

4. Самсыгина Г.А. Эпидемиология инфекционно-воспалительных заболеваний и роль грибов рода *Candida* у новорожденных детей / Г.А. Самсыгина, Г.Н. Буслаева // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 8. – С. 23–27.

5. Шабалов Н.П. Неонатальный кандидоз / Н.П. Шабалов, Ф.П. Романюк // Педиатрия. – 1995. – № 3. – С. 77–81.

В.В. Фомин, О.Л. Ксенофонтова
*Уральская государственная
медицинская академия,
ДГБ № 11, Центр лабораторной
диагностики*

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АЦИКЛОВИРОМ

Ветряная оспа является одной из самых распространенных инфекций детского возраста. В странах, где не проводится вакцинация, 95 % детей к десятилетнему возрасту становятся серопозитивными к ветряной оспе (М.Н. Sawyer, С.Ж. 1994). Если принять во внимание, что возбудителем ветряной оспы является VZV – типичный представитель семейства герпесвирусов, то ее можно рассматривать как наиболее частую острую форму герпесвирусных инфекций у детей. Поэтому изучение клинико-иммунологических характеристик течения инфекционного процесса при ветряной оспе в какой-то мере может помочь в понимании общих закономерностей иммунологического ответа при герпесвирусных инфекциях у детей.

Клиническая картина ветряной оспы достаточно изучена и остается неизменной уже на протяжении нескольких столетий (впервые заболевание описано в 1767 г. Heberden). Это существенно облегчает исследование иммунологических реакций, четко ограничивая их во времени, позволяет сопоставить их выраженность с клиническим течением заболевания, чтобы выявить достоверные лабораторные критерии разграничения степеней тяжести болезни и, следовательно, определить объем

терапии и оценить ее эффективность. Следует также отметить, что, несмотря на то что заболевание имеет благоприятное течение и в большинстве случаев заканчивается выздоровлением, ветряная оспа может нередко протекать в тяжелой генерализованной висцеральной форме и приводить к поражению внутренних органов и центральной нервной системы. Это особенно часто наблюдается у иммунокомпрометированных детей, а также у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию или высокие дозы кортикостероидных препаратов, число которых в последние годы постоянно растет (Preblud S.R, 1984, Kasper W.J., 1990, Kasper W.J., 1993, Carmack M.A., 1993, Nishioka S.A., 1996), то есть изучение иммунологических реакций при ветряной оспе и разработка более эффективных методов терапии остается актуальной проблемой современной педиатрии.

С учетом актуальности проблемы была поставлена следующая цель работы: научно обоснованная разработка клинических и иммунологических критериев оценки степеней тяжести болезни при ветряной оспе у детей, выявление иммунологических особенностей инфекционного процесса и обоснование оптимальных методов лечения.

Исследования проводились на базе детской многопрофильной клинической больницы № 9 и Центра лабораторной диагностики.

Работа основана на результатах клинического наблюдения и лабораторного обследования 84 больных ветряной оспой в остром периоде заболевания (периоде высыпаний) и в периоде реконвалесценции (формирования корочек). Критерием постановки диагноза явился характерный клинический симптомокомплекс заболевания.

Для исследования иммунологического статуса использовались наборы моноклональных антител для определения количества Т-лимфоцитов (CD3), В-лимфоцитов (CD20), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), HLA-DR-активированных Т-лимфоцитов, натуральных киллеров (CD16).

Окрашенные флуохромом клетки анализировали в проточном цитометре «FacsCan» фирмы «Becton Dickinson» по величине прямого и бокового светорассеяния.

Уровень иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови определяли методом реальной иммунодиффузии в агаровом геле. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оценивали антиген-специфическим методом V. Hashkova (1979) в модификации Гриневич Ю.А. при помощи осаждения 3%-м полиэтиленгликолем.

Определение комплемента проводилось путем титрования по 50%-м гемолизу эритроцитов барана (Резинкова Л.С., 1967). Результаты оценивались в условных единицах гемолитической активности.

Фагоцитарная система характеризовалась абсолютным количеством лейкоцитов, функциональной активностью нейтрофилов при помощи нитросинего тетразоля (Маянский А.Н., 1981).

В качестве контроля были взяты иммунологические показатели здоровых детей, обследованных в г. Екатеринбурге, которые отражены в сборнике научных статей «Актуальные проблемы детских инфекционных болезней» (Екатеринбург, 2001).

Обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней (m), квадратичного отклонения. Показатель достоверности различий (p) определялся по таблицам Стьюдента – Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа использован коэффициент корреляции Спирмена.

Все статистические параметры были вычислены с использованием персонального компьютера IBM/PC/AT, с помощью программы «Microsoft Excel».

По возрасту дети распределились следующим образом: дети младше одного года – 10 человек (12 %), от одного года до трех лет – 19 (23 %), от трех до семи лет – 29 (34 %) и от семи до четырнадцати лет – 29 (34 %).

В ходе работы были выделены следующие критерии для определения степени тяжести болезни: выраженность инфекционного токсикоза, температурная реакция, интенсивность и распространенность высыпаний, вовлечение в процесс слизистых оболочек, развитие осложнений.

Из 84 больных у 34 (41 %) ветряная оспа протекала в легкой, у 33 (39 %) – в среднетяжелой и у 17 (20 %) – в тяжелой форме.

На основании проведенных нами исследований были получены следующие результаты.

Отягощенный преморбидный фон отмечен у 52 детей (62 %), из них перинатальное поражение ЦНС наблюдалось у 37 больных (44 %), часто переносимые вирусные инфекции — у 33 (39 %), атопический дерматит — у 8 (9 %) и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы — у 11 (13 %). Ветряная оспа возникала на фоне: ремиссии острого лимфобластного лейкоза у 3 больных (4 %), впервые выявленного сахарного диабета — у 1 больного (1 %) и применения кортикостероидных препаратов — у 4 детей. Не выявлено прямой зависимости клинического течения ветряной оспы от преморбидного фона детей. Отмечено только, что все дети с бактериальными осложнениями имели в анамнезе часто переносимые вирусные инфекции, а дети с поражением ЦНС в 75 % — указания на аллергические реакции. У 2 из 4 наблюдавшихся иммунокомпрометированных детей развилась тяжелая форма болезни, в одном случае — с летальным исходом, причиной которого явилась висцеральная форма ветряной оспы. Возможно, эти факторы являются предрасполагающими к развитию данных состояний, хотя прямая корреляционная связь не доказана.

Как уже упоминалось, в настоящее время ветряная оспа сохраняет свой характерный симптомокомплекс: включающий острое начало, экзантему и лихорадку. Продромальный период отмечен только у 3 % детей. У обследованных детей экзантема имела папуло-везикулезный, везикулезный или буллезный характер, высыпания сопровождалась интенсивным зудом у 88 % больных и лихорадкой у 83 % детей. Другими клиническими проявлениями острого периода заболевания являлись: катаральный конъюнктивит у 26 %, гиперемия зева, кашель, насморк — у 18 %, рвота — у 7 %, диарея у 3 % больных. Заболевание протекало благоприятно и заканчивалось выздоровлением. Лишь у одного ребенка, получавшего высокие дозы кортикостероидов рег. ос. по поводу недифференцированного коллагеноза имел место летальный исход.

Основной иммунологической закономерностью ветряной оспы у детей всех возрастных групп было транзитное сни-

жение в остром периоде болезни показателей Т-клеточного иммунитета, при котором наблюдалось низкое число Т-клеток (CD3) и Т-хелперов (CD4) ($p < 0,05$). Показатели гуморального звена иммунитета (IgM и ЦИК) были значительно выше нормативных (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гемо- и иммунограммы ($M \pm m$) острого периода ветряной оспы в зависимости от возраста

Показатели	Возраст детей			
	до 1 года	1-3 года	3-7 лет	7-14 лет
Лейкоциты* 10^9 /л	7,99 \pm 1,08	6,98 \pm 0,93	7,35 \pm 0,67	5,66 \pm 0,25
Лимфоциты* 10^9 /л	3,29 \pm 0,52*	3,24 \pm 0,49*	2,72 \pm 0,29*	1,81 \pm 0,13*
Нейтрофилы* 10^9 /л	4,23 \pm 0,51*	3,23 \pm 0,51*	4,09 \pm 0,5*	3,28 \pm 0,21
Моноциты* 10^9 /л	0,62 \pm 0,09	0,42 \pm 0,06*	0,51 \pm 0,06*	0,40 \pm 0,03*
CD3* 10^9 /л	2,42 \pm 0,66*	2,28 \pm 0,42*	1,84 \pm 0,21*	1,26 \pm 0,09*
CD4* 10^9 /л	1,07 \pm 0,16*	0,95 \pm 0,18*	0,87 \pm 0,09*	0,65 \pm 0,05*
CD8* 10^9 /л	1,08 \pm 0,23	0,95 \pm 0,18*	0,68 \pm 0,1*	0,57 \pm 0,06*
CD16* 10^9 /л	0,34 \pm 0,09	0,27 \pm 0,07*	0,20 \pm 0,04*	0,14 \pm 0,02*
CD20 * 10 ⁹	0,79 \pm 0,15*	0,61 \pm 0,11	0,38 \pm 0,05*	0,2 \pm 0,02*
IgG г/л	7,2 \pm 0,68*	10,08 \pm 1,4*	9,48 \pm 0,84	10,38 \pm 0,43
IgM г/л	1,28 \pm 0,17*	1,88 \pm 0,22*	2,26 \pm 0,32	1,73 \pm 0,15*
IgA г/л	0,3 \pm 0,06	0,66 \pm 0,11	1,28 \pm 0,17	1,24 \pm 0,12
ЦИК е.о.п.	65,00 \pm 11,28	106,82 \pm 10,09*	100 \pm 13,5*	96,85 \pm 7,71*
НСТ	29,83 \pm 4,59*	18,38 \pm 2,1	22,06 \pm 3,89	12,63 \pm 1,71*
СН50 ед.	53,69 \pm 2,34	52,27 \pm 2,03	54,35 \pm 1,84	54,7 \pm 1,47*

* — достоверность разницы с нормативными показателями $p \leq 0,05$.

Восприимчивость к ветряной оспе составляет 95–100 %, и повторные случаи заболевания возникают редко. Выявленные нами высокие показатели IgM отражали формирование первичного иммунного ответа у больных впервые инфицированных герпес-вирусом III типа. Снижение числа Т (CD3)-

лимфоцитов, видимо, было обусловлено большей заинтересованностью при развитии инфекционного процесса при ветряной оспе Т-хелперов первого порядка, участвующих в регуляции клеточного иммунитета, при этом сохранялась адекватная функция Т-хелперов второго порядка, так как содержание иммуноглобулинов превышало нормативные показатели.

Клиника ветряной оспы зависела от возраста. У детей до 1 года чаще отмечалась субфебрильная или нормальная температура тела, длительность лихорадки была минимальной и сохранялась $2,1 \pm 0,44$ дня, реже наблюдалась энантема. Выявленные клинические особенности наблюдались на фоне следующих иммунологических феноменов: CD3- и CD4-лимфопении, нормального уровня цитотоксических клеток (CD8 и NK), высокого содержания IgG, IgM и ЦИК. Высокое содержание IgG, видимо, не отражало вторичный иммунный ответ, и было преимущественно обусловлено материнскими IgG, которые катаболизируются после одного года. Высокая корреляционная связь между Т (CD3) и В (CD20)-лимфоцитами, В-лимфоцитами (CD20) и активированными Т-лимфоцитами (HLA-DR), Т-хелперами (CD4) и IgM ($p \leq 0,001$) — все это обуславливало адекватную реакцию на антигенное воздействие и приводило к возникновению легкой формы ветряной оспы у детей до 1 года.

У детей старше 1 года лихорадка была фебрильной и более длительной, сыпь нередко принимала буллезный характер, отмечалась энантема и чаще наблюдалось поражение центральной нервной системы. Иммунологический статус таких детей характеризовался снижением не только Т-лимфоцитов (CD3) и Т-хелперов (CD4), но и Т-супрессоров (CD8) и натуральных киллеров (CD16), отсутствием кооперации между Т (CD3) и В-лимфоцитами (CD20), Т-хелперами (CD4) и В-лимфоцитами (CD20), что, возможно, и приводило к развитию тяжелой формы ветряной оспы у пациентов данной возрастной группы.

В ходе заболевания число Т-клеток (CD3) и Т-хелперов (CD4) нарастало до нормативных показателей, концентрации ЦИК оставались высокими.

Установлены клинико-иммунологические особенности форм тяжести болезни при ветряной оспе. Для легкой формы характерна типичная везикулезная сыпь, отсутствие поражения слизистых, кратковременная лихорадка. Для среднетяжелой – высыпания не только на коже, но и на слизистых, фебрильная температура тела, которая может сохраняться до 4-х дней. Для тяжелой формы – буллезная экзантема, энантема, стойкая фебрильная лихорадка, удлинение периода высыпаний более 5 дней, вовлечение в процесс центральной нервной системы.

Проведенное иммунологическое исследование позволило выявить дополнительные параклинические критерии, уточняющие степени тяжести болезни. Снижение количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4) и нарастание концентрации ЦИК наблюдалось при любой форме тяжести болезни при ветряной оспе (табл. 2). Но если при легкой форме данные показатели находились в пределах 1–2 сигмальных отклонений, то при среднетяжелой и тяжелой форме они снижались более чем на 2 сигмальных отклонения по сравнению с нормативными. Среднетяжелая и тяжелая форма болезни характеризовались также низкими числами Т-супрессоров (CD8) и натуральных киллеров (CD16). Таким образом, представляется, что степень тяжести определяется низкими показателями клеточного звена, преимущественно цитотоксических, а также высокими концентрациями ЦИК. Наиболее объективным иммунологическим показателем для оценки степени тяжести болезни является концентрация циркулирующих иммунных комплексов. Так, у больных со среднетяжелой формой ветряной оспы значения ЦИК варьировали в пределах от 24 до 98 е.о.п., у детей с тяжелой формой ветряной оспы – от 96 до 200 е.о.п. Концентрации ЦИК выше 100 е.о.п. имели 95 % детей с тяжелой формой ветряной оспы. Другим критерием для определения формы тяжести ветряной оспы может являться количество лимфоцитов. При среднетяжелой форме болезни количество лимфоцитов варьировало от $1,56 \cdot 10^9/\text{л}$ до $3,29 \cdot 10^9/\text{л}$, при тяжелой форме – от $0,78 \cdot 10^9/\text{л}$ до $1,6 \cdot 10^9/\text{л}$. Абсолютное число лимфоцитов менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ с 75%-й вероятнос-

тью свидетельствует о том, что у больного ветряная оспа протекает в тяжелой форме.

Таблица 2

Показатели гемо- и иммунограммы ($M \pm m$) острого периода ветряной оспы в зависимости от степени тяжести болезни

Показатели	Степень тяжести болезни		
	легкая	среднетяжелая	тяжелая
Лейкоциты* $10^9/л$	6,32±0,9	5,58±0,43	5,86±0,4
Лимфоциты* $10^9/л$	2,27±0,26*	1,88±0,22*	1,34±0,18* **
Нейтрофилы* $10^9/л$	3,18±0,06	3,5±0,33	3,84±0,34
Моноциты* $10^9/л$	0,41±0,07	0,33±0,04	0,43±0,06
CD3* $10^9/л$	1,52±0,15*	1,31±0,12*	0,95±0,12* ** ***
CD4* $10^9/л$	0,81±0,06*	0,62±0,06*	0,38±0,04* ** ***
CD8* $10^9/л$	0,92±0,09	0,63±0,09	0,49±0,1
CD16* $10^9/л$	0,3±0,03	0,11±0,02*	0,08±0,01* **
CD20 * $10^9/л$	0,31±0,05*	0,22±0,06*	0,2±0,04*
IgG г/л	10,25±1,07	9,53±0,84	10,33±0,95
IgM г/л	1,63±0,28	2,5±0,73	1,9±0,19
IgA г/л	1,19±0,21	1,22±0,15	1,75±0,28
ЦИК е.о.п.	74,08±2,66	78,82±11,31	128,5±11,7* ** ***
НСТ	23,88±1,36	20,23±4,74	16,56±2,67
CH50 ед.	52,35±2,32	53,93±2,5	52,78±1,59

* – достоверность разницы показателей с легкой формой $p \leq 0,05$.

** – достоверность разницы с показателями легкой формы $p \leq 0,05$.

Одним из ведущих факторов возникновения заболевания является дискоординация адаптивных процессов в результате взаимодействия иммунологических факторов и антигена, что существенно влияет на развитие той или иной формы тяжести болезни. При легкой форме кооперация T(CD3) и В (CD20)-клеток сопровождалась высокими показателями моноцитов, возможно, нейтрализующих циркулирующие иммунные комплексы, наблюдалась содружественная реакция натуральных киллеров (CD16), гранулоцитов и моноцитов ($r = 0,32$, $p \leq 0,05$). При тяжелой форме болезни нарушалась кооперация клеточного и гуморального звена иммунитета,

и иммунологическая реакция из защитной становилась повреждающей. Нарастание концентрации циркулирующих иммунных комплексов как адаптивная защитная реакция, направленная на уменьшение дозы антигена, принимала патологический характер, избыточное содержание ЦИК, возможно, приводило к поражению эндотелия сосудов органов мишеней: кожи и внутренних органов.

Исходя из полученных данных, можно выделить 2 типа иммунологических реакций при ветряной оспе. Первый тип отличается более эффективным реагированием клеточного звена, проявляющимся в высоком содержании Т-супрессоров (CD8) и натуральных киллеров (CD16), кооперацией Т (CD3), В (CD20)-лимфоцитов и моноцитов, сопровождается выработкой IgG и IgM, что способствует инактивации вируса, нейтрализации ЦИК. Такой тип иммунологических реакций характерен для легкой и среднетяжелой формы болезни при ветряной оспе. Для второго типа иммунологической перестройки характерны низкие уровни Т-супрессоров (CD8) и натуральных киллеров (CD16), отсутствие кооперации между Т (CD3) и В (CD20)-лимфоцитами и моноцитами, в результате чего, возможно, более длительно сохраняется фаза виремии, значительно нарастает концентрация ЦИК, приводящая к поражению различных органов. Такой тип иммунологического реагирования характерен для тяжелой формы болезни при ветряной оспе.

В ходе работы были проведены клинико-иммунологические исследования оценки эффективности ацикловира при ветряной оспе. Показано, что клинический эффект достигался при назначении его только в ранние сроки (1–2 день болезни) и проявлялся в уменьшении лихорадочного периода ($p \leq 0,05$) и продолжительности периода высыпаний. Иммунологический эффект наблюдался независимо от сроков назначения ацикловира. Отмечалось нарастание числа Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8) и натуральных киллеров (CD16), уровня НСТ-теста и снижение концентрации ЦИК ($p \leq 0,05$) в периоде реконвалесценции (табл. 3). Можно было предположить, что терапия ацикловиrom уменьшала дозу вируса, а значит, и снижала содержание ЦИК и затраты цитотоксических клеток на нейтрализацию вируса и пораженных им клеток.

Таблица 3

**Динамика показателей гуморального звена иммунитета ($M \pm m$)
больных ветряной оспой и терапия ацикловиром**

Показатели	Первое обследование		Второе обследование	
	ацикловир «+»	ацикловир «-»	ацикловир «+»	ацикловир «-»
Лейкоциты * 10^9 /л	7,09±1,13	6,1±0,38	7,85±0,49**	6,58±0,31
Лимфоциты * 10^9 /л	2,75±0,37	1,94±0,19	3,57±0,32*	2,51±0,21
Нейтрофилы * 10^9 /л	3,63±0,81	3,64±0,3	3,55±0,32	3,61±0,27
Моноциты * 10^9 /л	0,56±0,1	0,4±0,04	0,38±0,04	0,35±0,05
CD3* 10^9 /л	1,73±0,24	1,40±0,13	2,57±0,21*	1,63±0,14
CD4* 10^9 /л	0,86±0,12	0,69±0,06	1,35±0,18*	0,9±0,08
CD8 * 10^9 /л	0,78±0,15	0,58±0,07	1,23±0,01*	0,61±0,05
CD16 * 10^9 /л	0,23±0,05	0,12±0,01	1,41±0,06*	0,21±0,04
CD20* 10^9 /л	0,34±0,05	0,24±0,04	0,48±0,07*	0,44±0,05
IgG г/л	8,25±0,72	10,72±0,64	10,81±1,32	11,25±1,01
IgM г/л	1,68±0,14	1,84±0,19	1,81±0,19	1,68±0,16
IgA г/л	0,83±0,09	1,28±0,14	1,04±0,17	1,38±0,15
ЦИК с.о.п.	85,92±7,16	101±10,82	54,42±2,13*	99,65±11,9
HCT	11,3±2,16	15,8±2,4	22,78±4,61*	12,71±1,91
CH50 ед.	57,4±1,78	53,79±1,76	59,15±1,83	52,67±1,74

* – достоверность разницы показателей у детей, получавших ацикловир, и у детей, получавших симптоматическую терапию, $p \leq 0,05$.

Выводы

1. Ветряная оспа – инфекция, для которой характерно острое начало, отсутствие продромального периода у 97 % детей, появление типичной везикулезной сыпи на 1–2 день, субфебрильная или фебрильная лихорадка. Клиника ветряной оспы за последние 50–60 лет не изменилась.

2. Независимо от формы тяжести болезни и возраста детей в остром периоде ветряной оспы наблюдается уменьшение числа лимфоцитов, Т-клеток (CD3), Т-хелперов (CD8) и высокое содержание ЦИК. В период образования корочек показатели Т-клеточного звена иммунитета нормализовались и оставались высокими только показатели ЦИК.

3. Клинико-иммунологическими феноменами, характеризующими тяжелую форму болезни при ветряной оспе, являются: удлинение периода высыпаний, буллезный характер сыпи, поражение ЦНС, низкие уровни содержания цитотоксических клеток (CD8, CD16) и отсутствие кооперации между Т (CD3) и В (CD20)-лимфоцитами, высокие концентрации ЦИК.

4. Установлены два типа иммунологического реагирования: для первого типа характерно высокое содержание CD3, CD8, CD16, высокая корреляционная связь между CD3- и CD20-лимфоцитами, для второго – низкие уровни CD8, CD16 и отсутствие корреляционной связи между CD3- и CD20-клетками.

5. Клинический эффект от применения ацикловира достигался при назначении его только в ранние сроки и проявлялся в уменьшении лихорадочного периода и продолжительности периода высыпаний. Иммунологический эффект не зависел от сроков назначения ацикловира и характеризовался нарастанием чисел Т- лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8) и натуральных киллеров (CD16), уровня НСТ-теста и снижением концентрации ЦИК в периоде реконвалесценции.

Список литературы

1. *Sawyer M. H.* Detection of varicella-zoster virus DNA in the oropharynx and blood of patients with varicella / M.H. Sawyer, Y.N. Wu, C.J. Chamberlin, C.Burgos, S.K. Brodine, W.A. Bowler, A. LaRocco, E.G. Oldfield 3rd, M.R.Wallace // *Infect Dis.* – 1994. – Vol. 166. – № 4. – P. 885–888.

2. *Preblud S. R.* Varicella: clinical manifestations, epidemiology and health impact in children. / S.R. Preblud, W.A. Orenstein, K.J. Bart // *Pediatr Infect Dis.* – 1984. – Vol. 3. – № 6. – P. 505–509.

3. *Kasper WJ.* Fatal varicella after a single course of corticosteroids. / W.J.Kasper, P.M. Howe // *Pediatr Infect Dis J.* – 1990. – Vol. 9. – № 10. – P. 729–732.

4. *Carmack M.A.* Multifocal leukoencephalitis caused by varicella-zoster virus in a child with leukemia: successful treatment with acyclovir. / M.A. Carmack, J.Twiss, D.R. Enzmann, M.D. Amylon, A.M.L Arvin // *Pediatr Infect Dis J.* – 1993. – Vol. 12. – № 5. – P. 402–406.

5. *Nishioka S.A.* Corticosteroids and risk of complicated varicella / S.A.Nishioka // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 1995. – Vol. 150. – № 12. – P. 13–14.