

УДК: 616.12-005.1-053.2:612.017.1

### КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КАРДИОМИОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Ахмедова Д.И., <sup>2</sup>Ахмедова Н.Р.<sup>1</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии<sup>2</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт*Резюме*

В статье представлены результаты исследований 104 больных с кардиомиопатиями, госпитализированных в кардиоревматологические отделения Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии в г. Ташкенте и Республиканского детского многопрофильного медицинского центра Республики Каракалпакстан. Анализ результатов исследования показал, что у детей с кардиомиопатиями уровень содержания интерлейкинов зависит от степени СН и клиническое течение кардиомиопатий зависит от уровня иммунологических показателей. У детей с дилатационной кардиомиопатией отмечается прямая зависимость степени дилатации ЛЖ от уровня интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-8, конечного диастолического размера от концентрации ИЛ-1, конечного диастолического объема от уровня ИЛ-8 и обратная связь между параметром фракции изгнания и ИЛ-6. Выявлено что в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности у детей с кардиомиопатиями прогностическое значение имеет снижение концентрации ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови.

Ключевые слова: дети, кардиомиопатии, иммунология, особенности течения, цитокины, фактор некроза опухоли.

### БОЛАЛАРДА КАРДИОМИОПАТИЯЛАРНИ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ

<sup>1</sup>Ахмедова Д.И., <sup>2</sup>Ахмедова Н.Р.<sup>1</sup>Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази<sup>2</sup>Тошкент педиатрия тиббиёт институти*Резюме*

Тошкент шаҳридаги Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази ва Қорақалпоғистон Республикасидаги Республика болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази кардиоревматология бўлимида ётган 104 беморларни тегишли натижалари келтирилган. Тегишли натижаларига кўра, болаларда кардиомиопатияларда интерлейкинлар миқдори юрак етишмовчилиги даражасига, ҳамда касалликнинг клиник кечиши иммунологик кўрсаткичларига bogлиқлиги аниқланди. Дилатацион кардиомиопатиялари мавжуд болаларда чап қоринча дилатация даражаси ва ИЛ-1 ва ИЛ-8, диастолик якуний ҳажм ва ИЛ-1 миқдори, диастолик якуний ҳажм ва ИЛ-8 ораларида тўғри bogлиқлик, ҳамда ИЛ-6 ва ҳайдаш фракцияси параметрлари билан қайта bogлиқлик мавжуд. Болаларда кардиомиопатияларда сурункали юрак етишмовчилигини ривожланиши ва кучайиб боришида қон зардобиди ИЛ-1, ИЛ-6 ва ИЛ-8 миқдори камайиши баъоратлашда аҳамиятга эгаллиги аниқланди.

Калит сўзлар: болалар, кардиомиопатиялар, иммунология, кечиш хусусиятлари, цитокинлар, ўсма некрози фактори.

### CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES OF CARDIOMYOPATHY IN THE CHILDREN

<sup>1</sup>Akhmedova D.I., <sup>2</sup>Akhmedova N.R.<sup>1</sup>Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics<sup>2</sup>Tashkent Pediatric Medical Institute*Resume*

The article presents the results of studies of 104 patients with cardiomyopathies hospitalized in cardiorheumatology departments of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics in the city of Tashkent and the Republican Children's Multidisciplinary Medical Center of the Republic of Karakalpakstan. Analysis of the research results showed that in children with cardiomyopathies, the level of interleukins depends on the degree of HF and the clinical course of cardiomyopathies depends on the level of immunological parameters. diastolic size of the concentration of IL-1, the final diastolic volume of the level of IL-8 and the inverse relationship between the parameter of the ejection fraction and IL-6. It was revealed that in the development and progression of chronic heart failure in children with cardiomyopathies, the predictive value has a decrease in the concentration of IL-1, IL-6 and IL-8 in blood serum.

Keywords: children; cardiomyopathy; immunology; features of the flow; cytokines; tumor necrosis factor.

**Актуальность**

Иммунная система является одной из важнейших интегрирующих систем, ответственных за поддержание гомеостаза и жизнеспособности детского организма в различных условиях окружающей среды. Сочетание тяжелых сосудисто-циркуляторных расстройств, системной воспалительной реакции, сопровождающейся цитокиновым штормом, которые нарушают метаболические и гемодинамические процессы, объясняет причину высокой частоты неблагоприятного исхода при этих патологических состояниях [1, 2, 5, 8, 13].

Системное воспаление включает ряд последовательных, каскадно протекающих реакций, вовлекающих в патологический процесс практически все органы и системы ребенка со специфическим ответом иммунной системы, степень выраженности которого во многом зависит от функциональных возможностей организма. В критических условиях организм начинает продуцировать ряд цитокинов. Этот триггерный механизм в большинстве случаев носит универсальный характер [3, 4, 7, 11, 12]. В то же время при выраженной сердечно-сосудистой недостаточности нет гарантии, что способность ребенка продуцировать те или иные биологически активные вещества, в том числе цитокины, сохранена в достаточной мере. Влияние цитокинов на клиническую картину и течение заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) у детей осуществляется через воздействие на иммунную, центральную нервную и эндокринную системы [6, 9, 15, 16]. В последние годы среди большого числа изучаемых маркеров воспалительного ответа внимание исследователей сконцентрировано на интерлейкинах: факторе некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) ИЛ-6 которые являются весьма чувствительными маркерами [2, 10, 14].

Поэтому изучение клинико-иммунологических особенностей течения кардиомиопатий является актуальной и предопределяет цель исследования.

Целью исследования явилось изучение клинико-иммунологических особенностей течения кардиомиопатий у детей.

**Материал и методы**

Нами обследовано 104 больных, госпитализирован-

ных в кардиоревматологические отделения Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии в г.Ташкенте и Республиканского детского многопрофильного медицинского центра Республики Каракалпакстан. Средний возраст обследованных составил  $8,9 \pm 0,6$  лет и варьировал от 1 до 17 лет.

Диагноз ставился на основании жалоб, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования (клинические и биохимические анализы крови, рентгенография грудной клетки, ЭКГ и Эхо-КГ).

Большую часть обследованных больных составили дети с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (45,2%) и гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) (34,6%), в меньшем проценте случаев были диагностирована рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) (4,8%).

Обследованным больным были проведены иммунологические методы исследования, включающие определение ФНО- $\alpha$  и цитокины (ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6) с использованием стандартных тест-систем для ИФА ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Исследования проводились в клинико-лабораторном отделе РСНПМЦ педиатрии (руководитель – проф. А.Н.Арипов).

Статистические методы исследования: проведена в операционной среде Windows 7с использованием программы «Statistica 6,0» с применением методов параметрической и непараметрической статистики в зависимости от характера распределения изучаемых параметров. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента. Для качественных признаков произведен частотный анализ с определением достоверности различий по  $\chi^2$ -критерию Пирсона. Определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

**Результат и обсуждения**

В настоящее время не подлежит сомнению, что иммунная система играет ведущую роль в патогенезе, клиническом течении и исходе заболеваний ССС у детей.

Анализ результатов исследования показал, что средние значения цитокинов были снижены независимо от формы заболевания (рис.1)

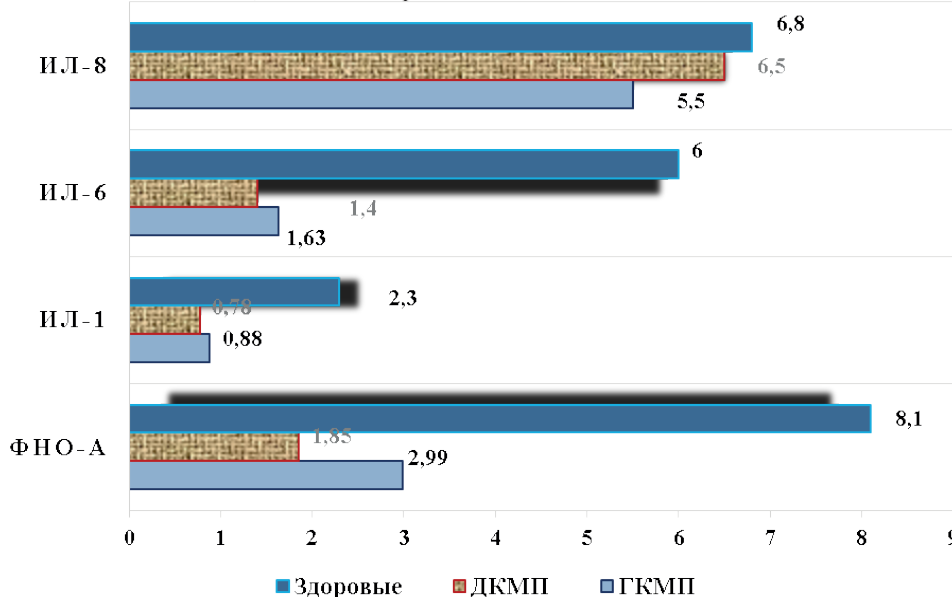


Рис. 1. Показатели цитокинов у детей с кардиомиопатиями

Обращает внимание неоднозначное влияние недостаточности кровообращения и гипоксии на способность детей продуцировать ФНО-α. Так, если умеренная ги-

поксия сопровождается значительным повышением уровня ФНО-α в сыворотке крови, то в случае тяжелой гипоксии у этих детей его уровень был снижен.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика содержания ФНО-α при различных стадиях нарушения кровообращения у детей с кардиомиопатиями**

№	Группы детей	ФНО-α, пг/мл	Р
1	ДКМП НК I ст.	12,6±0,4*	P <sub>1</sub> <0,01
2	ДКМП НК IIА ст.	11,5 ± 0,3*	P <sub>2</sub> <0,01
3	ДКМП НК IIБ – III ст.	6,9±0,2	
4	ГКМП НК I ст.	11,9±0,4*	
5	ГКМП НК IIА ст.	9,8±0,4*	

*Примечание:* \* - достоверность относительно показателей здоровых детей; P<sub>1</sub> – достоверность разницы между показателями при НК I ст. в зависимости от формы КМП; P<sub>2</sub> – достоверность разницы между показателями при НК IIА ст. в зависимости от формы КМП.

Как видно из таблицы 1, при различной степени недостаточности кровообращения уровень ФНО-α имеет свои особенности. Так, как при ДКМП, так и ГКМП чем выражена недостаточность кровообращения, тем ниже уровень ФНО-α. Более выраженное снижение ФНО-α

отмечается при ДКМ НК IIБ – III ст. В сравнительном аспекте при НК I-й степени и IIА ст. уровень ФНО-α достоверно выше у детей с ДКМП, чем у детей с ГКМП.

Таблица 2

**Сравнительная характеристика содержания интерлейкина-1 при различных стадиях нарушения кровообращения у детей с кардиомиопатиями**

Таблица 2

Группы детей	ИЛ 1, пкг/мл	Р
ДКМП НК I ст.	1,5 ± 0,3*	P <sub>1</sub> >0,05
ДКМП НК IIА ст.	1,6±0,4	P <sub>2</sub> <0,01
ДКМП НК IIБ– III ст.	2,9±0,2	
ГКМП НК I ст.	1,9±0,4	
ГКМП НК IIА ст.	2,8±0,4	
Здоровые дети	2,3±0,5	

*Примечание:* \* - достоверность относительно показателей здоровых детей; P<sub>1</sub> – достоверность разницы между показателями при НК I ст. в зависимости от формы КМП; P<sub>2</sub> – достоверность разницы между показателями при НК IIА ст. в зависимости от формы КМП.

Нами проведены исследования цитокинового статуса у детей с кардиомиопатиями. Сравнительный анализ содержания про- и противовоспалительных интерлейкинов у больных с кардиомиопатиями, выявил наличие взаимосвязи между уровнем цитокинов и степенью на-

рушения кровообращения, т.е. нами были обнаружены выраженные изменения продукции ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 в зависимости от стадии НК (Табл. 2, 3, 4).

Таблица 3

**Сравнительная характеристика содержания интерлейкина-6 при различных стадиях нарушения кровообращения у детей с кардиомиопатиями**

Таблица 3

Группы детей	ИЛ 6, пкг/мл	Р
ДКМП НК I ст.	6,8±1,4	P <sub>1</sub> <0,001
ДКМП НК IIА	21,7±1,8*	P <sub>2</sub> <0,01
ДКМП НК IIБ– III ст.	30,7±4,3*	
ГКМП НК I ст.	9,88±0,6*	
ГКМП НК IIА ст.	14,75±0,6*	
Здоровые дети	6,0±0,8	

*Примечание:* \* - достоверность относительно показателей здоровых детей; P<sub>1</sub> – достоверность разницы между показателями при НК I ст. в зависимости от формы КМП; P<sub>2</sub> – достоверность разницы между показателями при НК IIА ст. в зависимости от формы КМП.

Таблица 4

**Сравнительная характеристика содержания интерлейкина-8 при различных стадиях нарушения кровообращения у детей с кардиомиопатиями**

Группы детей	ИЛ 8, пкг/мл	P
ДКМП НК I ст.	7,8±1,1	P <sub>1</sub> <0,01
ДКМП НК IIА ст.	7,2±0,9	P <sub>2</sub> <0,01
ДКМП НК IIБ– III ст.	9,8±1,2*	
ГКМП НК I ст.	7,1±0,4	
ГКМП НК IIА ст.	8,6±0,7*	
Здоровые дети	6,8±0,7	

Примечание: \* - достоверность относительно показателей здоровых детей; P<sub>1</sub> достоверность разницы между показателями при НК I ст. в зависимости от формы КМП; P<sub>2</sub> достоверность разницы между показателями при НК IIА ст. в зависимости от формы КМП.

Как видно из таблиц, у обследованных детей получены достоверные отличия концентраций указанных биохимических агентов от значений у детей контрольной группы. Установлена незначительная гиперпродукция ИЛ-1 у пациентов с НК IIБ–III ст. при ДКМП и с НК II ст. при ГКМП (табл. 3.1.3). У детей с ДКМП и ГКМП отмечена их максимальная концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8

при стадии НК IIА ст. и выраженной стадии НК IIБ– III ст. при ДКМП (табл. 3, 4).

Изучение корреляционных взаимосвязей выявило наличие сильных отрицательной (ФНО-α) и положительных (ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8) связей между степенью сердечной недостаточности и показателями цитокинов (рис.3)

**КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ И СТЕПЕНЬЮ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

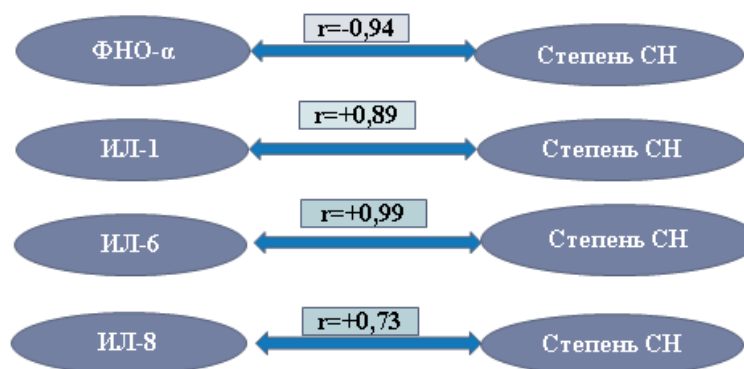


Рис.3. Корреляционные взаимосвязи между степенью СН и уровнем цитокинов и ФНО-α

Как было показано нами ранее, усиление продукции ИЛ-1 и ИЛ-6 может быть одной из причин увеличения синтеза ФНО-α у таких больных. В этом случае ФНО-α может рассматриваться как аутокринный соучастник миокардиальной дисфункции при гипоксических состояниях. ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 могут играть важную роль в реализации процессов гиперкоагуляции, нарушении регулирования сосудистого тонуса, формировании эндотелиальной дисфункции [9,15]. Причиной увеличения содержания указанных цитокинов является системная гипоксия и воспалительный синдром, проявляющийся в последних стадиях сердечной недостаточности при глобальном дефекте микроциркуляции.

ФНО-α в организме, в основном, производится активными макрофагами, Т-лимфоцитами и естественными киллерами пораженных тканей. Он играет ключевую роль в апоптозе и размножении клеток [3, 12]

Обращает внимание неоднозначное влияние недостаточности кровообращения и гипоксии на способность иммунной системы детей продуцировать ФНО-α. Так,

если умеренная гипоксия сопровождается значительным повышением уровня ФНО-α в сыворотке крови, то в случае тяжелой гипоксии у этих детей его уровень был снижен.

Полученные результаты являются подтверждением того, что цитокины играют важную роль в прогрессировании сердечной недостаточности, определяя интенсивность процессов ремоделирования миокарда посредством регулирования уровня апоптоза и следующего за ними заместительного фиброза в сердце, что является причиной нарушения его структуры и несостоятельности сократительного аппарата при прогрессировании ХСН.

В настоящее время не подлежит сомнению, что иммунная система играет ведущую роль в патогенезе, клиническом течении и исходе заболеваний ССС у детей [9,10]. Нами изучены особенности клинико-функционального течения КМП у детей в зависимости от некоторых иммунологических показателей.

В зависимости от уровня содержания цитокинов дети

были разделены на 2 группы: 1 группа – 62 (59,6%) больных с высоким ФНО- $\alpha$  и низким содержанием ИЛ -1, ИЛ-6, ИЛ-8; 2 группа – 42 (40,4%) больных с низким ФНО- $\alpha$  и высоким содержанием ИЛ -1, ИЛ-6, ИЛ-8.

Анализ данных показал наличие взаимосвязей степени СН с уровнем цитокинов. Клинические проявления у больных 1-группы в отличие от показателей 2-группы характеризовалась бессимптомной дисфункцией или незначительными проявлениями СН. У детей отсутствие клинических признаков СН даже при умеренных повседневных физических нагрузках, было за счет сохранённых значительных резервов компенсации. СН легкой степени появлялись у детей 1 группы при более интенсивных физических нагрузках в виде не отмечаемых ранее сердцебиения и одышки, бледности и потливости. Дети отказывались от подвижных игр. Жалобы были на мышечную утомляемость, желание спать с более высоким изголовьем, умеренную никтурия, и незначительный кашель по ночам, частые простудные заболевания.

Объективное обследование выявило у детей умеренное приглушение I тона и незначительный акцент II тона. У детей 1 группы реже отмечались появления и усиление III тон («ритм галопа») над верхушкой и ранее ортопноэ.

У детей 2-группы тахикардия и одышка в покое, бледность, потливость, чувство дискомфорта при выполнении обычных повседневных нагрузок. Любая интенсивная нагрузка сопровождалась выраженной тахикардией и одышкой, появлением периорального цианоза, бледности со значительным удлинением времени восстановления. У детей был снижен аппетит, они умеренно отстают в весе и физическом развитии. Отмечалось учащение пульса, умеренное ослабление, АД умеренно снижено за счёт систолического и пульсового АД. Выявлено умеренное усиление верхушечного толчка за счёт гипертрофии левого желудочка. Граница сердца были расширены зависимости от вида КМП. I тон над верхушкой был умеренно ослаблен и приглушён, а II тон над лёгочной артерией усиливался. Характер шумов зависит от вида КМП. Над верхушкой сердца выслушивался «ритм галопа», который более выражен при нарастании СН. Кашель редкий, но постоянный, больше по ночам.

При тяжёлом СН, которая была характерна для детей 2 группы, положение было вынужденным, с опущенными ногами, у младенцев в горизонтальном положении нарастает беспокойство и одышка. Выражение лица страдальческое, кожа бледная, «тени» под глазами, выражен периоральный и акрациоз, гипоксическая остеопатия в виде «барабанных палочек» и «часовых стёкол». Пульс часто аритмичный, слабого наполнения. Систолическое АД умеренно снижено, диастолическое АД компенсаторно повышено за счёт увеличения ПСС. Отмечалось значительное расширение границ сердца. Кроме основных органических шумов выслушивались шумы относительной недостаточности клапанов или стеноза отверстий за счёт значительной миогенной дилатации полостей сердца.

Сравнительный анализ результатов функциональных исследований показал, что у детей 1-группы на ЭКГ были зарегистрированы признаки систолической перегрузки левого предсердия. На рентгенограмме ранним признаком повышения давления в лёгочных венах служила перераспределение кровотока в пользу верхних до-

лей лёгких и увеличение диаметра сосудов.

У детей 2 –группы на ЭКГ выявлена нарушения ритма сердца в виде нотопопных нарушений, политопной экстрасистолии, АВ-блокад, парциальных блокад ножек пучка Гиса.

У детей 1 группы на ЭхоКГ отмечалось уменьшение ФВ ниже 60% и ФУ – менее 25-30%, умеренное повышение КДД левого желудочка до 12-14 мм.рт.ст., увеличение времени изометрического расслабления желудочков и систолы левого предсердия, тогда как у детей 2-группы выявлена значительная дилатация сердечных полостей, гипокинезия ЗСЛЖ и МЖП, значительное уменьшение ФВ (40%), увеличение КДД ЛЖ (выше 14 мм.рт.ст.).

Корреляционный анализ сывороточного содержания изученных цитокинов показал тесную корреляционную зависимость их концентраций от степени эхокардиографических изменений сердца. У детей с СН при ДКМП выявлена зависимость степени дилатации ЛЖ от уровня ИЛ-1 и ИЛ-8: конечного диастолического размера (КДР) от концентрации ИЛ-1 (КДР–ИЛ1,  $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ); конечного диастолического объема (КДО) от уровня ИЛ-8 (КДО–ИЛ-8,  $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ). Установлена обратная связь между параметром фракции изгнания и ИЛ-6 ( $r=-0,48$ ). Уменьшение соотношения амплитуд раннего и позднего наполнения ЛЖ ( $V1/V2$ ), свидетельствующего о диастолической дисфункции, также ассоциировалось с увеличением уровня ИЛ-8 ( $V1/V2$ –ИЛ-8,  $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ).

#### Выводы

1. У детей с кардиомиопатиями уровень содержания интерлейкинов зависит от степени СН и клиническое течение кардиомиопатий зависит от уровня иммунологических показателей.

2. У детей с дилатационной кардиомиопатией отмечается прямая зависимость степени дилатации ЛЖ от уровня интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-8, конечного диастолического размера от концентрации ИЛ-1, конечного диастолического объема от уровня ИЛ-8 и обратная связь между параметром фракции изгнания и ИЛ-6.

3. В развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности у детей с кардиомиопатиями прогностическое значение имеет снижение концентрации ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови. Выраженность указанных сдвигов определяется стадией сердечной недостаточности, ее длительностью, обуславливает прогноз заболевания.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Александрова Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода. // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. -2007; 86(1): 116-118.

2. Акбиева Д.С. Роль цитокинов в развитии заболеваний гастроуденальной зоны //Современные проблемы науки и образования. – 2017;2.

3. Баканов М.И. Динамика нейроиммунологических показателей у новорожденных детей с перинатальными поражениями ЦНС /М.И. Баканов, А.Г. Муталов, О.В. Гончарова, В.В. Алатырцев, А.А. Грешилов // Вопросы современной педиатрии. – 2003; 2(1): 21.

4. Баканов М.И. Новые биохимические критерии оценки эффективности терапии у недоношенных детей /М.И. Баканов, В.В. Алатырцев, О.В.Гончарова, А.Г. Муталов, А.А. Грешилов // Вопросы современной педиатрии. – 2003; 2(2): 27.

5. Бегайдарова Р.Х. Роль про- и противовоспалитель-



ных цитокинов в генезе формирования лямблиоза у детей /Кузгибекова А.Б., Насакаева Г.Е., Юхневич Е.А., Алшынбекова Г.К., Койчубеков Б.К. // Успехи современного естествознания. –2014; 11(2): 116-119.

6. Бершова Т.В. Динамика биохимических маркеров ремодулирования миокарда у детей с дилатационной кардиомиопатией на фоне комплексной терапии /Баканов М.И., Басаргина Е.Н., Гасанов А.Г., Иванов А.П., Монаенкова С.В. //Российский медицинский журнал. 2014; 5: 25-29.

7. Гончарова О.В. Нейроиммунологические показатели в периоде новорожденности / О.В. Гончарова, А.Г. Муталов, М.И. Баканов, В.В. Алатырцев, А.А. Грешилов, И.А. Беляева // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: Материалы 2-го конгресса педиатров-инфекционистов России. - М., 2003. - С. 34-35.

8. Грешилов А.А. Нейроиммунологические критерии диагностики и прогнозирования перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. /Автореф. дис... канд. мед. наук. Уфа; 2004.

9. Линяева В.В., Леонтьева И.В., Павлов В.И., Иванова Ю.М., Воздвиженская Е.С. Биохимические и электрофизиологические маркеры электрической нестабильности миокарда у детей с гипертрофической кардиомиопатией //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015; 94(2): 60-62.

10. Маткасымова А.Т. Особенности иммунного статуса у детей с неревматическим миокардитом и кардиомиопатией /Муратов А.А., Кудаяров Д.К., Болотбекова А.Ж. //Вестник Кыргызско-Российского славянского

университета. 2014; 14(4): 128-131.

11. Поголяева Ю.А., Хмелевская И.Г. Клинико-иммунологические особенности сахарного диабета I типа у детей, проживающих в Курской области в зависимости от давности заболевания // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010; 4: 84–89.

12. Рагимова Р.Р., Изучение некоторых цитокинов и иммунных параметров при хронической почечной недостаточности /Азизова Г.И., Эфендиев А.М. // Цитокины и воспаление. – 2009; 4:16-21.

13. Ia Pantsulaia, Circulatory cytokines profiles in an apparently healthy population /Ia Pantsulaia, Eugene Kobylansky //Аллергология и иммунология.-2004; 5(3):472-474.

14. Hahn W.H., Interleukin-1 cluster gene polymorphism in childhood IgA nephropathy /Cho B.S., Kim S.K. et al. // Pediatr Nephrol. – 2009; 24(7):1329 - 1336.

15. Kan N, Serial echocardiography for immune-mediated heart disease in the fetus: results of a risk-based prospective surveillance strategy. /Silverman ED, Kingdom J, Dutil N, Laskin C, Jaeggi E. // Prenat Diagn. 2017; 37(4): 375-382.

16. Yanagimoto K, Decrease of Cardiac Base Rotation in 2D Speckle Tracking Indicates Drug-induced Cardiomyopathy After Chemotherapy in Children With Cancer. /Okamoto Y, Kodama Y, Nishikawa T, Tanabe T, Kawano Y. // J Pediatr Hematol Oncol. 2017; 39(1):10-14.

Поступила 25. 05. 2019