах от 1 до 5 г/сут может предупреждать простуду, а в дозах 15 г/сут — эффективно ее лечить.

E.V. Shikh

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Vitamins with Antioxidant Effects in Prophylaxis and Treatment of Acute Respiratory Infections in Children

Natural antioxidants can be used in prophylaxis and treatment of respiratory infections in frequently ill children. When administered together, vitamins and antioxidants have synergetic action, which allows not to use dosages, exceeding physiological daily requirements. Provitamin A, vitamins E and C are the part of specialized complex for children, which along with antioxidant action, has immunomodulatory, anti-inflammatory and adaptogenic effects. β-carotene does not dissolve in water and its oil solutions have very low concentration (< 0,1%), hence its assimilation from pelleted forms and oil solutions significantly depends on alimentary fats content and condition of the digestive tract. Water solubility of the studied drug provides high degree of the assimilation of active substances. Liquid form for oral administration is convenient for dosing and can be used in infants. The presented analysis of clinical trials showed, that usage of antioxidant complex led to health and functional state improvement, appetite and sleep normalization. The markers of non-specific immune protection improved in the majority of children, which correlates with decrease of prevalence and duration of diseases. Such microelements as zink and selenium can also be used as general-stimulating and immunomodulatory components. There are publications, confirming efficacy of vitamin and mineral complexes usage in order to lower the risk of acute respiratory tract infection, in the medical literature.
Key words: *frequently ill children, ascorbic acid, retinol, tocopherol, beta-carotene, antioxidants.*

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (4): 142–147)

Анализ 23 репрезентативных исследований (11 077 пациентов, принимавших более 200 мг витамина в день), в которых изучалось влияние аскорбиновой кислоты на предотвращение простудных заболеваний, показал отсутствие ее эффективности как профилактического средства. Однако было установлено, что у тех пациентов, которые, несмотря на то, что они ежедневно принимали 200 мг витамина, все-таки заболели, выздоровление наступило несколько быстрее, чем у пациентов из контрольной группы, принимавших плацебо.

У пациентов из группы лиц, занимающихся экстремальными видами спорта (бег на марафонские дистанции, лыжники), в результате 6 исследований было установлено, что аскорбиновая кислота снижает вероятность заболевания острыми респираторными инфекциями (ОРИ) на 50%. Также в тех случаях, когда заболевание связано с переохлаждением в воде, в ряде исследований доказано положительное воздействие витамина.

Предположение о том, что раннее начало лечения аскорбиновой кислотой при проявлениях симптомов простуды поможет снизить тяжесть течения и продолжительность заболевания, тоже не нашло статистически достоверных подтверждений. Лишь в одном исследовании сообщалось, что в результате однократного приема большой дозы витамина (8 г) при появлении первых симптомов простуды выздоровление наступало несколько быстрее [1].

Существует достаточное число фундаментальных исследований, в которых подтверждают иммуномодулирующую активность аскорбиновой кислоты. Она повышает число лимфоцитов в периферической крови, хемотаксис и активность нейтрофильных лейкоцитов, увеличивает продукцию интерферона, стимулирует макрофаги, усиливает продукцию ими высокоактивных форм и соединений кислорода.

В экспериментах показано, что в дозе от 500 мг до 3 г в день аскорбиновая кислота ускоряет деление лимфоцитов в ответ на внешнюю агрессию вирусов. Также установлено, что витамин концентрируется в нейтрофилах, которые принимают участие в уничтожении носителей инфекции с участием свободных радикалов. При этом сами нейтрофилы, содержащие аскорбиновую кислоту, защищены от повреждающего действия свободных радикалов [2].

Большие дозы аскорбиновой кислоты небезопасны. Прием аскорбиновой кислоты в суточной дозе более 1 г может приводить к гипергликемии и глюкозурии, поскольку метаболит — дегидроаскорбиновая кислота — препятствует поступлению глюкозы в ткани и тормозит секрецию инсулина, одновременно повышая секрецию глюкагона [3].

Наиболее частые побочные эффекты при превышении дозы 3 г — это эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, абдоминальная боль, диарея. Эти реакции являются следствием осмотических эффектов неабсорбированного витамина, проходящего через кишечник. Некоторые сторонники применения больших количеств витамина рекомендуют титровать его дозу до появления диареи [1].

Наличие высоких концентраций аскорбиновой кислоты в моче может влиять на результаты тестов на содержание глюкозы в моче, обусловливая ложноотрицательные результаты. Кроме того, сообщения о глюкозурии и гипергликемии у лиц, получавших аскорбиновую кислоту в дозе более 300 мг/сут, должны рассматриваться с недоверием до проведения специфических (хроматографических) тестов на глюкозу.

Аскорбиновая кислота в суточной дозе более 300 мг также влияет на определение содержания сывороточных трансаминаз и лактатдегидрогеназы; под ее действием снижается концентрация билирубина, что может маскировать заболевания печени. Описаны ложноотрицательные результаты проб на скрытое кровотечение после приема высоких доз витамина. Рекомендованная суточная доза витаминов-антиоксидантов в зависимости от возраста ребенка представлена в табл. 1 [4].

Витамин Е обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Он оказывает иммуностимулирующий эффект, усиливая передачу сигнала для активации иммунокомпетентных клеток в ходе иммунного ответа. В частности, он потенцирует сигналы для выработки CD4+ лимфоцитами интерлейкина 2 и интерферонов. Предупреждает образование связей между низкомолекулярными соединениями и белками организма в печени и крови (например, при воздействии ионизирующего облучения). В результате этого тормозится укрупнение иммунных комплексов и повреждающих молекул. Такой эффект, очевидно, обусловлен анти-

Таблица 1. Физиологическая потребность детей и подростков в витаминах и антиоксидантах (в сут)

Возраст, лет		Витамины, мг		
		A	E	C
6		0,025	10	60
7–10		0,025	10	60
11–13	Мальчики	0,025	12	70
	Девочки	0,025	10	70
14–17	Юноши	0,025	15	70
	Девушки	0,025	12	70

Примечание. Для витамина А приведена потребность в мг ретинолового эквивалента, для витамина Е — в мг токоферолового эквивалента.

оксидантными свойствами токоферола. При иммунодефицитах витамин Е способствует защите Т и В лимфоцитов от угнетающего действия свободных радикалов, и, как следствие, нормализует активность иммунной системы [5].

Существуют данные, демонстрирующие, что среди подростков, принимавших биологически активные добавки с витамином Е, заболеваемость инфекциями была на 30% меньше [2].

Витамин Е повышает неспецифическую резистентность организма, а активируя синтез цитокинов, токоферол стимулирует его собственную противовоспалительную активность.

Интерфероногенное действие витамина Е заключается в стимуляции воспроизводства клеток иммунной системы, которым необходимо быстро «размножиться» при встрече с источником возможного заболевания. В организме этот процесс носит название митогенеза [5].

Известным является факт наличия синергизма фармакодинамических эффектов токоферола при сочетании его с витаминами С и А. Ретинол обеспечивает формирование иммунных (защитных) клеток, выстилки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, служащих естественным барьером на пути проникновения инфекции.

Витамин А так же, как и токоферол, проявляет свойства антиоксиданта. Является достаточно эффективным стимулятором иммунитета, активируя цитотоксические функции Т лимфоцитов и макрофагов, которые обеспечивают противоопухолевую, противовирусную защиту, устойчивость к аутоиммунным и иммунодефицитным состояниям. По мнению специалистов кафедры офтальмологии Школы медицины Университета Джона Хопкинса (Балтимор, США), эксперименты на животных демонстрируют, что витамин А и ретиноиды играют одну из главных ролей в формировании иммунитета.

Клинические исследования продемонстрировали, что прием витамина А приводит к снижению заболеваемости и смертности при различных инфекционных болезнях: кори, инфекционной диарее, связанной с корью пневмонии, инфицированности вирусом иммунодефицита и малярии. Иммунные реакции пациентов, страдающих инфекционными заболеваниями, существенно изменяются при дополнительном приеме витамина А. Диапазон изменений зависит от типа инфекции и того, какие иммунные реакции были задействованы [6].

Однако применение избыточных доз витамина А у детей сопряжено с достаточно высокой вероятностью развития нежелательных реакций. Острое отравление может наблюдаться после употребления в пищу продуктов, богатых витамином А (печень белого медведя, палтуса, акулы и др.). Основные симптомы отравления — резкое наступление сонливости, раздражительность, повышение температуры, головокружение, головная боль, делирий, судороги, непереносимость пищи, тошнота, рвота и понос — отмечаются спустя 6 ч после еды. Ежедневное употребление свыше 10 000 МЕ ретинола приводит к хроническому отравлению витамином А [7]. Побочные реакции, связанные с передозировкой, возможны и при применении рекомендованных суточных дозировок. Это обусловлено способностью витамина А кумулироваться в организме. При уменьшении дозы симптомы передозировки уходят достаточно долго, что объясняется большим периодом полувыведения ретинола из организма [2]. В связи с этим при конструировании витаминно-минеральных комплексов для детей целесообразно вводить в их состав предшественник витамина А — каротин.

Доказано, что у часто болеющих детей (ЧБД), как правило, снижена интенсивность выработки интерферона, отвечающего за естественную противовирусную защиту организма. В исследованиях убедительно показано, что β-каротин стимулирует выработку интерферона иммунокомпетентными клетками.

Известен факт, что совместное применение различных средств с антиоксидантными свойствами существенно повышает эффективность их воздействия на организм. При совместном назначении витаминов-антиоксидантов выявляется синергизм действия, что избавляет от необходимости использования у детей доз, превышающих физиологическую суточную потребность [2].

Под воздействием неблагоприятных экологических факторов, при повышении физических и эмоциональных нагрузок, а также при длительных заболеваниях свободнорадикальное окисление в организме активизируется, защитная антиоксидантная система перестает справляться со своей функцией регулятора содержания свободных радикалов, и вследствие этого возникает цепная реакция с накоплением в организме избыточного количества активных радикалов — развивается т. н. синдром пероксидации.

В этом случае свободные радикалы оказывают повреждающее воздействие на мембраны клеток, способствуя ускоренному окислению их липопротеидов и, как следствие, нарушению целостности мембранных структур клеток и снижению их метаболической активности [8]. Нарушаются процессы обмена веществ, накапливаются различные продукты промежуточного обмена, повышается кислотность в клетках и тканях. Такие сдвиги нарушают работу центральной нервной и иммунной системы, усугубляют воспалительные процессы в организме. Для замедления этих процессов целесообразно использовать биологически-активные вещества, обладающие антиоксидантными свойствами [9].

Оптимальным соотношением эффективность/безопасность в этой ситуации обладают природные антиоксиданты, являющиеся эндогенными веществами организма: витамины С, А, Е, применяемые в дозах, не превышающих физиологическую суточную потребность [10].

β-Каротин (провитамин А), α-токоферола ацетат (витамин Е), аскорбиновая кислота (витамин С) входят в состав комплекса «Веторон для детей», который проявляет иммуномодулирующую и антиоксидантную активность, оказывает противовоспалительное, адаптоген-

ное действие. Препарат представляет собой водную микроэмульсию β-каротина в концентрации 2%, витаминов Е и С [11].

β-Каротин защищает основные структуры бронхолегочной системы от повреждения, потенцирует их резистентность к различным воздействиям факторов окружающей среды (электромагнитные излучения, химические и радиоактивные загрязнения) и бактериальной инфекции. Доказано положительное влияние β-каротина на процесс физиологического обновления (регенерацию) клеток бронхолегочной системы и предотвращение повреждающего действия активных форм кислорода и свободных радикалов, накапливающихся в результате воспаления в слизистой оболочке.

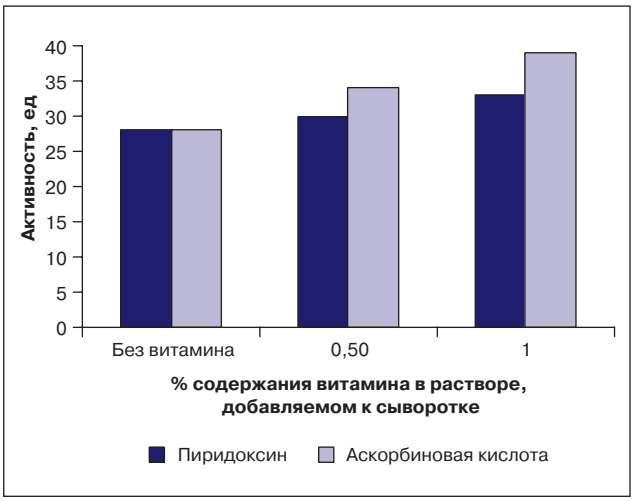
Известно, что β-каротин не растворяется в воде, а его масляные растворы имеют очень низкую концентрацию (не более 0,1%), поэтому усвоение β-каротина из таблетированных препаратов и масляных растворов существенно зависит от содержания жиров в рационе и состояния системы пищеварения [12]. Водорастворимость лекарственной формы препарата Веторон обеспечивает высокую степень усвоения активных веществ. Форма выпуска препарата в виде раствора для приема внутрь обеспечивает достаточно высокую комплаентность при его использовании. Применять следует 1 раз в сут во время еды, предварительно растворив рекомендуемую дозу в кипяченой воде. Разовая доза раствора для детей составляет: для детей от 3 до 7 лет — 2–4 капли, от 7 до 14 лет — 4–5 капель, старше 14 лет — 5–8 капель.

Опыт исследования эффективности препарата у часто болеющих детей суммирован в табл. 2.

Таблица 2. Исследования по оценке эффективности витаминного комплекса «Веторон» в группе часто болеющих детей

Клиническая база	Число детей	Возраст	Дизайн	Результат
Кафедра педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования	134	От 1 года до 7 лет	Несравнительное	2-месячный курс лечения в 94% случаев приводил к ликвидации дисфункций иммунитета у ЧБД [13]
Кафедра поликлинической терапии Российской медицинской академии последипломного образования	102	От 4 до 6 лет	Сравнительное	На фоне применения препарата установлено улучшение самочувствия и функционального состояния, нормализация аппетита и сна, у большинства детей в благоприятную сторону изменились показатели неспецифической иммунной защиты, что коррелирует с сокращением кратности и длительности заболеваний [14]
Кафедра педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета	30	От 3 до 10 лет	Сравнительное	Длительность заболевания на фоне приема препарата имела тенденцию к снижению. Отмечено уменьшение частоты ОРИ в 2 раза в течение 3 мес после лечения; улучшение аппетита, общего самочувствия, нормализация сна [15, 16]
Областная детская клиническая больница, Оренбургская государственная медицинская академия, Детская городская клиническая больница г. Оренбурга	43	От 3 до 6 лет	Сравнительное	Способствовал снижению частоты и длительности эпизодов ОРИ у ЧБД. Обнаруженные изменения в иммунном статусе детей обусловлены иммуномодулирующим эффектом препарата, что позволяет применять его в качестве неспецифического средства, оказывающего положительное влияние на иммунную систему ЧБД [17]
Кафедра педиатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования	24	От 3 до 16 лет	Несравнительное	Положительно влияет на клинические симптомы реабилитационного периода ОРИ: постинфекционный астенический синдром, остаточные явления интоксикации. Целесообразно использование по окончании курса антибиотикотерапии или противовирусного лечения с целью восстановления структуры и функции бронхиального эпителия [18]
Санаторно-курортное объединение Федерации независимых профсоюзов России	67	От 7 до 16 лет	Несравнительное	Применение препарата позволило добиться улучшения показателей резистентности организма (активации клеточного иммунитета, образования IgG, функциональной активности фагоцитов) [19]
Кафедра педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета	45	От 3 до 6 лет	Сравнительное	Своевременное и адекватное обеспечение организма β-каротином позволило существенно улучшить состояние здоровья детей, нормализовать механизмы реактивности организма, стабилизировать клеточный энергообмен. Применение β-каротина повысило неспецифический иммунитет за счет действия на естественные киллеры и увеличения продукции интерферона [20]

Рис. Активность лизоцима в отношении грамположительных бактерий в зависимости от содержания витаминов в сыворотке крови



Микроэлементы также могут быть использованы в качестве общестимулирующих и иммуномодулирующих компонентов у детей. Добавление в рацион питания цинка (10 мг в день в виде сульфата 6 дней в нед в течение 6 мес) 100 детям в Эфиопии в возрасте от 6 до 12 мес уменьшило заболеваемость ОРИ на 45% [21].

Многоцентровое исследование по изучению влияния селена на число респираторных заболеваний у недоношенных детей проводилось в Новой Зеландии. Обследовано 534 девочки, рожденных с весом до 1500 г, с 1-й нед жизни до 1-й менструации. Селен назначали в дозе 7 мкг/кг в сут парентерально в младенческом возрасте или по 5 мг/кг в сут перорально в старшем возрасте. Описано увеличение содержания селена и глутатионпероксидазы в плазме крови в группе, принимавшей селен по сравнению с плацебо. При этом в раннем возрасте отмечена коррелятивная зависимость между низким содержанием селена и повышенным риском смерти из-за вирусных респираторных заболеваний [22].

Существуют публикации, подтверждающие эффективность приема витаминно-минеральных комплексов для снижения риска заболеваний ОРИ.

Так, многоцентровое исследование SU.VI.MAX (Supplementation en Vitamines et Mineraux AntiOxidant Studi), проведенное во Франции, включало в себя наблюдение в течение 8 лет за 12 735 людьми. Обследованы женщины в возрасте 35–60 лет и мужчины 45–60 лет. Каждый день наблюдаемые получали микроэлементы: селен — 100 мкг, цинк — 20 мг, антиоксидантные витамины (С — 120 мг — 200% от рекомендуемой суточной дозы; Е — 30 мг — 300% от рекомендуемой суточной дозы; β-каротин — 6 мг — 100% от рекомендуемой суточной дозы). Показано, что назначение микроэлементов с витаминами снижало риск развития ОРИ. Аналогичный результат был получен в многоцентровом исследовании MIN.VIT.AOX [23].

Необходимо отметить, что для того, чтобы проявились иммуномодулирующие эффекты микроэлементов и витаминов, необходимо их длительное применение. Так, в исследовании SU.VI.MAX значимое снижение заболеваемости ОРИ имело место только через 6 мес после начала приема витаминно-минеральных комплексов.

Одним из существенных механизмов резистентности организма человека к повреждающим факторам окружающей среды является неспецифический иммунитет. В защите человека и животных от патогенных и непатогенных чужеродных агентов большое значение имеют иммунокомпетентные клетки. Однако степень защищенности организма от инфекций зависит еще и от ряда других факторов: степени проницаемости для патогенных микроорганизмов кожных и слизистых покровов, наличия в секретах слизистой оболочки бактерицидных субстанций, pH желудочного содержимого, присутствия в биологических жидкостях организма таких ферментных систем, как лизоцим. В экспериментальном исследовании показано, что добавление раствора витаминов С и B_6 различной концентрации (0,5 и 1%) к сыворотке крови повышает активность лизоцима по отношению к грамположительным штаммам бактерий. При этом аскорбиновая кислота оказывает большее воздействие на активность лизоцима, чем витамин B_6 (см. рис.) [24].

Многочисленные научные работы, посвященные проблеме ЧБД, свидетельствуют, что подавляющее большинство пациентов, включенных в эту группу, не страдают первичными иммунодефицитными состояниями, а имеют временную дисфункцию иммунной системы.

Комплекс β-каротина с витаминами С и Е, помимо доказанного антиоксидантного эффекта, обладает еще и иммунотропным действием, связанным со стимуляцией синтеза интерферона γ — ключевого цитокина, способствующего переключению иммунной реакции на формирование противоинфекционного, противовирусного иммунитета и препятствующего синтезу IgE.

Витамины и микроэлементы, благодаря своей роли в обменных процессах, оказывают значимое влияние на функции различных органов и систем организма, в т. ч. на факторы неспецифической защиты. Регулярное применение рационально составленных витаминно-минеральных комплексов позволит укрепить иммунитет ребенка и снизить риск развития заболеваний, связанных с воздействием инфекционных агентов.

REFERENCES

1. Alhilender N. *Nutr. J.* 2003; 2: 7.
2. Kukes V. G. *Vitaminy i mikroelementy v klinicheskoi farmakologii* [Vitamins and Microelements in Clinical Pharmacology]. Moscow, 2001. 559 p.
3. Shikh E. V., Il'enko L. I. *Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniya vitaminno-mineral'nykh kompleksov v pediatrii* [Clinical and Pharmacological Aspects of Application of Vitamin-Mineral Assemblage in Pediatrics]. Moscow, Medpraktika-M, 2008. 117 p.
4. Gilman A. *Klinicheskaya farmakologiya po Gudmanu i Gilmanu. V 4 kn. Kn. 2* [Clinical Pharmacology According to Goodman and Gilman. Published in 4 Volumes. Volume 2]. Moscow, Praktika, 2006. 336 p.
5. Brigelius–Flohe R., Traber M. G. *Nutr. Res*. 1999; 13: 1145–1155.
6. Semba R. D. *J. Nutr*. 1999; 129: 783–791.
7. Viktorov A. P., Voitenko A. G. *Provizor — Pharmaceutist*. 2008; 9: 12.
8. Finaud J., Lac G., Filaire E. *Sports Med*. 2006; 36 (4): 327–358.
9. Men'shchikova E. B., Lankin V. Z., Zenkov N. K., Bondar' I. A., Krugovykh N. F., Trufakin V. A. *Okislitel'nyi stress. Prooksidanty i antioksidanty* [Oxidative Stress. Prooxidants and Antioxidants]. Moscow, Slovo, 2006. 556 p.
10. Spirichev V. B. *Chto mogut i chego ne mogut vitaminy* [Vitamins and the Effect]. Moscow, 2003. 287 p.
11. Semba R. D. *J. Nutr.* 2001; 45 (1): 46–50.
12. Johnson M. A., Porter K. H. *Nutr. Res*. 1997; 55 (11): 400–404.
13. Zakharova I. N., Goryainova A. N. *Voprosi prakticheskoi pediatrii — Problems of Practical Pediatrics*. 2011; 6 (4): 1–4.
14. Prilepina I. A., Doskin V. A. *Voprosy detskoi dietologii — Problems of Pediatric Nutritiology*. 2004; 5 (1): 5–9.
15. Sorokina N. V., Lokshina E. E. *Voprosi prakticheskoi pediatrii — Problems of Practical Pediatrics*. 2010; 5 (2): 107–109.
16. Lokshina E. E. *Pediatriya — Pediatrics.* 2012; 91 (1): 122–127.
17. Frolenko A. L., Smolyagin A. I., Chainikova I. N., Nikitina O. V. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2012; 11 (5): 14–18.
18. Soroka N. D. *Detskie infektsii — Child Infections*. 2011; 1: 60–63.
19. Nelyubin V. V., Khalitov R. I., Lebedeva I. P. *RMZh — Russian Medical Journal*. 2006; 14 (1): 62–64.
20. Klyuchnikov S. O. *Uchastkovyi pediatr — Primary Case Pediatrician*. 2012; 2: 11.
21. Umeta M., West C. E., Haidar J., Derenberg P., Hutvast J. G. *Lancet*. 2000; 355: 2021–2026.
22. Darlow B. A., Winterborn C. C., Inder T. E., Graham P. J., Harding J. E., Weston P. J., Austin N. C., Elder D. E., Mogridge N., Buss I. H., Stuils K. B. *J. Pediatr.* 2000; 136 (4): 473–480.
23. Girodon F., Galan P., Monget A. L., Boutron-Runault M. S., Brunet-Lecomte P., Preziozi P., Arnaud J., Manuguerra J. C., Herchberg S. *Arch. Intern. Med*. 1998; 159 (7): 748–754.
24. Ivanovskii V., Tormozova T. *Biomeditsina — Biomedicine.* 2012; 4: 12–14.