

ASSESSMENT OF IMMUNOPATHOLOGICAL DEVELOPMENTS IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME WITH BACKGROUND PATHOLOGY

Rakhmanova L.K.¹  Rakhmanov A.M.² 

1. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases No. 2, Associate Professor of the Department, Tashkent, Uzbekistan.

2. Republican scientific and practical center of sports medicine, of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, department of radiology, radiologist, Tashkent, Uzbekistan.

OPEN ACCESS
*IJSP***Correspondence**

Rakhmanova L.K. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases No. 2, Associate Professor of the Department, Tashkent, Uzbekistan.

e-mail: lola.rahmanova61@mail.ru

Received: 03 December 2022

Revised: 12 December 2022

Accepted: 22 December 2022

Published: 30 December 2022

Funding source for publication:

Andijan state medical institute and I-EDU GROUP LLC.

Publisher's Note: IJSP stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee IJSP, Andijan, Uzbekistan. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract: In order to study the immune status in nephrotic syndrome in adolescent children with immunodiathesis, 120 children aged 7 to 11 years were examined. Of these: group 1 - 35 - NS (nephrotic form of CGN); 2-group -35 - NS with LD; 3- group - 25 - LD. Control group: 25 practically healthy children of the same age. It has been established that in the hormone-dependent form of nephrotic syndrome, adolescent children with immunodiathesis are characterized by pronounced clinical and laboratory symptoms, manifested by «chalky» pallor (74.2%), anasarca (9.0%), hepatosplenomegaly (57.1%), Itsenko -cushing syndrome (11.4%), severe anemia (74.2%), increased lymphocytosis (77.0%), gamma globulin (1.02 times), decreased albumin (1.3 times) and cortisol (1 ,2 times). In such patients, the immune status is characterized by impaired function of the cellular link of immunity, IL-2 production, an increase in the content of ABL-kidneys, ABL-lungs, which confirm the inclusion of adequate immunocorrective drugs in the complex treatment.

Keywords: nephrotic syndrome, immunodiathesis, teenager, immunity.

Введение. Известно, что нефротический синдром (НС) у детей подростков является серьезной проблемой в педиатрической практике, так как ежегодная частота возникновения НС составляет 2-7 первичных случаев на 100 000 детского населения [8]. При НС, в том числе нефротической форме хронического гломерулонефрита в 85% морфологическим субстратом является болезнь минимальных изменений, до 5-7% составляет фокально-сегментарный гломерулосклероз [3,6, 9, 10, 11,13].

В настоящее время недостаточно изучены особенности иммунного статуса при НС у детей подростков с иммунодиатезами, в том числе лимфатическим диатезом (ЛД) [7].

ЛД составляет около 12-35% среди детского населения, которой проявляется различными синдромами (лимфопролиферативным, дизонтогенетическим, симпат-адреналовым, глюкокортикоидным, эндокринопатическим) и часто характеризуется хроническим воспалительным процессом [12, 14].

Повседневный клинический анализ причин развитие стероидорезистентной и стероидозависимой формы НС требуют изучить иммунного статуса у детей подростков при НС с ЛД.

Цель исследования – изучить иммунного статуса при нефротическом синдроме у детей подростков с иммунодиатезом.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 120 детей подростков в возрасте от 11 до 17 лет. Из них: 1-группа - 35 - НС (нефротическая форма ХГН); 2-группа -35 -НС с ЛД; 3- группа- 25 - ЛД. Здоровая группа: 25 практически здоровых детей того же возраста. Клинический диагноз был поставлен на основании анамнеза, клинико-лабораторных и функциональных методов исследований по классификации МКБ-10, а также клинико-лабораторных маркеров ЛД [12, 14]. Изучили состояние клеточного звена иммунитета, антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) почек и легких по методу Гариба Ф.Ю. и соавторов [4, 5]. Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) изучили с помощью метода Бумагиной Т.К. [2]. Продукцию интерлейкина-2 (IL-2) изучили методом ИФА [1]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определили по формуле Щварца [17].

Материалом для исследования послужила венозная кровь, взятая в утреннее время натощак. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью метода вариационной статистики с вычислением достоверности численных различий по Стьюденту.

Результаты и их обсуждение. По результатам проведенных исследований

нами было выявлено, что ЛД у мальчиков встречается в 1,5-2 раза чаще по сравнению с девочками, которые согласуется с информацией в источниках [12,14].

Основному заболеванию у наблюдаемых больных статистически достоверно ($p < 0,05$) сопутствовали различных патологий, которые характеризовались разнообразностью во всех группах, такие как: анемия – 23 (66,0%), 26 (74,2%), 13 (52,0%); хронический тонзиллит – 20 (57,0%), 29 (83,0%), 19 (76,0%); рецидивирующий бронхит – 3 (8,6%), 7 (20,0%), 8 (32,0%); ГЦЖ – 3 (8,6%), 9 (26,0%), 8 (32,0%); пневмония – 1 (2,9%), 4 (11,4%), 2 (8,0%); аллергические реакции – 1 (2,9%), 3 (8,6%), 5 (20,0%); аденоидные вегетации – 1 (2,9%), 14 (40,0%), 7 (28,0%); соответственно. Установлено, что выявляемость сопутствующих заболеваний у больных 2-группы всегда выше, при сравнении с 1 и 3-группы больных.

Результаты изучения стероидозависимости показал, что синдром Иценко-Кушинга статистически достоверно ($p < 0,05$) больше регистрировалось 4 (11,4%) у детей подростков 2-группы (НС с ЛД), который подтверждает то, что иммунодиатезы провоцирует усугубление стероидотоксичности при НС.

При оценке показателей по выявлению клинико-лабораторных маркеров ЛД у больных 2-й (НС с ЛД) и 3-й (ЛД) группы, обнаружены статистически достоверная ($p < 0,001$; $p < 0,05$) большая частота высокий инфекционный индекс – 31 (88,5%), 20 (80,0%); гипотония – 33 (94,3%), 22 (88,0%); тимомегалия в раннем возрасте – 14 (40,0%), 9 (36,0%); «фонтанная рвота» – 13 (37,1%), 6 (24,0%); нервная лабильность – 25 (71,4%), 15 (60,0%); снижение сывороточного IgA – 23 (64,2%) 12 (48,1%); пастозность лица – 28 (80,0%), 13 (52,0%); диспропорция телосложения – 17 (48,5%), 11 (44,0%); брадикардия – 16 (45,7%), 9 (36,0%); увеличение лимфоцитоза – 27 (77,0%), 15 (60,0%); СОЭ – 28 (80,0%), 10 (40,0%); моноцитоза – 14 (40,0%), 10 (40,0%) которые более выражены у больных 2-группы по сравнению с 3-группой ($p < 0,001-0,01$) соответственно.

При оценке клинических проявлений НС было обнаружено статистически достоверно ($p < 0,001$) высокая частота следующих симптомов во 2-й группе по сравнению с 1-й и 3-й группой: «меловая» бледность кожных покровов – 22 (62,8%), 26 (74,2%), 6 (24%); снижение аппетита – 13 (37,1%), 16 (45,7%), 3 (12,0%); гепатомегалия – 20 (57,1%), 23 (65,7%), 1 (4,0%); положительный симптом поколачивания – 22 (65,0%), 29 (72,5%), 0 (0%); анасарка – 1 (2,9%), 3 (9,0%), 0 (0%); асцит 7 (20,0%), 11 (31,4%), 0 (0%) соответственно.

Анализ результатов лабораторных исследований показал, что при НС, НС на фоне ЛД и ЛД отмечается симптомы анемии, такие как статистически достоверно снижение гемоглобина, эритроцитов, повышение СОЭ, лейкоцитоза, лимфоцитоза и моноцитоза при сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). Также у больных 2-й группы уровень общего белка была ниже на 1,7 раза ($p < 0,05$) при сравнении с 1-й и 3-й группой. Это проявилось в значительных сдвигах в спектре белков с относительным снижением уровней альбумина во 2-й группе на 1,3 раза ($p < 0,05$) и уровня кортизола на 1,2 раза ($p < 0,05$). Напротив, количество фракции гамма-глобулинов увеличилось в 1,02 ($p < 0,05$) и 1,03 ($p < 0,05$) раза в группах НС и НС с ЛД соответственно по сравнению с контрольной и с группой ЛД. Уровни мочевины и креатинина увеличилась по сравнению с контролем 1,7 ($p < 0,05$) и 1,8 ($p < 0,05$) раз в 1-й и 2-й группах.

Анализ результатов лабораторных исследований мочи показал (табл.1), что при НС и НС с ЛД были достоверно ниже нормы показатели относительной плотности мочи и СКФ ($p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,05$).

При сравнении I, II и III группы достоверны были выше нормы протеинурия, эритроцитурия и лейкоцитурия ($p < 0,001$; $p < 0,01$).

При изучении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) было выявлено, что на фоне ЛД для НС характерна увеличение в два раза числа больных со II стадией ХБП.

Полученные результаты исследований подтверждают, что при НС у детей подростков, протекавший с иммунодиатезом (ЛД) проявление клинико-лабораторных симптомов имеют свои специфические особенности, которые влияют к прогрессированию патологического процесса.

Результаты изучения иммунного статуса показал, что у всех группы больных по сравнению с контрольной группой регистрировался достоверное снижение Т-лимфоцитов (СД3), Т-хелперов (СД4), Т-супрессоров (СД8) и фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) ($p < 0,001$), достоверное повышение антигенсвязыва-

ющих лимфоцитов (АСЛ) почек и АСЛ легких ($p < 0,001$). Выявленные иммунные нарушения у больных при НС и НС на фоне ЛД свидетельствует о дисбалансе механизмов контроля воспалительной реакции, то есть повышение показателей АСЛ почек свидетельствует о развитии иммунопатологических сдвигов, подтверждающих аутоиммунных процессов в почках.

Таблица 1.

Показатели мочи у обследованных детей. $M \pm m$.

Показатели	Всего n=120, возраст 7-11 лет			
	Здоровые дети, n=25	НС, n=35	НС с ЛД, n=35,	ЛД, n=25,
		I-группа	II-группа	III-группа
	$M \pm m$ (%)	$M \pm m$ (%)	$M \pm m$ (%)	$M \pm m$ (%)
Относительная плотность мочи	1014,0 \pm 0,23	1012,0 \pm 0,46*	1009,0 \pm 0,37*#	1016,00 \pm 0,85*#•
Протеинурия, 0/00	0,03 \pm 0,002	2,85 \pm 0,34*	3,20 \pm 0,46*#	0,03 \pm 0,00*#•
Эритроцитурия, /1	1,00 \pm 0,01	5,4 \pm 1,62*	7,3 \pm 1,45*#	2,7 \pm 0,06*#•
Лейкоцитурия, /1	5,52 \pm 0,14	9,87 \pm 0,25*	12,21 \pm 0,26*#	5,10 \pm 0,03*#•
СКФ, мл/ мин/1,73м2	118,94 \pm 1,97	94,81 \pm 5,38*	72,21 \pm 5,76*#	115,4 \pm 0,98*#•

Примечание:

*P-отражает разность достоверности по сравнению с контрольной группой,

#P -отражает разность достоверности с I группой,

•P - отражает разность достоверности со II группой. ($P < 0,001$; $P < 0,01$; $P < 0,05$).

При сравнении I, II и III группы достоверны были выше нормы протеинурия, эритроцитурия и лейкоцитурия ($p < 0,001$; $p < 0,01$).

При изучении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) было выявлено, что на фоне ЛД для НС характерна увеличение в два раза числа больных со II стадией ХБП.

Полученные результаты исследований подтверждают, что при НС у детей подростков, протекавший с иммунодиатезом (ЛД) проявление клинико-лабораторных симптомов имеют свои специфические особенности, которые влияют к прогрессированию патологического процесса.

Результаты изучения иммунного статуса показал, что у всех группы больных по сравнению с контрольной группой регистрировался достоверное снижение Т-лимфоцитов (СД3), Т-хелперов (СД4), Т-супрессоров (СД8) и фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) ($p < 0,001$), достоверное повышение антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) почек и АСЛ легких ($p < 0,001$). Выявленные иммунные нарушения у больных при НС и НС на фоне ЛД свидетельствует о дисбалансе механизмов контроля воспалительной реакции, то есть повышение показателей АСЛ почек свидетельствует о развитии иммунопатологических сдвигов, подтверждающих аутоиммунных процессов в почках.

У наблюдаемых больных продукция IL-2 во всех группах было достоверно пониженной по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001-0,01$) (табл.1). У больных II -группы уровень IL-2 по сравнению с I и III группой была значительно низким ($p < 0,001$), которой объясняется тем, что IL-2 воздействуя аутокринно на Th1-клетки и паракринно на субпопуляцию Th2-клеток, оказывает влияние на баланс Th1/Th2, стимулирует цитотоксичную активность CD8-лимфоцитов и способствует формированию популяции Т-клеток.

На основании полученных результатов можно подтвердить, что цитокиновый дисбаланс между Th1 и Th2 определяет направление нарушений иммунного ответа, также дисбаланс в продукции про- и противовоспалительных цитокинов может иметь патогенетическое значение при разрегулированном воспалении и аутоиммунной патологии, в том числе при НС и НС с ЛД.

Приводим пример из наблюдаемых больных:

Больной: Р. Возраст: 10 лет 9 мес.

Клинический диагноз: Основной: Нефротический синдром (нефротическая форма хронического гломерулонефрита), стадия обострения. Гормонозависимый. Нарушение функции почек. Осложнения: Хроническая почечная недостаточность

2-стадия. Синдром Иценко-кушинга. Сопутствующий: ЛД. Хронический тонзиллит. Аденоиды II ст. Анемия средней степени тяжести.

Жалобы: отёки по всему телу (на лице, веке, животе, конечностях), уменьшение суточного диуреза до 200мл, помутнение мочи, усталость и снижение аппетита.

Anamnesis morbi: Патология новорожденных: гипоксия плода, пневмония. Профилактические прививки: осложненная, с медицинским отводом. Перенесенные заболевания: Тимомегалия II-степень в раннем возрасте (рис.1).

Рисунок 1.

Тимомегалия II -степень в раннем возрасте.



Высокий инфекционный индекс: частые ОРВИ, бронхит, тонзиллит. Частота заболеваемости 4-7 раз в год. Болен в течении 6 лет. С диагнозом ГЗНС (хронический гломерулонефрит нефротическая форма) стоит на диспансерном учете и периодически получает стационарное лечение.

Anamnesis vitae: Возраст матери во время беременности: 25 лет. По счету: беременность-III, роды-II. Вторая беременность закончилась самопроизвольным выкидышем в 9- недели. Вес при рождении ребенка: 4600 гр. Вскармливание: смешанное. Патология беременности и родов: токсикозы I и II половины, TORCH-инфекция (герпес), Соматическая патология у матери: анемия тяжелой степени. ГЩЖ- Iст.

Status praesens: Рост - 134 см, вес – 43 кг. Строение туловища - гиперстеник. Диспропорция телосложение – длинные конечности, короткое туловище и шея. Подкожно-жировая клетчатка – развита нормально, гидрофильная, отмечается стрия. Периферические лимфоузлы - увеличены (подчелюстные, околоушные, задне-шейные) (рис.2), миндалины гипертрофированы.

Рисунок 2.

Лимфопролиферативный синдром.



Костно-суставная система - рахитически деформирована («грудь сапожника», «X» образный ног). Мышечная система – гипотония. Кожа - бледная, гидрофильная,

«мраморность сосудов». Слизистая оболочка – бледная. Лицо- одутловатое, лунообразное, веки - пастозные. Нервная система - лабильная, вялая. Сердечно-сосудистая система: частота пульса - 110 в мин, А/Д - 95/70 мм.рт.ст., тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия. Дыхательная система: грудная клетка – деформирована, частота дыхания - 24 раза в мин, снижение голосового тембра, в легких везикулярное дыхания. Пищеварительная система: аппетит пониженный, язык обложен белым налётом, живот увеличен в размерах за счет выраженного асцита (рис.3), стул 1-2 раза в сутки; печень+2,0 см, селезёнка +1,0 см увеличены, безболезненны – гепатоспленомегалия.

Рисунок 3.

Симптом асцита.

Мочевыделительная система: суточный диурез уменьшен до 200 мл, мочеиспускание безболезненное, симптом покалывания положительный с обеих сторон. Эндокринная система: Синдром Иценко-кушинга. Очаги хронической инфекции: Хронический тонзиллит. Аденоиды II ст.

Общий анализ крови: эритроциты – $2,6 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 75,0 г/л, лейкоциты – $11,2 \cdot 10^9/л$, лимфоциты – 44,0%, моноциты- 6,0 %, СОЭ – 18 мм/час. Общий анализ мочи: относительная плотность мочи – 1010, протеинурия – 3%, эритроциты – 0-3, лейкоциты – 5-6. Биохимический анализ крови: мочевины – 9,7 ммоль/л, креатинин – 169,8 ммоль/л, кальций – 1,8 ммоль/л, общий холестерин – 8,9 ммоль/л, фибриноген – 6,3 г/дл, общий белок – 41,0 г/л, альбумин – 22,5%, гамма-глобулин – 32,5%, С-реактивный белок – 19,0 ммоль/л, АСЛ-О – 386,0 ед/мл, СКФ – 41,5 мл/мин.

Гормональный статус: кортизол – 148,0 нмоль/л.

Иммунный статус: СД3 (Т-лимфоциты) – 36,0 %, СД4 (Т-хелперы) – 21,0 %, СД8 (Т-супрессоры) – 11,0 %, АСЛ почек – 7,0 %, АСЛ легких – 5,0 %, ФАН – 33,0 %, ИЛ-2 – 1,6 пг/мл.

ЭКГ – нарушение метаболизма миокарда. УЗД: картина нефротической формы ХГН и гепатоспленомегалии. Консультация эндокринолога: Синдром Иценко-кушинга. Тимомегалия II степень в раннем возрасте. Консультация ЛОР: Хронический тонзиллит токсико-аллергическая форма стадия субкомпенсации. Аденоиды II ст.

Приведенный пример подтверждает то, что течение ГЗНС с иммунодиатезом, в том числе ЛД у детей подростков имеет своеобразные клинико-лабораторные и иммунологические особенности, которые зависят от частоты рецидивов, развитии гормонорезистентности, гормонозависимости НС и степени тяжести ЛД.

Заключение. На основании проведенных клинико-иммунологических исследований можно сказать, что иммунная система у детей подростков тесно связано с функцией лимфоидной системы, играющий важную роль в механизме иммунной защиты и проявляющиеся в виде антигенно-структурного гомеостаза, осуществля-

ющие специфические процессы иммунологической реактивности, так как иммунопатологические сдвиги при НС с иммунодиатезом характеризовался нарушением функции клеточного звена иммунитета и продукции цитокина IL-2.

ВЫВОДЫ

1. При гормонозависимой форме нефротического синдрома у детей подростков с иммунодиатезом характерно выраженные клинико-лабораторные симптомы, проявляющиеся «меловой» бледностью (74,2%), анасаркой (9,0%), гепатоспленомегалией (57,1%), синдромом Иценко-кушинга (11,4%), тяжелой степени анемии (74,2%), повышением лимфоцитоза (77,0%), гамма-глобулина (1,02 раза), снижением альбумина (1,3 раза) и кортизола (1,2 раза).

2. У таких пациентов иммунный статус характеризуется нарушением функции клеточного звена иммунитета, продукции IL-2, повышением содержания АСЛ-почек, АСЛ-легких, которые подтверждают включение в состав комплексного лечения адекватных иммунокорректирующих препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Арипова Т.У., Умарова А.А., Петрова Т.А. Нормативные показатели основных параметров иммунной системы у детей в возрастном аспекте: Методические рекомендации. Ташкент: 2004. 25с. [Aripova T.U., Umarova A.A., Petrova T.A. Standard indicators of the main parameters of the immune system in children in terms of age: Methodical recommendations. Tashkent: 2004.25s].

2. Бумагина Т.К. Определение фагоцитарной активности нейтрофилов при помощи латекса. // Иммунология. 1981; 2, стр 44-45. [Bumagina T.K. Determination of the phagocytic activity of neutrophils using latex. Immunology. 1981; 2: 44-45].

3. Вялкова А.А., Зорин И.В. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей. // Практическая медицина. 2013; 6 (75):72-75. [Vyalkova A.A., Zorin I.V. Issues of diagnosis of chronic kidney disease in children // Practical Medicine. - 2013. - Volume 6, №75. - S. 72-75].

4. Гариб Ф.Ю. Способ определения лимфоцитов. //Бюллетень. 1995; 1:90. [Garib F.Yu. Method for determining lymphocytes. Bulletin 1995; 1:90].

5. Гариб Ф.Ю. Клиническая ценность определения АСЛ у больных брюшным тифом и другими заболеваниями. Метод. Рекомендации. Ташкент. 1983. 25с. [Garib F.Yu. Clinical value of ASL determination in patients with typhoid fever and other diseases. Method. Recommendations. Tashkent. 1983.25s].

6. Даминов Б.Т., Шарапов О.Н. Сердечно-сосудистые осложнения у больных с хронической болезнью почек, получающих программный гемодиализ. «Актуальные вопросы нефрологии» // Материалы Международной научно-практической конференции. Ташкент, 2019. –С. 40-41. [Daminov B.T., Sharapov O.N. Cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease receiving programmed hemodialysis. «Topical issues of nephrology» // Materials of the International Scientific and Practical Conference. -Tashkent. -2019. -С.40-41].

7. Каримджанов И.А., Рахманова Л.К., Каримова У.Н. Высокоэффективный алгоритм прогнозирования хронической болезни почек у детей на фоне атопии. //Международный журнал передовых наук и технологий. 2020; 29 (7): 3389-3394. [Karimdzhonov I.A., Rakhmanova L.K., Karimova U.N. A highly effective algorithm for predicting chronic kidney disease in children with atopy. International Journal of Advanced Science and Technology. 2020; 29 (7); 3389-3394].

8. Нефротический синдром у детей. Клинические рекомендации Союза педиатров России-2016.21с. [Nephrotic syndrome in children. Clinical recommendations of the Union of Pediatricians of Russia-2016.21p].

9. Рахманова Л.К., Савенкова Н.Д., Искандарова И.Р. Иммуно-гематологические риски хронической болезни почек у детей с лимфатическим диатезом. Журнал Университета Сиань Шю, издание Natural Science Edition. ISSN: 1673 -064X. 2020. Том 16. ВЫПУСК 10. С.297-311. [Rakhmanova L.K., Iskandarova I.R. Risk factor for the progression of chronic glomerulonephritis in children // RE-HEALTH journal. 2021; 1(9):236-244].

10. Ровда Ю.И., Ведерникова А.В., Силантьева И.В., Миняйлова Н.Н. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста. // Мать и дитя в Кузбассе. 2020; 83 (4): 59-69. [Rovda Yu.I., Vedernikova A.V., Silantjeva I.V., Minyailova N.N. Aspects of the thymus gland (thymus) of childhood. // Mother and child in Kuzbass. 2020; 83(4):59-69].

11. Савенкова Н.Д., Папаян А.В., Батракова И.В. Нефротический синдром с минимальными изменениями у детей. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиниче-

ская нефрология детского возраста. Левша. Санкт-Петербург, СПб. 2018; С.279-302. [Savenkova N.D., Papayan A.V., Batrakova I.V. Nephrotic syndrome with minimal changes in children. Papayan A.V., Savenkova N.D. Clinical nephrology of childhood. Lefty. Saint Petersburg, SPb. 2018; S.279-302].

12. Шабалов Н.П., Арсентьев В.Г., Иванова Н.А. Возрастно-специфические аномалии конституции и диатезы. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2016; 2: 82-85. [Shabalov N.P., Arsent'ev V.G., Ivanova N.A. Age-specific anomalies of the constitution and diathesis. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.) 2016; 2: 82-85].

13. Phyllis W.S., Wiebke A., Richard J.A. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103(11):4043–4088].