

Фенотипическая классификация ринитов и основные принципы терапии

Профессор Е.П. Карпова, А.Д. Бараташвили

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается современная классификация ринитов по фенотипам, патогенезу и терапии. Важной патологией на сегодняшний день является аллергический ринит (АР) у детей. По официальным данным на 2005 г., распространенность АР в России составила 441,3 на 100 тыс. детского населения. При этом нет сомнений, что реальная распространенность этой патологии в детской популяции намного выше. Если тенденция ежегодного роста АР в Европе сохранится, то на 1 ребенка, не страдающего АР, будет приходиться 2 ребенка с АР. Пристальное внимание необходимо уделять нарушению когнитивных способностей детей на фоне назальной обструкции при обострении АР. Врачам надо помнить, что осложнениями АР часто являются различные заболевания ЛОР-органов, более чем в 75% случаев рано или поздно развивается хронический риносинусит.

Для контроля симптомов АР применяется группа препаратов: системные или топические H_1 -блокаторы, глюкокортикостероиды, интраназальные кромоны, антагонисты лейкотриеновых рецепторов. В данной статье рассмотрены возможности применения топических антигистаминных препаратов на примере азеластина (Аллергодил®), а также клинические исследования эффективности препарата в лечении АР у детей.

Ключевые слова: фенотипы ринитов, аллергический ринит, постназальный синдром, принципы лечения, азеластин.

Для цитирования: Карпова Е.П., Бараташвили А.Д. Фенотипическая классификация ринитов и основные принципы терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;8:33–36.

ABSTRACT

Phenotypic classification of rhinitis and major treatment approaches

E.P. Karpova, A.D. Baratashvili

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

This paper addresses current classification of rhinitis by phenotypes, pathogenesis, and treatment. Currently, allergic rhinitis in children is an important medical issue. In 2005, according to official data, the prevalence of this disorder in Russia was 441.3 per 100,000 children. Undoubtedly, the real prevalence of allergic rhinitis in children is much higher. Recent studies demonstrate that if allergic rhinitis rate continues to rise in Europe, there will be one child without allergic rhinitis for two children with allergic rhinitis. Impaired cognitive functions resulting from nasal obstruction in allergic rhinitis exacerbations are of particular importance. One should remember that ENT disorders are common complications of allergic rhinitis, e.g., chronic rhinosinusitis finally develops in 75% of patients with allergic rhinitis.

Various medications (systemic and topical H_1 antagonists, steroids, intranasal cromones, leukotriene receptor antagonists) are used for allergic rhinitis. This paper discusses potential use of topical antihistamines using the example of azelastine (Allergodil®) as well as clinical trials on this drug and its efficacy in children.

Keywords: rhinitis phenotypes, allergic rhinitis, postnasal drip, treatment approaches, azelastine.

For citation: Karpova E.P., Baratashvili A.D. Phenotypic classification of rhinitis and major treatment approaches. RMJ. Medical Review. 2019;8:33–36.

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что нос выполняет дыхательную, защитную, резонаторную и обонятельную функции. Свободное носовое дыхание обуславливает положительное и отрицательное давление в грудной и брюшной полостях. При дыхании через рот вдох становится менее глубоким, это ведет к уменьшению отрицательного давления в грудной клетке и, как следствие, нарушению гемодинамики черепа. При воспалении слизистой оболочки носа нарушаются основные функции и ухудшается качество жизни.

Ринит (воспаление слизистой оболочки носа) — часто встречающаяся у детей патология. По разным данным, в последние годы частота заболеваний носа и околоносо-

вых пазух у детей составила 35–37%, из этого количества 50% случаев переходит в хроническую форму, с каждым годом доля таких пациентов увеличивается на 1,5–2,0% [1].

В последние годы принята классификация ринитов по фенотипам, предложенная согласительным документом по аллергическим ринитам — ICAR (2018). Классификация основывается на патофизиологических механизмах развития ринитов разной этиологии. Как у взрослых, так и у детей ринит подразделяют на фенотипы: неаллергический и аллергический. Используя классификацию по фенотипам, можно учитывать тяжесть и срок заболевания, а также схожесть симптомов, эффективность и контроль терапии. Рассмотрим эту классификацию подробнее.

Классификация ринитов

Риниты подразделяются на аллергические (персистирующий, интермиттирующий), неаллергические (инфекционный, гормональный, медикаментозный, лекарственный, атрофический и т. д.).

В этиологии инфекционного ринита у детей большую значимость имеют вирусы, которые тропны к респираторному эпителию и вызывают острое воспаление слизистой оболочки носа. К этим вирусам относятся: аденовирус, риновирус (более 90 серотипов), коронавирусы, миксовирус гриппа, миксовирус парагриппа, энтеровирус, синцитиальный респираторный вирус. Слизистая оболочка полости носа является первым барьером на пути инфекции, реагируя на изменения окружающей среды (перемена температуры, сухость или влажность воздуха, запыленность, раздражающие запахи и т. д.). Важную роль играет переохлаждение организма, в результате которого нарушаются защитные нервно-рефлекторные механизмы, и это приводит к активации сапрофитной флоры в полости носа и развитию вторичного иммунодефицитного состояния и воспаления. В обычных условиях при попадании микроорганизмов на слизистую оболочку носа образуется слизь, выделяемая клетками поверхностного эпителия, и выводится по мукоцилиарному клиренсу.

При нарушении защитного барьера слизистой оболочки носа вирус проникает в клетку, где происходит высвобождение нуклеиновых кислот. В клетке созревают зрелые вирионы, которые выходят одновременно с гибелью клетки. В дальнейшем присоединяется бактериальная флора (вторичная инфекция). Нарушается целостность слизистой оболочки, она становится проницаемой для вирусов и постоянно вегетирующей условно-патогенной бактериальной микрофлоры. Именно в силу незрелости адаптивных систем дети, особенно раннего возраста, так часто болеют риносинуситом [2].

В понятие гормонального ринита входят такие состояния, как ринит беременных, ринит на фоне эндокринологических заболеваний (гипотиреоз и акромегалия), сенильный (старческий) ринит и др.

Во время беременности гормональный ринит проявляется рядом симптомов: затрудненным носовым дыханием, слизистым отделяемым из носа, чиханьем. Чаще всего ринит беременных развивается в конце I триместра, сохраняется на протяжении всей беременности и исчезает после родов в течение нескольких недель. Вероятнее всего патогенез основывается на повышении уровня эстрогенов, ингибирующих ацетилхолинэстеразу, впоследствии повышая уровень ацетилхолина в сыворотке крови и приводя к отеку слизистой оболочки носа. Также ингибирующая способность прогестерона влияет на тонус гладкой мускулатуры сосудов, усиливая заложенность носа.

Сенильный (старческий) ринит клинически проявляется выраженной ринореей, его можно считать результатом холинергической гиперреактивности. Этиология этого состояния не изучена до конца. Вероятно, сенильный ринит связан с возрастными изменениями: атрофией коллагена и ослаблением хряща перегородки носа или с сосудистой недостаточностью [3].

Атрофический ринит характеризуется атрофией слизистой оболочки и находящихся в ней нервных окончаний, у детей встречается реже, чем у взрослых. Атрофический ринит подразделяют на 2 вида: первичный и вторичный. Факторы, влияющие на его развитие, много-

образны: наследственность, эндокринный дисбаланс в период полового созревания (чаще встречается в женской популяции), расовая принадлежность, дефицит питательных веществ, инфекции (*Klebsiella ozaenae*, дифтероиды, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* и др.).

Медикаментозный ринит развивается на фоне бесконтрольного применения сосудосуживающих препаратов и встречается чаще у детей школьного возраста, т. е. в группах пациентов, где возможен сниженный контроль за приемом лекарств. Данные клинических испытаний показывают, что у лиц, не страдающих вазомоторным или аллергическим ринитом, применение препаратов ксилометазолина или оксиметазолина в пределах 4 нед. не приводит к значительным функциональным и морфологическим изменениям в слизистой оболочке носа [4]. У пациентов с аллергическим и вазомоторным ринитом при кратковременном использовании топических сосудосуживающих препаратов развивается медикаментозный ринит. В патогенезе этого заболевания в различной степени участвуют два механизма. При длительном и частом применении α -адреномиметиков, во-первых, снижается эндогенная выработка норадреналина, образующегося в адренорецепторах, во-вторых, уменьшается чувствительность гладкой мускулатуры сосудов полости носа к эндогенному норадреналину. В результате увеличивается объем крови в расширенной кавернозной сосудистой сети носовых раковин и происходит отек слизистой оболочки. Считается, что первый механизм носит обратимый характер и развивается у здоровых людей, второй — ведет к стойкой медикаментозной зависимости у пациентов с уже имеющейся назальной гиперреактивностью [4, 5].

Аллергический ринит

Не менее важной патологией на сегодняшний день является аллергический ринит (АР) у детей. Аллергия представляет собой большую медико-социальную проблему: около 40% людей страдают теми или иными аллергическими заболеваниями, у каждого 3-го жителя Земли отмечаются симптомы АР и у каждого 10-го — бронхиальной астмы. По статистике, за последние 10 лет удвоился рост аллергических заболеваний. По официальным данным на 2005 г., распространенность АР в России составила 441,3 на 100 тыс. детского населения [6]. При этом нет сомнений, что реальная распространенность этой патологии в детской популяции намного выше. Если тенденция ежегодного роста АР в Европе сохранится, то на 1 ребенка, не страдающего АР, будет приходиться 2 ребенка с АР [7]. Пристальное внимание уделяется нарушению когнитивных способностей детей на фоне назальной обструкции при обострении АР [8]. Часто АР осложняется заболеваниями ЛОР-органов. Так, известно, что у пациентов с АР более чем в 75% случаев рано или поздно развивается хронический риносинусит [9]. По данным клинических исследований итальянских оториноларингологов, около 16,5% случаев АР сопровождаются средним экссудативным отитом.

Патогенез АР характеризуется аллергическим (IgE-опосредованным) воспалением слизистой оболочки носа и клинически проявляется чиханьем, зудом в полости носа, слизистым отделяемым из носа и обструкцией носового дыхания. Специфические IgE-антитела синтезируются из плазматических клеток, которые связываются с определенными рецепторами на мембране базофилов и туч-

ных клеток. При повторном контакте аллергена с sensibilized организмом происходит объединение аллергена с аллерген-специфическими IgE-антителами, далее активируются тучные клетки и происходит высвобождение из них гистамина, лейкотриенов, простагландинов. Развитие ранней фазы связывания аллергена с аллерген-специфическими IgE-антителами происходит в течение нескольких минут после воздействия аллергена, при этом появляются характерные симптомы: зуд в полости носа, чиханье, отделяемое из носа. Через 4–6 ч после начала контакта с аллергеном формируется поздняя стадия, которая протекает в виде каскада реакций с прохождением клеток, участвующих в аллергической реакции, в ткани. Ведущая роль в патогенезе поздней фазы аллергической реакции отводится эозинофилам. Хроническое аллергическое воспаление проявляется заложенностью носа, anosmией, отделяемым из носа [10].

Постназальный синдром

Осложнением любого ринита чаще всего бывает постназальный синдром. Синдром постназального затекания (postnasal drip syndrom) характеризуется воспалительным процессом в верхних дыхательных путях, при котором отмечается стекание патологического отделяемого из носа по задней стенке глотки в трахеобронхиальное дерево, вызывая механическую стимуляцию афферентной части дуги кашлевого рефлекса [11]. Синдром постназального затекания является предметом обсуждения в медицинской литературе уже более 200 лет. До сих пор в русском языке нет точного термина для определения данного состояния. Первое подробное определение синдрома дал Dobell в 1866 г., и оно до сих пор считается наиболее точным: «Постназальный синдром может быть острым или хроническим, но чаще всего встречается в хронической форме, являясь скорее «остатком» перенесенного заболевания, чем первичной патологией» [12].

Причиной развития постназального синдрома являются различные виды ринита: инфекционный (острый, хронический, неспецифический, специфический), аллергический (сезонный, круглогодичный), идиопатический, неаллергический эозинофильный (NARES), медикаментозный, вызванный веществами раздражающего действия, гормональный, атрофический, пищевой, психогенный, а также анатомические аномалии (искривление перегородки носа, деформации носовых раковин, аденоидные вегетации), патология ЖКТ, связанная с забросом желудочного содержимого в носоглотку. В детской практике частой причиной выступает воспаление аденоидов. Диагностика постназального синдрома основывается на анамнестических данных, риноскопии, эндоскопическом исследовании носа и носоглотки, рентгенологических методах и др.

Лечение ринита

Лечение ринита назначают после установления окончательного диагноза. Цель лечения — устранение этиологических факторов ринита. Хирургическое лечение проводится по показаниям.

При инфекционном рините чаще всего проводят ирригационную терапию деконгестантами, топическими антибактериальными препаратами. Для безопасного применения сосудосуживающих средств в детской практике

отдают предпочтение назальным спреям с дозирующей помпой на основе низкоконцентрированных растворов ксилометазолина или оксиметазолина, не содержащих антисептиков и консервантов. В последние рекомендации по лечению острых и хронических риносинуситов, в международных рекомендациях EPOS (2012) и ARIA (2008), ICAR (2018) включена ирригационно-элиминационная терапия водно-солевыми растворами, близкими по осмотическим свойствам к крови. Она хорошо зарекомендовала себя как в детской, так и во взрослой практике. Промывание носа водно-солевыми растворами способствует элиминации инфекционных агентов.

При атрофическом рините терапия нацелена на увлажнение слизистой носа. При необходимости назначают топические антибактериальные препараты после предварительного посева из носа на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.

Принципы лечения аллергического ринита

Поэтапное лечение АР представлено в виде последовательных ступеней.

1-я ступень. Применяется один из указанных препаратов: оральные антигистаминные, интраназальные антигистаминные, интраназальные кромоны, антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

2-я ступень. Применяется один из указанных препаратов: интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС) (предпочтительно), оральные антигистаминные, интраназальные антигистаминные, антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

3-я ступень. Применяется комбинация интраназальных ГКС с одним или более из указанных препаратов: оральные антигистаминные, интраназальные антигистаминные, антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

4-я ступень (лечение проводится только специалистом). Рассматривается терапия омализумабом в случае тяжелого АР в сочетании с бронхиальной астмой (омализумаб в настоящее время не одобрен для терапии изолированного АР), а также вопрос о применении хирургического лечения сопутствующей патологии [13].

Таким образом, для контроля симптомов АР применяется группа препаратов: системные или топические блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов, ГКС, интраназальные кромоны, антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Рассмотрим возможности применения топических антигистаминных препаратов на примере азеластина.

На начальной стадии терапии предпочтение отдается блокаторам гистаминовых H₁-рецепторов. К ним относится азеластина гидрохлорид в форме назального спрея (Аллергодил®). При наличии у пациентов с АР симптомов конъюнктивита можно использовать данный препарат в форме глазных капель. В настоящее время имеется обширная доказательная база по эффективности азеластина.

Клиническое исследование, проведенное И.И. Балаболкиным, Л.Д. Ксензовой и О.Ф. Лукиной у 22 детей в возрасте от 7 до 14 лет (11 пациентов с сезонным АР и 11 — с круглогодичным АР), показало, что продолжительность терапии препаратом азеластин составила 7–30 дней. На 5-й день заболевания у детей отмечалось уменьшение симптомов и улучшение общего состояния. После курса терапии азеластином у всех детей отмечено снижение заложенности носа, у половины пациентов исчезла ринорея, у 30% — заложенность носа, у 60% — зуд в носу [14].

J. Vone Calvo et al. в течение 6 нед. наблюдали за эффективностью терапии азеластином у 44 детей (возраст от 7 до 14 лет) с круглогодичным АР. Хороший ответ был достигнут у 64,5% пациентов, при риноскопии отмечалось уменьшение отделяемого, отека и воспаления слизистой оболочки носа [15].

M. Bahre et al. провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности азеластина у 125 детей с сезонным АР (возраст от 6 до 12 лет). Срок терапии составил 2 нед. Было рекомендовано использовать препарат по 1 дозе в каждый носовой ход 2 р./день. На фоне проводимой терапии отмечалось уменьшение симптомов АР. Положительный эффект при назначении плацебо отмечен только у 5 (14,7%) из 34 пациентов [16].

D. Herman et al. в рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 125 детей в возрасте от 5 до 12 лет с сезонным АР на протяжении 6 нед. лечения отметили снижение выраженности симптомов: чиханья — на 70%, назальной обструкции — на 60%, зуда в носу — на 70%, отделяемого из носа — на 60%. В группе детей с сезонным АР, получавших плацебо, снижение выраженности тех же симптомов составляло соответственно 15, 9, 23 и 0% [17].

W. Wober et al. назначали азеластин 211 детям до 13 лет с сезонным и круглогодичным АР. Лечение пациентов с сезонным АР длилось 2 нед., с круглогодичным АР — 4 нед. На фоне проводимой терапии у 98% детей отмечалось уменьшение симптомов АР, а в 62% случаев — и симптомов сопутствующего аллергического конъюнктивита [18].

S.M. Fineman отмечает положительную динамику у детей 5–11 лет на фоне терапии препаратом азеластин при сезонном АР и рекомендует двукратное применение по одной ингаляционной дозе в каждый носовой ход как сопровождающую терапию [19].

W. Lassig et al. оценили результаты лечения азеластином 489 детей с АР (21,5% детей — с круглогодичным, 67,7% — с сезонным и 7,9% — со смешанным). Длительность лечения — 4 нед. Возраст пациентов — от 6 до 12 лет. У 85% пациентов результат лечения оценен как хороший и очень хороший, при этом 70% не нуждались в назначении дополнительных препаратов [20].

Азеластин — производное фталазинона, относится к противоаллергическим препаратам второго поколения. Блокирует в большей степени периферические рецепторы, подавляет активацию тучных клеток и базофилов, снижая выделение гистамина из них. Ингибирует экспрессию ICAM-1, снижает содержание ЕСР в эндоназальной лаважной жидкости, уменьшает уровень назальной миелопероксидазы и триптазы. Уменьшает продукцию супероксидных радикалов, снижает мобилизацию внутриклеточного свободного кальция, уменьшает высвобождение арахидоновой кислоты, снижает продукцию провоспалительных лейкотриенов IV типа и эозинофилов (снижает хемотаксис эозинофилов, уменьшает мобилизацию внутриклеточного свободного кальция в эозинофилах, снижает продукцию супероксидных радикалов). Таким образом, азеластин способствует предотвращению ранней фазы и уменьшает развитие поздней фазы аллергического ответа, тем самым подавляя аллергическое воспаление в слизистой оболочке верхних дыхательных путей.

При АР азеластин (Аллергодил®) назначают детям с 6 лет и старше по 1 ингаляционной дозе в каждую половину носа 2 р./день. Детям старше 4 лет при наличии сопутствующих симптомов конъюнктивита можно использовать

капли для глаз по 1 капле 2 р./день в каждый глаз. Продолжительность терапии азеластином зависит от динамики симптомов и, как правило, составляет от 1 до 4 нед.

Спрей с азеластином проявляет свою эффективность уже через 15 мин, а глазные капли — через 3 мин [21, 22] после применения по сравнению с системными препаратами, действие которых проявляется в течение часа, и ингаляционными ГКС, действие которых проявляется в еще более поздние сроки после начала приема. В этом большое преимущество топических антигистаминных препаратов. Таким образом, интраназальное введение азеластина способствует уменьшению проявлений симптомов АР, а терапевтический эффект достигается быстрее, чем при назначении топических ингаляционных ГКС. Аллергодил® можно использовать вместо пероральных противоаллергических препаратов для эффективного уменьшения проявлений АР в детском возрасте. Отсутствие побочных эффектов, доказанная высокая эффективность дают преимущество перед другими антигистаминными препаратами.

Литература

1. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Воробьева М.П. Простуда у детей. Как лечить насморк? Медицинский совет. 2016;16:56–56. [Karpova E.P., Tulupov D.A., Vorobyova M.P. Colds in children. How to treat a runny nose? Medical advice. 2016;16:56–56 (in Russ.).]
2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка; 2002. [Acute respiratory infections in children: treatment and prevention. The scientific and practical program of the Union of Pediatricians of Russia. M.: International Fund for Maternal and Child Health; 2002 (in Russ.).]
3. Терехова Е.П., Себекина О.В., Ненасева Н.М. и др. Дифференциальная диагностика ринитов. Современные подходы к диагностике и лечению. Поликлиника. 2019;3:65. [Terekhova E.P., Sebekina O.V., Nenasheva N.M. and other Differential diagnosis of rhinitis. Modern approaches to diagnosis and treatment. Clinic. 2019;3:65 (in Russ.).]
4. Лопатин А.С. Сосудосуживающие препараты: механизм действия, клиническое применение и побочные эффекты. Российская ринология. 2007;1:43–49. [Lopatin A.S. Vasoconstrictor drugs: mechanism of action, clinical use and side effects. Russian rhinology. 2007;1:43–49 (in Russ.).]
5. Заплатников А.Л. Топические деконгестанты в педиатрической практике: безопасность и клиническая эффективность. Педиатрия. 2006;6:69–75. [Zaplatnikov A.L. Topical decongestants in pediatric practice: safety and clinical efficacy. Pediatrics. 2006;6:69–75 (in Russ.).]
6. Намазова-Баранова Л.С., Вознесенская Н.И. Контроль аллергического ринита у детей: современные подходы и новые возможности. Педиатрическая фармакология. 2011;8(3):47–52. [Namazova-Baranova L.S., Voznesenskaya N.I. Control of allergic rhinitis in children: modern approaches and new opportunities. Pediatric pharmacology. 2011;8(3):47–52 (in Russ.).]
7. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F. Allergic diseases and asthma: a major global health concern. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12(1):39–41. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32834ec13b.
8. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy. 2008;63(8):8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
9. Fokkens W., Lund V., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology. 2012;50(1):1–12. DOI: 10.4193/Rhino50E2.
10. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. К вопросу безопасности применения назальных сосудосуживающих препаратов у детей. Вестник оториноларингологии. 2011;5:206–207. [Karpova E.P., Tulupov D.A. On the safety of the use of nasal vasoconstrictor drugs in children. Bulletin of otorhinolaryngology. 2011;5:206–207 (in Russ.).]
11. Овчинников А.Ю., Митюк А.М. Новые подходы к лечению кашля, обусловленного «синдромом постназального затекания». Вестник оториноларингологии. 2013;6:84–86. [Ovchinnikov A.Yu., Mityuk A.M. New approaches to the treatment of cough caused by postnasal leakage syndrome. Bulletin of otorhinolaryngology. 2013;6:84–86 (in Russ.).]
12. Dobell H. On winter cough, catarrh, bronchitis. (Appendix. Post Nasal Catarrh). 1st ed. London, 1866, 172–174.
13. Vernacchio L., Kelly J.P., Kaufman D.W., Mitchell A.A. Cough and Cold Medication Use by US Children, 1999–2006: Results From the Slone Survey. Pediatrics. 2008;122(2):e323–e329.
14. Балаболкин И.И., Ксензова Л.Д., Лукина О.Ф. Аллергические риниты у детей с бронхиальной астмой. В кн.: И.И. Балаболкин. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина; 2003. [Balabolkin I.I., Ksenzova L.D., Lukina O.F. Allergic rhinitis in children with bronchial asthma. In the book: I.I. Balabolkin. Bronchial asthma in children. M.: Medicine; 2003 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>