

С.А. Осипович, Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Иммунологические нарушения, течение и прогноз рецидивирующих инфекций мочевой системы у детей

Инфекции мочевой системы (ИМС) – одни из наиболее часто встречающихся заболеваний детского возраста. В структуре заболеваний органов мочевой системы у детей микробно-воспалительные поражения почек и мочевых путей составляют 70-80%, среди которых 60-65% принадлежит пиелонефриту.

Установлено, что в большинстве случаев этого заболевания у детей основным источником инфицирования почек выступает кишечная микрофлора, а нарушение ее нормального состава является важным фактором риска развития ИМС. Это обстоятельство определяет необходимость коррекции нарушений кишечного микробиоценоза у детей с ренальной инфекцией, что должно найти отражение в современных протоколах лечения данной патологии. В патогенезе и исходе хронических инфекционных заболеваний немаловажную роль играют иммунные механизмы. В последние годы исследователей все больше интересует изучение цитокинового статуса. Цитокины, будучи медиаторами иммунитета, способны менять характер течения воспалительного процесса в ту или иную сторону, обеспечивая адекватный ответ на внедрение патогена, тем самым влияя на исход заболевания. Совершенствование этиологических и патогенетических подходов к терапии и профилактике ИМС у детей является актуальной задачей детской нефрологии, в рамках которой важно оценить эффективность использования пробиотиков и иммуномодуляторов в разные фазы заболевания.

Цель исследования: предложить эффективные схемы лечения пиелонефрита и профилактики рецидивов с использованием препарата Энтерожермина и на основании исследования клинических, этиологических, патогенетических и иммунологических особенностей ИМС.

Материалы и методы

Обследовано 32 ребенка (39%) с острым пиелонефритом (ОП), 10 детей (12%) с обострением хронического пиелонефрита (ХП), 12 пациентов (15%) с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП) и 28 детей (34%) с латентными формами ХП, находившихся на лечении в нефрологическом отделении городской детской клинической больницы № 2 г. Минска и 28 детей контрольной группы (рис. 1).

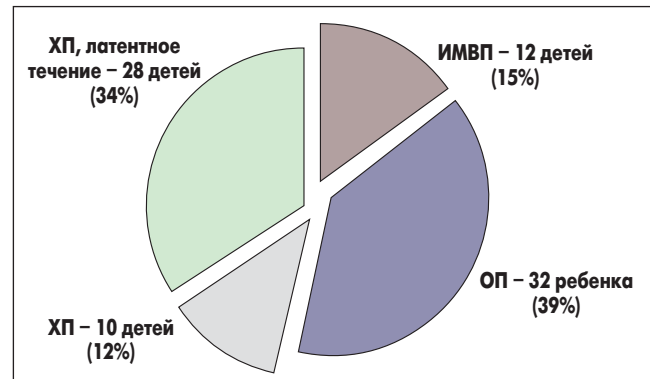


Рис. 1. Нозологическая структура обследованных пациентов

Распределение по полу было следующим: 66 (80%) девочек и 16 (20%) мальчиков. Преобладали дети дошкольного и школьного возраста, медиана возраста пациентов составила 10 (7,8; 12,6) лет.

Программа обследования предусматривала тщательное изучение анамнеза, при обследовании в отделении нефрологии использовались общеклинические методики. Исследование цитокинового статуса включало определение уровней интерлейкинов – IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 и фактора некроза опухоли (ФНО) в сыворотке крови и супернатанте утренней порции мочи на 1-2-й день поступления в стационар и в динамике на 10-й день обследования. Измерение содержания IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, ФНО производилось методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе открытого типа.

Для определения микробиологического пейзажа ИМС у детей, получавших лечение в 2012 г., и сравнения результатов со структурой уропатогенов, выделенных в прошлые годы, сплошным методом проведен ретроспективный анализ 1552 историй болезней детей, находившихся на лечении в нефрологическом отделении ГДКБ № 2 г. Минска в 2008 и 2012 гг. с диагнозами: ОП – 212 (38,8%) и 317 (45%), ХП – 157 (28,7) и 172 (24,4%), ИМВП – 178 (32,5%) и 216 (30,6%) соответственно.

Количество детей, госпитализированных в нефрологическое отделение ГДКБ № 2 с диагнозом ИМС, достоверно увеличилось на 28,8% ($p < 0,05$). Стоит отметить, что

конечный фонд отделения центра и средняя длительность пребывания на койке не изменились. Бактериологическое исследование мочи проведено всем детям. По данным исследования выявлено достоверное снижение высеваемости микроорганизмов из мочи (28,2% в сравнении с 2008 г. (37,1%) ($p < 0,05$)). В 2012 г. всего из мочи было выделено 15 различных микроорганизмов с преобладанием грамотрицательной флоры (61%). Достоверные различия в спектре возбудителей при различных вариантах ИМС найдены не были. Можно констатировать, что в структуре возбудителей лидирующие позиции занимает *Escherichia coli* (50%), в то время как в ранее проведенных исследованиях ее доля составляла 80-90%. На второе место выходят грамположительные кокки – 32,3% (*Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* и т.д.), оттеснив на третье место других представителей семейства *Enterobacteriaceae* – 11%.

Мы провели сравнительный анализ структуры микрофлоры, выделенной в 2008 и 2012 гг. Результаты представлены на рисунке 2.

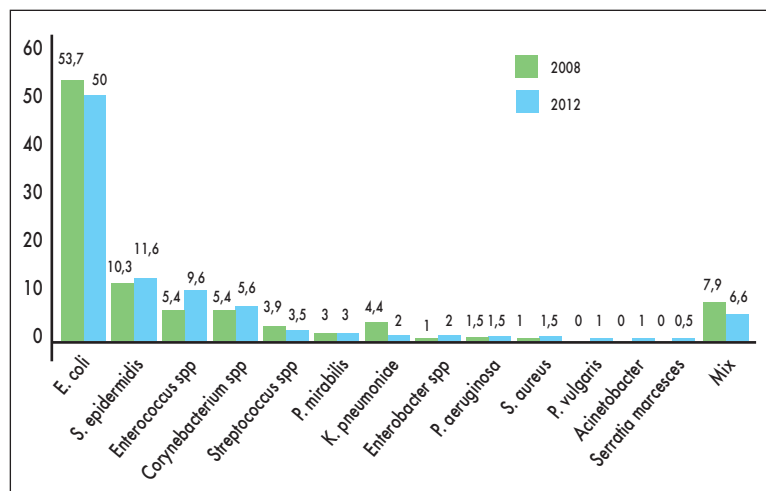


Рис. 2. Сравнительная структура микрофлоры при инфекциях мочевой системы за 2008 г. и 2012 г. (диагностический титр)

Общая тенденция заключается в снижении удельного веса грамотрицательной флоры (63,6% – в 2008 г. и 61% – в 2012 г.) и увеличении роли грамположительных микроорганизмов (28,5% – в 2008 г. и 32,3% – в 2012 г.). Снижился удельный вес кишечной палочки, которая все же по-прежнему лидирует среди уропатогенов. Наблюдается снижение роли клебсиеллы, количество высеваемости которой уменьшилось более чем в 2 раза – с 4,4 до 2% ($p < 0,05$), а, по данным литературы, частота клебсиеллы в посевах пациентов с ИМС достигает 8%. Осталось прежним количество высеваемого протея, хотя при сравнении с его высеваемостью в 2003 г. отмечается отрицательный тренд – с 11% в 2003 до 3% в 2008 и 2012 гг. ($p < 0,05$). Заметно увеличение роли грамположительной флоры за счет энтерококков, высеваемость которых в 2012 г. почти в 2 раза превысила таковую в сравнении с предыдущими годами ($p < 0,05$), золотистого, гемолитического и эпидермального стафилококков, коринебактерий ($p = 0,2$). Появились относительно новые виды возбудителей, в частности *Citrobacter*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter*, характерные для внутрибольничных инфекций у ослабленных лиц.

Мы проследили динамику структуры уропатогенов за последние 10 лет, проведя более глубокое исследование основных описанных в литературе возбудителей ИМС, и нашли, что подобная тенденция наблюдается с 2003 г. (рис. 2). Мы видим отрицательный тренд высеваемости кишечной палочки (с 70% в 2003 до 50% в 2012 г.) ($p < 0,05$), клебсиеллы (с 11 до 2%) ($p < 0,05$), протея (с 11 до 3%) ($p < 0,05$) и положительный тренд выделения из мочи пациентов энтерококков (с 4 до 9,6%) ($p < 0,05$) (рис. 3).

Обследовано 32 ребенка с ОП (группа 1), 10 детей с обострением ХП (группа 2), 28 пациентов с латентными формами ХП (группа 3) и 12 детей с рецидивирующими ИМВП (группа 4), находившихся на лечении в нефрологическом отделении ГДКБ № 2, и 28 детей контрольной группы. У всех детей проведено исследование уровней провоспалительных IL-2, IL-6, IL-8 и ФНО и противовоспалительного IL-4 в сыворотке крови и в супернатанте утренней порции мочи до начала и после завершения

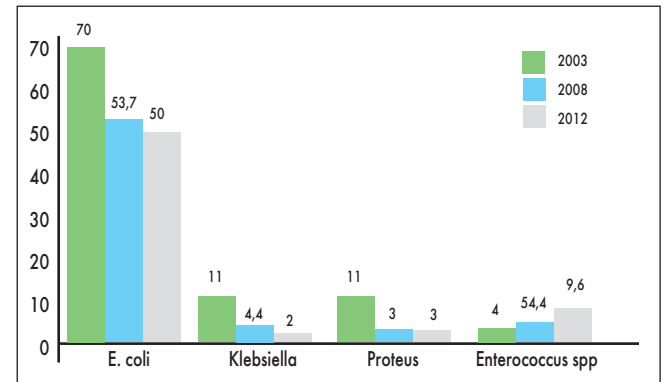


Рис. 3. Динамика высеваемости основных возбудителей ИМС

терапии. На момент дебюта заболевания достоверно превышали контрольные уровни следующие провоспалительные цитокины: IL-2 в крови во всех четырех группах (группы 1-4); IL-6 в крови в группе с ОП (группа 1) и в моче в группе с обострением ХП (группа 2); IL-8 в крови и в моче во всех группах (группы 1-4).

У 17 пациентов из группы с ХП с наличием пузырно-мочеточникового рефлюкса (согласно рентгеноурологическим исследованиям) были найдены рубцовые изменения по данным статической нефросцинтиграфии. 11 пациентов из группы с ХП отклонений по данным микционной цистографии и нефросцинтиграфии не выявили. Мы провели анализ показателей цитокинов мочи у больных с рубцовыми изменениями и пузырно-мочеточниковым рефлюксом и без них. Наиболее выраженные изменения были выявлены со стороны IL-8. В подгруппе пациентов с рубцовыми изменениями его концентрации превышали контроль в 10 раз ($p = 0,0003$), а концентрацию цитокинов в группе без фибротических изменений – в 6 раз ($p = 0,008$). Важно отметить, что у больных без рубцовых изменений сохранялись достаточно высокие значения IL-8 – в 3,9 раз выше нормы ($p = 0,01$), что может служить косвенным маркером хронического воспаления и начинающегося сморщивания канальцев. Мочевые концентрации IL-6 у пациентов с рубцовыми изменениями были выше нормы в 2,8 раз ($p = 0,04$). Средние цифры IL-6 у детей без них не превышали контроль (рис. 4). Остальные интерлейкины изменялись недостоверно.

В структуре возбудителей ИМС в исследуемых группах было выявлено 15 различных микроорганизмов. Концентрации интерлейкинов крови и мочи изменялись в зависимости от этиологического фактора заболевания и достигали своего максимума у больных при *mix*-, эшерихиозной и синегнойной инфекции. При выявлении микробных ассоциаций достоверно увеличивались следующие медиаторы воспаления: IL-2 в крови – в 7,5 раз ($p = 0,03$), IL-6 в моче – в 8 раз ($p = 0,04$), IL-8 в крови – в 5,5 раз ($p = 0,04$) и IL-8 в моче – в 38,45 раз ($p = 0,04$) в сравнении с контрольными уровнями. У всех больных при

выявлении кишечной палочки превышали контроль уровни IL-8 в моче в 24,6 раз ($p = 0,0003$), IL-2 в крови – в 9,5 раз ($p = 0,002$). Также наблюдалась достоверная депрессия выработки противовоспалительного IL-4 в моче в 2 раза ($p = 0,01$) в сравнении с контролем. Обнаружение стафилококков в моче повлекло увеличение уровня IL-8 в моче в 8 раз ($p = 0,01$), по другим цитокинам достоверные данные не получены. При обнаружении энтерококков в моче достоверно увеличивались уровни IL-8 в моче в 15 раз ($p = 0,01$), IL-8 в крови – в 3,5 раза ($p = 0,03$), IL-6 в моче – в 2 раза ($p = 0,04$). Наблюдалась достоверная депрессия выработки противовоспалительного IL-4 в крови в 3 раза в сравнении с контролем ($p = 0,01$). При выявлении протея достоверно увеличилась концентрация IL-8 в моче в 20 раз ($p = 0,04$), по остальным цитокинам достоверность не выявлена. Концентрации цитокинов при высеваемости клебсиеллы изменялись следующим образом: достоверно увеличилась IL-2 в крови в 7,5 раз, IL-4 в моче – в 3,9 раз, IL-6 в моче – в 8 раз, IL-8 в крови – в 5 раз и IL-8 в моче – в 10 раз в сравнении с контролем ($p < 0,05$). Интересные зависимости получены при обнаружении в моче синегнойной палочки. Концентрация интерлейкинов достоверно увеличивалась к моменту выписки из стационара на 10-е сутки: IL-2 в крови увеличивался в 27 раз, IL-4 в крови –

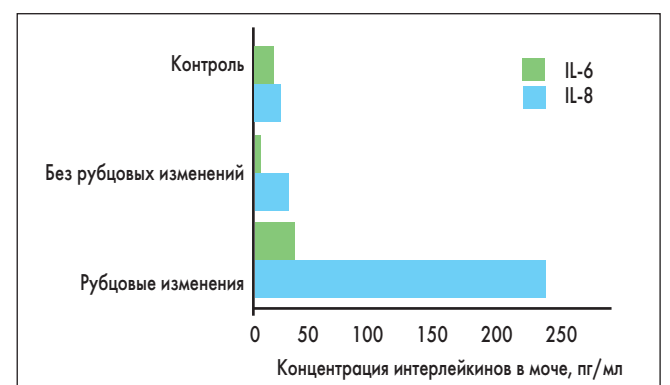


Рис. 4. Концентрация IL-8 и IL-6 в моче у больных с рубцовыми изменениями и без них

выявлении кишечной палочки превышали контроль уровни IL-8 в моче в 24,6 раз ($p = 0,0003$), IL-2 в крови – в 9,5 раз ($p = 0,002$). Также наблюдалась достоверная депрессия выработки противовоспалительного IL-4 в моче в 2 раза ($p = 0,01$) в сравнении с контролем. Обнаружение стафилококков в моче повлекло увеличение уровня IL-8 в моче в 8 раз ($p = 0,01$), по другим цитокинам достоверные данные не получены. При обнаружении энтерококков в моче достоверно увеличивались уровни IL-8 в моче в 15 раз ($p = 0,01$), IL-8 в крови – в 3,5 раза ($p = 0,03$), IL-6 в моче – в 2 раза ($p = 0,04$). Наблюдалась достоверная депрессия выработки противовоспалительного IL-4 в крови в 3 раза в сравнении с контролем ($p = 0,01$). При выявлении протея достоверно увеличилась концентрация IL-8 в моче в 20 раз ($p = 0,04$), по остальным цитокинам достоверность не выявлена. Концентрации цитокинов при высеваемости клебсиеллы изменялись следующим образом: достоверно увеличилась IL-2 в крови в 7,5 раз, IL-4 в моче – в 3,9 раз, IL-6 в моче – в 8 раз, IL-8 в крови – в 5 раз и IL-8 в моче – в 10 раз в сравнении с контролем ($p < 0,05$). Интересные зависимости получены при обнаружении в моче синегнойной палочки. Концентрация интерлейкинов достоверно увеличивалась к моменту выписки из стационара на 10-е сутки: IL-2 в крови увеличивался в 27 раз, IL-4 в крови –

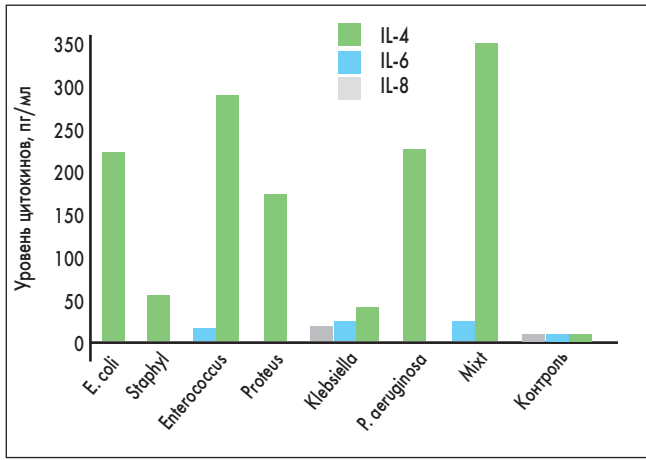


Рис. 5. Цитокины мочи в зависимости от этиологического фактора

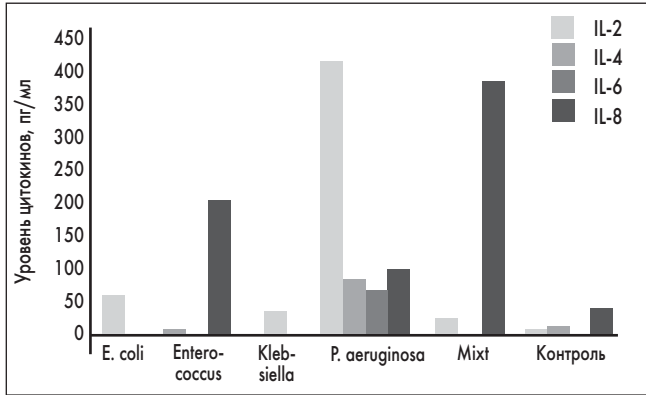


Рис. 6. Цитокины крови в зависимости от этиологического фактора

в 11 раз, IL-6 в крови и IL-8 в моче – в 2 раза, в моче – в 27 раз ($p<0,05$). У пациентов с недиагностическим титром бактериурии достоверно увеличивались значения IL-8 в моче в 5 раз ($p=0,0006$) (рис. 5, 6).

Следовательно, при взаимодействии с уропатогенными штаммами эпителиоциты отвечают более быстрой продукцией провоспалительных цитокинов-хемокинов.

Повышенные значения интерлейкинов в группе манифестных форм ИМС могут быть отражением активности микробно-воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной ткани почек. Подтверждением этого явились выявленные корреляции между концентрациями IL-2 ($r=0,86$, $p<0,05$), IL-6 ($r=0,59$, $p<0,05$) и IL-8 ($r=0,83$, $p<0,05$) в крови с уровнем С-реактивного белка. Нами выявлены также прямые корреляции уровня IL-6 в крови с уровнем СОЭ ($r=0,82$, $p<0,05$), IL-8 в крови ($r=0,83$, $p<0,05$) и IL-6 в моче ($r=0,55$, $p<0,05$) с уровнем лейкоцитоза в крови в группе манифестных ИМС.

Проведенный анализ на наличие взаимосвязей среди концентрации цитокинов и функцией гломерулярного аппарата в группе хронических рецидивирующих ИМС выявил обратную корреляцию между уровнями IL-8 в крови ($r=-0,67$, $p<0,05$) и IL-2 в моче ($r=-0,64$, $p<0,05$) и скоростью клубочковой фильтрации, что подтверждает нарушение функционального состояния почек.

Найдены прямые корреляции концентрации цитокинов с количеством рецидивов после лечения, что позволяет использовать этот метод для прогнозирования рецидивов в будущем. Наблюдается прямая корреляция между содержанием IL-6 и IL-8 в крови и количеством обострений после лечения в группе хронических рецидивирующих ИМС ($p<0,05$).

Под нашим наблюдением находилось 42 ребенка с манифестными формами ИМС (32 пациента с ОП и 10 – с обострением ХП). 25 пациентам случайной выборки из этой группы помимо стандартной терапии (цефтриаксон на протяжении в среднем 7-10 дней парентерально с переходом на цефалексин перорально и при необходимости – дезинтоксикационная терапия) был назначен в течение всего курса антибактериальной терапии пробиотический препарат Энтерожермина: 1 флакон 2 раза в день на протяжении в среднем 10 дней (каждый флакон содержит 2×10^9 спор *Bacillus clausii*, безрецептурный препарат производства Sanofi-Synthelabo, г. Милан, Италия). Анализируя результаты проведенного лечения, у всех пациентов учитывали динамику клинических симптомов, а также переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов. Исследование кала на предмет состава бактериальной микрофлоры нами не проводилось. Однако проведенные ранее исследования по изучению состава микрофлоры кала подтвердили присутствие *Bacillus clausii* в кале после перорального приема препаратов и доказали антибиотикорезистентность *Bacillus clausii*. Ряд работ доказывает, что после применения Энтерожермина имеет место нормализация уровня нормальной микрофлоры.

В многочисленных исследованиях выявлена прямая взаимосвязь степени дисбиотических нарушений микрофлоры кишечника с комплексом клинических проявлений пиелонефрита, в том числе с эндогенной интоксикацией, бактериурией, лейкоцитурией, а также с частотой возникновения у пациентов рецидивов данного заболевания. Мы сравнили две группы пациентов. Субъективным критерием улучшения клинического состояния служило исчезновение наиболее частых синдромов пиелонефрита:

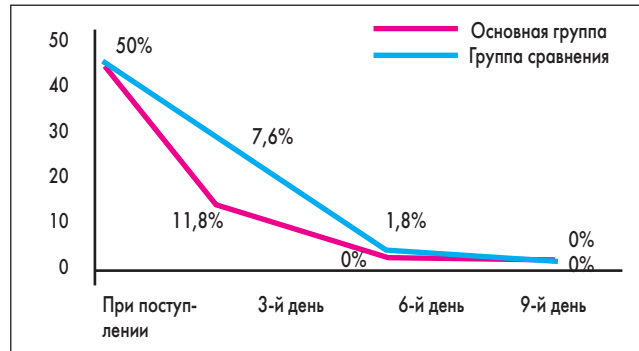


Рис. 7. Динамика болевого синдрома на фоне лечения

болевого, дизурического и интоксикационного. При поступлении болевой синдром выявлен у 50% детей, через 3 дня от начала лечения боли сохранялись у 11,8% основной группы (в комплексную терапию которых входил препарат Энтерожермина) и у 27,6% группы сравнения ($p<0,05$). Через шесть дней от поступления в стационар боли исчезали у всех пациентов основной группы, сохранившись только у 1,8% группы сравнения (рис. 7).

При оценке дизурического синдрома через 3 дня лечения болезненное мочеиспускание сохранялось у 24,1% пациентов группы сравнения и у 9,6% больных, получавших Энтерожермину ($p<0,01$). Такие проявления дизурического синдрома, как поллакиурия, уреженное мочеиспускание, изменение прозрачности и запаха мочи, также достоверно различались между основной группой и группой сравнения ($p<0,05$). На 6-й день дизурический синдром в обеих группах купирован.

Симптомы интоксикации (лихорадка, вялость, слабость, головная боль, бледность кожных покровов, периорбитальные тени) исчезали медленно у пациентов обеих групп. К 3-му дню лечения достоверно уменьшилось только количество детей с повышенной температурой, головной болью, вялостью и слабостью ($p<0,05$).

Лейкоцитурия через 3 дня от начала лечения в группе сравнения определялась у 58,1% пациентов, причем у 3 детей оставалась массивной и превышала 50 лейкоцитов в поле зрения. В основной группе лейкоцитурия отмечена только у 44,3%, у всех она была умеренной (16-40 в поле зрения) ($p<0,05$). Через 6 дней лечения минимальная лейкоцитурия (до 15 в поле зрения) выявлена у 3,7% больных основной и 10,7% – группы сравнения ($p<0,05$). На 9-й день у всех детей основной группы достигнута санация мочи, у 1% группы сравнения сохранялась лейкоцитурия. Нормализация общего анализа мочи в группе больных, получавших Энтерожермину, происходила раньше, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Эритроцитурия и протеинурия через 6 и 9 дней от начала лечения в обеих группах достоверно снизилась ($p<0,05$), но между двумя исследуемыми группами не отличались ($p>0,05$).

Наиболее частыми жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта были: учащение стула до 3-5 раз в сутки, колики, вздутие живота, снижение аппетита, склонность к запорам, беспокойный сон и недостаточная прибавка в массе тела (рис. 8).

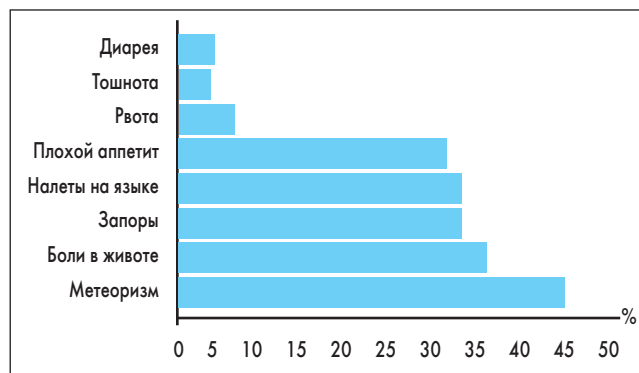


Рис. 8. Структура жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта

Среди наблюдаемых нами детей диарея отмечалась у 4 (18%), запоры – у 12 (33%), метеоризм – у 16 (44,5%), боли в животе, не связанные с растяжением капсулы почки – у 13 (36%), налеты на языке – у 12 (33%), плохой аппетит – у 11 (30,5%), тошнота – у 2 (5,5%), рвота – у 3 (8%) пациентов. У 100% лиц основной группы с запорами стул нормализовался на 2-е сутки приема препарата, а у всех пациентов группы сравнения запоры сохранялись весь период наблюдения ($p<0,05$). У пациентов с диареей частота стула нормализовалась на 2-3-и сутки. Явления метеоризма в группе, получающей Энтерожермину, исчезали также на 2-3-и сутки, в отличие от группы сравнения, где явления вздутия живота сохранялись весь период госпитализации у 33,3% ($p<0,05$). Отсутствие тошноты, рвоты и нормализация аппетита наблюдались на 1-3-и сутки в обеих группах, что в свою очередь можно объяснить исчезновением интоксикации на фоне этиотропной и дезинтоксикационной терапии.

Мы изучили динамику концентрации цитокинов у пациентов, получавших препарат, и сравнили ее с содержанием интерлейкинов в группе пациентов, у которых применяли стандартную терапию.

Проанализировав группу пациентов с ОП, мы заметили следующую тенденцию. На момент госпитализации

в этой группе достоверно превышали контрольные уровни IL-2, IL-6 и IL-8 ($p<0,05$). Уровни же IL-4 и ФНО не выявили достоверных различий в сравнении с группой контроля. После применения стандартной схемы лечения (на 10-е сутки) достоверно снизились только уровни IL-6 в крови ($p<0,002$) и моче ($p<0,009$), по остальным цитокинам достоверных различий не получено, хотя и прослеживалась тенденция к нормализации. В группе пациентов, в схему лечения которых был включен препарат Энтерожермина, достоверное снижение уровней цитокинов к 10-м суткам зафиксировано по IL-2, IL-6 (в крови и моче), IL-8 в моче и ФНО в крови.

С целью оценки эффективности проведенного лечения нами изучены отдаленные результаты наблюдения на протяжении 3 лет после выписки из стационара у детей, получавших в условиях нефрологического отделения препарат Энтерожермина, и детей после традиционного курса терапии. Выявлена достоверная разница по частоте обострений между группами: в течение трех лет у 12% основной и у 41% детей контрольной группы отмечены эпизоды рецидива заболевания ($p<0,05$). При ретроспективном анализе амбулаторных карт пациентов основной группы за время, предшествующее терапии, выяснено, что в этой группе достоверно снизилось количество рецидивов после терапии, включающей Энтерожермину, – в 3,6 раза ($p<0,05$). Среднее время ремиссии составило 4 мес. Анализ пациентов, не получавших препарат, показал, что после лечения обострение возникло у 41% детей в среднем уже через полтора месяца, а общее число рецидивов за период до лечения и после существенно не изменялось (рис. 9).

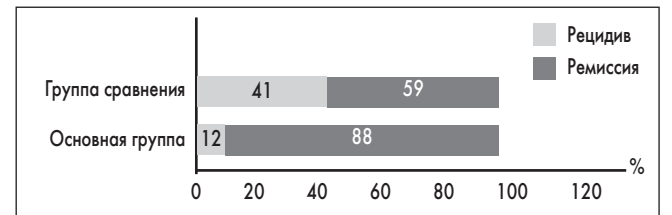


Рис. 9. Частота рецидивов в катamnестическом наблюдении

Выводы

Заболеваемость детей ИМС продолжает увеличиваться. Изменился спектр возбудителей: снизилась, хотя по-прежнему высока роль *Escherichia coli* (50% в структуре уропатогенов), увеличивается доля грамположительной флоры (до 32,2%) за счет представителей *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* и т.д. ($p<0,05$).

Исследование IL-6 и IL-8 в крови и моче позволяет оценивать динамику воспалительного процесса, прогноз заболевания, адекватность проводимой терапии и необходимость продолжения уросептической терапии после выписки из стационара.

Стойкое повышение уровней IL-6 и IL-8 в крови и моче ($p<0,05$) наблюдается в группе пациентов с наличием пузырно-мочеточникового рефлюкса и рубцовых изменений в ткани почек (по данным нефросцинтиграфии), что может быть использовано в качестве одного из лабораторных критериев формирования фибротических процессов в почках и рефлюкс-нефропатии.

Уровень интерлейкинов определяется спектром возбудителей ИМС. Инфицированность пациентов синегнойной, кишечной палочкой и микробными ассоциациями приводила к значительному повышению цитокинов, особенно IL-8 в моче (при микст-инфекции – в 38,45 раз ($p=0,04$), кишечной палочке – в 24,6 раз ($p=0,0003$), синегнойной палочке – в 27 раз ($p<0,05$)).

Уровень IL-2, IL-6, IL-8 отражает активность микробно-воспалительного процесса в почках, прямо коррелируя с уровнями CPB, СОЭ и лейкоцитозом; и обратно коррелирует с уровнем клубочковой фильтрации, косвенно указывая на нарушение функционального состояния почек.

Применение препарата Энтерожермина в комплексном лечении больных острым и обострением ХП снижает частоту побочных явлений, вызванных приемом антибактериальных препаратов (запора, диареи, метеоризма).

Включение в комплексную терапию ИМС Энтерожермина улучшает результаты лечения, что проявляется нормализацией лабораторных параметров, положительной динамикой клинических проявлений, сокращением сроков манифестации симптомов и удлинением периодов ремиссии заболевания ($p<0,05$).

Средняя концентрация провоспалительных IL-2, IL-6 в крови и моче, IL-8 в моче и ФНО в крови в группе пролеченных с использованием препарата Энтерожермина достоверно ниже, чем в сравнимой группе ($p<0,05$).

Назначение Энтерожермина снижает частоту обострений, что, на наш взгляд, может быть связано с устранением дисфункции желудочно-кишечного тракта.

Все вышеизложенное и отсутствие каких-либо побочных эффектов позволяет рекомендовать Энтерожермину к применению в комплексном лечении острых и обострений ХП в детском возрасте.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.

Педиатрия. Восточная Европа, № 2, 2013 г.

