

Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян

Центр коррекции развития недоношенных детей ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

Опыт применения паливизумаба для профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией

Представлены данные об эффективности профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией препаратом паливизума; отмечено отсутствие осложнений от введения препарата, его хорошая переносимость, снижение частоты обострений бронхолегочной дисплазии и в целом заболеваний вирусной инфекцией у этих детей.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, бронхолегочная дисплазия, недоношенные дети, паливизумаб.

30

Введение

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВ-инфекция) в настоящее время является значимой медико-социальной проблемой в связи с высокой заболеваемостью, тяжестью течения и большим процентом летальных исходов у детей раннего возраста, и в особенности у детей групп риска. Известно, что практически каждый ребенок переносит РСВ-инфекцию на протяжении первых 2 лет жизни, при этом большинство заболевших на первом году жизни переносят РСВ-инфекцию в виде обструктивного бронхита, бронхиолита или пневмонии [1–3]. Группу высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции составляют недоношенные дети, дети с бронхолегочной дисплазией (БЛД) и врожденными пороками сердца. У них высок риск развития РСВ-бронхиолита с явлениями тяжелой дыхательной недостаточности, требующей массивной инфузионной и ингаляционной терапии, а в ряде случаев — необходимости перехода на искусственную вентиляцию легких.

В настоящее время БЛД является наиболее распространенным хроническим заболеванием легких у детей грудного возраста и вторым по частоте после бронхиальной астмы в последующие периоды детства [4]. По данным Научного центра здоровья детей РАМН (2010), пациенты с БЛД в структуре больных специализированного пульмонологического отделения центра составили 11,1–17,8% в период 2006–2008 гг. [5]. Также велико число таких больных на амбулаторном пульмонологическом приеме и в отделениях для детей грудного и раннего возраста, куда пациентов с БЛД госпитализируют, часто повторно, в связи с обострениями заболевания. В качестве причин для оценки БЛД как фактора риска тяжелого течения РСВ-инфекции рассматривают сниженный легочный резерв, бронхиальную гиперреактивность, а также усугубление при инфицировании РСВ морфологических изменений, характерных для БЛД, усиление хронической необратимой бронхиальной обструкции за счет отека и заполнения бронхов и бронхиол некротическими массами. Обострения и наличие постоянных

G.A. Alyamovskaya, E.S. Keshishyan

Correction Centre for Premature Children of the Moscow Scientific Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Experience of Palivizumab in Prophylaxis of Respiratory Syncytial Viral Infection in Premature Children with Bronchopulmonary Dysplasia

The data on prophylaxis efficacy of the Palivizumab (synagis) against respiratory syncytial viral infection in premature children with bronchopulmonary dysplasia are shown in the article. No side-effects, good tolerance and decrease of the frequency of bronchopulmonary dysplasia relapses and other viral diseases in whole in such children were registered.

Keywords: respiratory syncytial viral infection, bronchopulmonary dysplasia, premature children, palivizumab.

Позвольте ребенку расти здоровым, чтобы осуществить мечты

Синагис® – защита от РСВ-инфекции детей из групп высокого риска

Краткая инструкция по применению препарата Синагис®

Синагис® (паливизумаб). Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. В 1 флаконе содержится паливизумаб (активное вещество) 50 мг или 100 мг. **Регистрационный номер ЛСР-001053/10.** Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG₄, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) респираторного синцитиального вируса (РСВ). **Показания к применению.** Профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторным синцитиальным вирусом (РСВ), у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся: дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35 неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев; дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к паливизумабу или к одному из вспомогательных веществ или к другим человеческим моноклональным антителам. **Способ применения и дозы.** Синагис® вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Разовая доза препарата

составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 мес. в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой респираторным синцитиальным вирусом. Для разведения использовать только стерильную воду для инъекций. Раствор паливизумаба не содержит консервантов, поэтому он должен быть введен не позднее 3 ч после приготовления. Оставшийся во флаконе раствор уничтожается. **Побочное действие.** Часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$) отмечались: повышение температуры тела, реакции на месте введения, нервозность. Не часто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) отмечались: со стороны дыхательной системы: инфекции верхних дыхательных путей, насморк, кашель, чихание; со стороны системы кроветворения: лейкопения; со стороны кожи: сыпь; со стороны органов пищеварения: диарея, рвота; другие: повышение сывороточной аспаратаминотрансферазы, повышение сывороточной аланинаминотрансферазы, отклонение от норм печеночных тестов, вирусная инфекция, боль. **Постмаркетинговые наблюдения.** Редко ($> 0,01\%$, $< 0,1\%$) отмечалось апноэ. Крайне редко ($< 0,01\%$) отмечались анафилаксия и крапивница. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Исследования по изуче-

нию взаимодействия паливизумаба с другими лекарственными средствами не проводились, в связи с чем до настоящего времени отсутствуют данные о подобном взаимодействии. Так как моноклональные антитела являются специфическими только в отношении РСВ, предполагается, что паливизумаб не должен препятствовать развитию иммунитета при вакцинации. **Особые указания.** Введение препарата Синагис® может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические, в связи с этим пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин, а помещение, в котором осуществляется введение препарата должно быть обеспечено средствами противошоковой терапии. Как и в случае любой внутримышечной инъекции, Синагис® следует назначать с осторожностью пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови. **Условия транспортирования и хранения.** При температуре от 2 ° до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников (не для пациентов).

 **СИНАГИС®**
ПАЛИВИЗУМАБ

 **Abbott**
A Promise for Life

ООО «ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1
Тел. 8 (495) 258-42-70 • Факс: 8 (495) 258-42-71

PR-RU-ABB-SYN-10 (02/12)

симптомов у детей с БЛД, развитие инвалидирующих форм болезни являются тяжелым бременем для пациента, семьи и общества.

Данные о летальности при БЛД варьируют. В первоначально описанной W.H. Northway и соавт. (1967) группе из 32 детей только 13 выжили к 1-му мес жизни. У 9 (69%) из всех выживших отмечалась тяжелая БЛД, из них 5 умерли на 1-м году жизни от легочной гипертензии и легочного сердца. Восемь выживших детей (из них 4 со среднетяжелой формой БЛД) имели в дальнейшем персистирующие заболевания легких. В последующем сообщалось о достаточно высоких показателях смертности у детей с БЛД: 23–36% — на первом году жизни, 36% — в первые 3 мес жизни, 11% — у детей 1-го года жизни и 29% — у детей первых 2 лет жизни [6–9].

Возможности лечения РСВ-инфекции ограничены, поэтому на первый план выходит ее общая неспецифическая профилактика, что отражено в современных международных руководствах. Действенной альтернативой стала пассивная иммунизация путем введения препарата паливизумаба (Синагис, Abbott Laboratories, Великобритания), представляющего собой гуманизированные моноклональные антитела класса IgG, специфичные к белку слияния РСВ (белок F), с выраженным нейтрализующим и ингибирующим действием на штаммы РСВ подтипов А и В. На сегодняшний день это единственный препарат для специфической иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей с высоким риском ее тяжелого течения.

Передовая международная практика свидетельствует о высокой эффективности и хорошей переносимости паливизумаба. Были проведены рандомизированные контролируемые исследования, которые показали значимое снижение частоты госпитализации с РСВ-инфекцией среди детей из групп риска, получавших паливизумаб. Одним из примеров является Impact-RSV — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, которое проводилось в 139 центрах США, Канады и Великобритании в сезон заболеваемости РСВ в 1996–1997 гг. В него включали детей, рожденных до 35-й нед гестации включительно, в возрасте не старше 6 мес на момент начала сезона РСВ, а также детей до 2 лет с диагнозом БЛД, которые нуждались в терапии (кислород, диуретики, бронходилататоры, глюкокортикоиды) в течение 6 мес до включения в исследование. Ежемесячные внутримышечные инъекции паливизумаба ассоциировались со снижением частоты госпитализации по поводу РСВ-инфекции на 55% у детей из групп риска. Значительное снижение числа госпитализаций с РСВ-инфекцией при проведении иммунопрофилактики наблюдалось и у детей с БЛД (на 39%, $p = 0,038$). При этом по числу нежелательных явлений не наблюдалось значительных различий между группой плацебо и группой, которой назначили паливизумаб. Нежелательные реакции в месте инъекции были очень редки (1,8% — плацебо, 2,7% — паливизумаб). Чаще всего в месте инъекции отмечалось покраснение, но оно было временным и умеренно выраженным [10].

Результаты проведенного метаанализа 10 рандомизированных и когортных клинических исследований эффективности паливизумаба, включивших в общей сложности около 15 000 детей из групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции, свидетельствуют о снижении показателей общей смертности и частоты антиген-подтвержденной госпитализации с РСВ-инфекцией у детей, которым проводилась пассивная иммунизация. Так, у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 нед отмечено снижение уровня общей смер-

ности более чем в 4 раза. Частота госпитализации с РСВ-инфекцией у иммунизированных недоношенных детей из той же группы была почти в 3 раза ниже, чем у детей из контрольной группы, которым иммунизацию не проводили [11].

В период с 31 января по 4 мая 2012 г. в Москве был осуществлен пилотный проект по профилактике РСВ-инфекции препаратом паливизумаб (Синагис) у детей из групп высокого риска по развитию тяжелых инфекций нижних дыхательных путей. В общей сложности за 3 мес препарат получили 156 недоношенных детей из групп риска, рожденных до 35-й нед гестации. Включение паливизумаба в программу реабилитации данных категорий пациентов позволило уменьшить частоту инфекций нижних дыхательных путей и госпитализаций в связи с их развитием по сравнению с началом эпидемического сезона 2011–2012 гг. в 4,6 и 4,8 раз, соответственно [12].

Курс пассивной иммунизации проводили во время ежегодного подъема заболеваемости РСВ-инфекцией, который в России приходится на период с ноября по март. Согласно проведенным клиническим исследованиям, концентрация анти-РСВ-антител в крови, обеспечивающая защиту от РСВ-инфекции с вероятностью 99%, должна составлять 40 мкмоль/л [13]. Для создания стойкого защитного титра анти-РСВ-антител необходимо проведение не менее 3 ежемесячных инъекций паливизумаба.

Цель исследования: оценить переносимость препарата Синагис, а также влияние пассивной иммунизации паливизумабом на частоту и тяжесть обострений бронхолегочной дисплазии.

Пациенты и методы

Участники исследования

Курс пассивной иммунизации против РСВ-инфекции в период с декабря 2011 по март 2012 г. в Центре коррекции развития детей раннего возраста ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии был проведен 16 недоношенным детям. Для проведения пассивной иммунизации против РСВ-инфекции были выбраны дети с диагнозом БЛД, поставленным и подтвержденным в процессе выхаживания на 1–2-м этапе. Все дети относились к группе риска заражения РСВ-инфекцией.

Критерии включения в исследование:

- возраст ребенка менее 6 мес, гестационный возраст — менее 35 недель (1 ребенок);
 - возраст ребенка до 2 лет, в анамнезе — лечение по поводу БЛД в течение последних 6 мес (15 детей).
- Критерии исключения:
- наличие некупируемого судорожного синдрома;
 - применение иммуноглобулинов для в/в введения в течение 3 месяцев до начала исследования;
 - отсутствие согласия родителей ребенка на введение паливизумаба.

Характеристика детей представлена в табл. 1.

Методы исследования

Введение паливизумаба осуществлялось в условиях дневного стационара Центра коррекции развития недоношенных детей ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии. Родителям предоставлялась возможность выбора пребывания в стационаре: однократный приезд

для осуществления введения препарата или, при необходимости, проведения дополнительных обследований (электрокардиография, эхокардиография, рентгенография легких, нейросонография, консультации специалистов), возможность повторных визитов в рамках оформленной госпитализации в режиме дневного стационара.

Перед каждым введением препарата проводили опрос родителей об изменении состояния ребенка в период между инъекциями, о температурной реакции в течение 2 дней после введения, перенесенных респираторных заболеваниях, эпизодах кожной аллергии. Далее ребенок осматривался педиатром, проводилась термометрия, оценка цвета кожных покровов и слизистых оболочек, частоты дыхательных движений и сердечных сокращений за 1 мин в покое, пальпация живота. Всем детям перед введением препарата выполняли клинический анализ крови. Если состояние ребенка по клиническим и лабораторным критериям признавалось удовлетворительным, и на момент осмотра противопоказаний к введению паливизумаба не было, препарат вводили внутримышечно из расчета 15 мг/кг веса в наружную поверхность бедра (1 или 2 инъекции в зависимости от дозы препарата согласно инструкции).

Разведение препарата проводили предварительно, за 30 мин до предполагаемого введения. Во флакон, содержащий 50 мг паливизумаба, медленно добавляли 0,6 мл воды для инъекций и далее осторожно вращали флакон на протяжении 30 с. Оставшийся после введения препарат утилизировали.

Введения паливизумаба продолжались с декабря 2011 по март 2012 г. включительно с промежутком 30±3 дня. 14 детям проведено 4 введения паливизумаба; 2 детям — 3 введения (в 1 случае — в связи с длительным течением острой респираторной инфекции с фебрильной температурой на момент 4-го введения, в другом — в связи с поздним началом курса, пришедшимся на конец января).

Результаты и обсуждение

В процессе проведения курса пассивной иммунизации против РСВ-инфекции и в течение 3 мес после его окончания у детей с ремиссией БЛД, отсутствием в анамнезе данных об эпизодах бронхообструкции обострений заболевания не отмечалось.

Ребенок с перенесенным РСВ-бронхиолитом в анамнезе (до начала курса пассивной иммунизации) после первого введения паливизумаба перенес острую респираторную инфекцию, осложнившуюся бронхообструктивным синдромом, в связи с чем получал антибактериальную терапию, ингаляции с Беродуалом и будесонидом в домашних условиях. После 2-го и 3-го введения паливизумаба (примерно через 2 нед после каждого введения) у ребенка также отмечались явления катарального ринита, бронхообструкции, в связи с чем проводилась симптоматическая и ингаляционная терапия; в проведении анти-

Таблица 1. Клиническая характеристика детей, выбранных для проведения курса пассивной иммунизации против РС-вирусной инфекции

Гестационный возраст, нед	28,7±2,5
Вес при рождении, г	1199±293,8
Продолжительность искусственной вентиляции легких, дни	18,4±17,6
Введение сурфактанта в первые часы жизни	16 (100%)
Возраст на момент начала курса, мес	8,9±3,2
Форма БЛД:	
• классическая	8 (50%)
• новая	8 (50%)
Легочная гипертензия	1 (6%)
РСВ-бронхиолит в анамнезе	1 (6%)
Ингаляционная терапия на момент начала курса пассивной иммунизации	3 (18,7%)
Эпизоды обострения БЛД на фоне присоединения вирусной инфекции в анамнезе	8 (50%)

бактериальной терапии и госпитализации в стационар необходимости не было.

У 1 ребенка с классической формой БЛД, имеющего 2 эпизода обострения заболевания при присоединении острой респираторной инфекции в анамнезе, явления бронхообструкции сочетались с кожными высыпаниями, в связи с чем мальчик получал местное лечение (Фукоцин, декспантенол, Адвантан). Во время проведения курса лечения и в течение 3 мес после его окончания у ребенка не отмечалось одышки, однако сохранялись свистящие хрипы в легких при физической нагрузке, в связи с чем в будущем можно прогнозировать развитие бронхиальной астмы.

У 2 детей с новой формой БЛД (в анамнезе — искусственная вентиляция легких в течение 1 и 3 дней у первого и второго ребенка, соответственно) с 3-кратными обострениями БЛД на фоне острых респираторных инфекций в анамнезе после 1-го и 2-го введения Синагиса отмечались явления острой респираторной инфекции с бронхообструктивным синдромом в легкой форме, потребовавшие только в одном случае проведения ингаляционной (но не антибактериальной) терапии на протяжении 7 дней. По окончании курса в течение 3 мес наблюдения повторных эпизодов бронхообструкции зафиксировано не было.

Особенности течения и лечения острых респираторных инфекций у недоношенных детей на фоне проведения курса пассивной иммунизации представлены в табл. 2.

Хотя достоверность полученных результатов в нашем случае подтвердить невозможно в связи с малым размером выборки, тем не менее, можно отметить положительное влияние паливизумаба на течение бронхолегочной дисплазии и на частоту острых респираторных инфекций у недоношенных детей на протяжении 1–2-го года жизни, что способствует уменьшению частоты госпитализаций и необходимости применения ингаляционной и анти-

Таблица 2. Особенности течения и терапии острых респираторных инфекций у недоношенных детей на фоне проведения курса пассивной иммунизации паливизумабом против респираторно-синцитиальной инфекции

Острые респираторные инфекции	декабрь 2011 — март 2012 (n=16)	апрель 2012 — июнь 2012 (n=16)
Госпитализация	0	0
Антибактериальная терапия	3 (19%)	2 (12,5%)
Наличие обструкции, потребовавшей ингаляционную терапию (Беродуал, Пульмикорт)	7 (44%)	3 (19%)

бактериальной терапии, в целом снижает заболеваемость у таких детей.

Проведение курса пассивной иммунизации показано не только детям с классической (как осложнение длительной искусственной вентиляции легких), но и с новой формой БЛД, у которых частота обострений также может быть достаточно высока.

Заключение

Проведение курса пассивной иммунизации против РСВ-инфекции возможно в «кабинетах катамнеза» отделений второго этапа выхаживания, в амбулаторно-поликлинической сети и т.д. Однако наш опыт показал, что введение паливизумаба в условиях специализированного центра, осуществляющего амбулаторное наблюдение за недоношенными детьми, представляется наиболее целесообразным. В рамках функционирования специализированного центра можно предусмотреть специальные

дни и часы посещения для детей, получающих ежемесячные введения паливизумаба, таким образом изолируя детей группы риска от основного потока пациентов и снижая риск суперинфекции, связанный с длительным пребыванием в очередях в закрытом помещении, чего, к сожалению, трудно избежать в условиях районной поликлиники. Преимуществом специализированного центра также является наличие процедурного кабинета с холодильником в непосредственной близости от врачебного кабинета, что, с одной стороны, обеспечивает необходимые условия для хранения и введения Синагиса, а также существенно сокращает время проведения процедуры для врача и пациента. Наконец, только в условиях специализированного центра возможно быстрое выполнение необходимых обследований (анализ крови, электро- и эхокардиография и др.), что позволяет контролировать течение основного заболевания ребенка, а также своевременно получить дополнительную информацию при каких-либо изменениях состояния ребенка до и после введения препарата.

REFERENCES

1. Kulichenko T.V. Respiratornaya sintsiyal'naya virusnaya infektsiya u detei: novye issledovaniya. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2009; 6 (6): 133-140
2. Ovsyannikov D.Yu. Sistema okazaniya meditsinskoj pomoshchi detyam, stradayushchim bronkholegochnoi displaziei. Ruk-vo dlya praktikuyushchikh vrachei. *M., MDV*, 2010.
3. Wu S.-Y., Bonaparte J., Pyati S. Palivizumab use in very premature infants in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2004; 114: 554-556.
4. Eber E., Zach M.S. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax*. 2001; 56: 317-323.
5. Davydova I.V. Formirovanie, techenie i iskhody bronkholegochnoi displazii u detei. Avtoref. diss. ... *dokt. med. nauk. M.* 2010. 48 s.
6. Northway W.H.Jr., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N. Engl. J. Med.* 1967; 276: 357-368.
7. Markestad T., Fitzhardinge P.M. Growth and development in children recovering from bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatrics*. 1981; 98: 597-602.
8. Mayes L., Perkett E., Stahleman M.T. Severe bronchopulmonary dysplasia: a retrospective review. *Acta Paediatrica*. 1983; 72 (1-2): 220-229.
9. Yu V.Y.H., Orgill A.A., Lim S.B., Bajuk B., Astbury J. Growth and development of very low birthweight infants recovering from bronchopulmonary dysplasia. *Arch. Dis. Childhood*. 1983; 58: 791-794.
10. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998; 102: 531-537.
11. Checchia P.A., Nalysnyk L., Fernandes A.W., Checchia P.A., Nalysnyk L., Fernandes A.W., Mahadevia P.J., Xu Y., Fahrbach K., Welliver R.C. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2011; 12 (5): 580-588.
12. Korsunskii A.A., Ovsyannikov D.Yu., Degtyarev D.N., Yakovleva I.N., Degtyareva E.A., Bokeriya E.L., Keshishyan E.S., Shamsheva O.V., Pavlova E.S., Krsheminskaya I.V., Igityan Z.S., Markhuliy Kh.M., Balashova E.D., Alyamovskaya G.A., Mironyuk O.V., Potapova O.V. Immunoprofilaktika respiratorno-sintsiyal'noi virusnoi infektsii u detei grupp riska tyazhelogo techeniya: pervye rezul'taty realizatsii Moskovskoi programmy. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012; 9 (3): 22-30.
13. Subramanian K.N., Weisman L.E., Rhodes T., Ariagno R., Sanchez P.J., Steichen J., Givner L.B., Jennings T.L., Top F.H.Jr., Carlin D., Connor E. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *MEDI-493 Study Group. Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998; 17: 110-115.

FOR CORRESPONDENCE

Alyamovskaya Galina Aleksandrovna, MD, pediatrician, Early Age Department, Federal State Budget Institution, Moscow Scientific Institution of Pediatrics and Children's Surgery, Ministry of Health, Russian Federation

Address: 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2; **Tel.:** (495) 483-21-74 **E-mail:** galina45@mail.ru

Keshishyan Yelena Solomonovna, PhD, Professor, Head of Center of Correction of Premature Children Correction, Federal State Budget Institution Moscow Scientific Institution of Pediatrics and Children's Surgery, Ministry of Health, Russian Federation

Address: 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2; **E-mail:** ekeshishian@list.ru