

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ У МЛАДЕНЦЕВ

© А.А. Кузнецова, А.А. Пахомова, С.И. Петрова, Ю.В. Пешехонова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 13.02.2016

Принята к печати: 01.04.2016

Резюме. Нейроэндокринная гиперплазия у младенцев (НЭГМ) — это интерстициальное заболевание легких детей первых двух лет жизни, характеризующееся наличием персистирующего тахипноэ, мелкопузырчатых хрипов, гипоксемии, не достигающей до степени кислородозависимости, и гиперплазией бомбезинпозитивных нейроэндокринных клеток периферических дыхательных путей. Патогномоничными симптомами НЭГМ на снимках компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) являются: симптом мозаичной перфузии более чем в четырех сегментах легких, симптом «матового стекла», наиболее заметный в средней доле правого легкого и язычковых сегментах левого легкого. Ключевым звеном в постановке этого редкого заболевания является сочетание клинических проявлений с данными КТВР. На данный момент не разработано специфического лечения для таких больных, дети с диагнозом НЭГМ требуют особого наблюдения, так как не известно, имеет ли это заболевание связь с идиопатической диффузной гиперплазией ПНЕ-клеток у взрослых (IDYPNC), как эта патология может повлиять на развитие легких и функцию легких во взрослом организме. У большинства пациентов с НЭГМ наблюдаются хорошие клинические результаты и не зарегистрировано ни одного случая со смертельным исходом. В данной статье представлен случай НЭГМ, диагностированный у ребенка 1 года 6 месяцев, который поступил в пульмонологическое отделение СПбГПМУ с жалобами на одышку и кашель.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких; нейроэндокринная гиперплазия младенцев; нейроэндокринные клетки; персистирующее тахипноэ младенцев.

NEUROENDOCRINE CELL HYPERPLASIA OF INFANCY

© A.A. Kuznetsova, A.A. Pakhomova, S.I. Petrova, Yu.V. Peshekhonova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):170-175

Received: 13.02.2016

Accepted: 01.04.2016

Abstract. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI) is a disease of the unknown etiology which is one of the rare, insufficiently explored interstitial lung diseases. It might be encountered among children up to two years old and it is characterized by persistent tachypnea, crackles, hypoxemia without being oxygen-dependent and hyperplasia of bombesin-positive neuroendocrine cells of peripheral respiratory tracts in lung biopsy. The lung CT shows that there are mosaic attenuation air trapping involving more than four lung segments and ground glass opacity mostly marked in the middle lobe of the right lung and lingular segments of the left lung. A precise diagnosis establishment based on a combination of clinical signs and HRCT data is possible without implementation of invasive research methods, lung biopsy in particular. At present there is no specific treatment for this disease; infants diagnosed with NEHI require special monitoring since it is not known whether this disease has a connection with idiopathic diffuse hyperplasia of PNE-cells of adults (IDYPNC) and how this pathology might affect lung development and their function in adults. The most part of patients with NEHI have satisfactory clinical results and there have been no fatal cases. Despite such positive data on this understudied disease, infants with NEHI require special monitoring and comprehensive research since long-term effects of this disease in an older age are still undiscovered. In this article case of NEHI in 1,5 years old child with a complaint for tachypnea and cough is submitted.

Keywords: interstitial lung diseases; neuroendocrine cell hyperplasia of infancy; neuroendocrine cell hyperplasia of infancy; neuroendocrine cells; persistent tachypnea of infancy.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринная гиперплазия у младенцев (НЭГМ) — это редкое интерстициальное заболе-

вание легких (ИЗЛ) неизвестной этиологии, встречающееся преимущественно у детей первых двух лет жизни, для которого характерно сочетание ги-

перплазии бомбезинпозитивных нейроэндокринных клеток периферических дыхательных путей в биоптате легких с клинической картиной персистирующего тахипноэ, мелкопузырчатых хрипов в легких и гипоксемией [1, 2].

Легочные нейроэндокринные клетки (Pulmonary neuroendocrine cells — PNEC) являются частью диффузной нейроэндокринной системы организма. Впервые они были описаны в 1940-х годах. Система PNEC представляет собой популяцию клеток дыхательного эпителия, обладающих эндокринными и паракринными функциями, ассоциированную с нервными волокнами [11, 13]. В дыхательном эпителии они встречаются в виде единичных клеток (PNEC) или в виде конгломератов — нейроэндокринных телец (Neuroendocrine bodies — NEBs) [1, 2, 13]. Обращает на себя внимание тот факт, что у развивающегося плода и новорожденного PNECs и NEBs гораздо больше, чем у взрослых, что может указывать на их значимость в процессе внутриутробного развития легких [1, 2]. Первые PNECs находят на 8-й неделе гестации в псевдогландулярный период онтогенеза легких, а первые бомбезинпозитивные клетки — на 10-й неделе гестации [13]. Нейроэндокринные клетки достигают пика своей активности примерно к середине беременности, а после рождения происходит физиологический регресс этих клеток, нарушение этого процесса рассматривается как один из механизмов развития заболевания [1, 2]. С 1993 года принято считать, что основными функциями данных клеток легких являются регуляция роста и дифференцировка легочных структур на ранних стадиях органогенеза. В постнатальный период PNECs, а особенно иннервированные NEBs, могут функционировать как легочные хеморецепторы [11, 13]. Значение нейроэндокринных клеток во взрослом организме на данный момент недостаточно изучено. Предполагают, что PNECs могут присутствовать в составе дыхательного эпителия взрослых в качестве пула легочных стволовых клеток [1, 2]. PNECs и NEBs продуцируют ряд биологически активных веществ, основные из них: серотонин, кальцитонин, бомбезинподобный пеп-

тид. Продукты нейроэндокринных клеток за счет своих физиологических эффектов могут участвовать в бронхоконстрикции, пролиферации фибробластов, в синтезе альвеолярными фибробластами цитокинов, а также обладают вазоактивными и иммуномодулирующими свойствами [1, 2, 7].

Этиология НЭГМ на данный момент остается неизвестной. В биоптатах легкого не находят воспалительных клеток, а в анализах BAL не обнаруживалось достаточного количества провоспалительных цитокинов, чтобы можно было с уверенностью говорить о воспалительной этиологии данного заболевания в ее традиционном варианте [5]. Однако некоторые авторы не отрицают возможность развития этого заболевания как вторичного ответа на предшествующие повреждения легких в виде постинфекционного иммунопатологического процесса или как результат аспирации [7]. Также были описаны семейные случаи заболевания, поэтому рассматривают наличие генетического дефекта в основе заболевания, но данных для подтверждения этой гипотезы недостаточно. Возможно, заболевание является результатом генетической предрасположенности к избыточной пролиферации нейроэндокринных клеток в ответ на повреждающие факторы окружающей среды [7]. В настоящее время изучаются новые маркеры НЭГМ в анализах бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), данные о которых могут пролить свет на механизмы и этиологию, а также откроют новые возможности в лечении [4, 5].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание характеризуется синдромом поражения нижних дыхательных путей. В зарубежной литературе называется синдромом интерстициального заболевания легких младенцев (Childhood interstitial lung disease syndrome — chILD syndrome) [1, 2, 12]. Впервые заболевание было описано Deterding et al. в 2005 году. Ведущими симптомами являются тахипноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки, влажные мелкопузырчатые хрипы при аускультации и гипоксемия, не достигающая степени кислородозависимости (рис. 1) [1, 2, 12].

Манифестация у практически здоровых детей на первом году жизни	
Симптомы поражения нижних дыхательных путей (chILD syndrome)	Другие симптомы
<ul style="list-style-type: none"> • тахипноэ; • втяжение уступчивых мест грудной клетки; • влажные хрипы • гипоксемия, не достигающая степени кислородозависимости 	<ul style="list-style-type: none"> • задержка роста и малые прибавки веса; • частые респираторные заболевания

Рис. 1. Симптомы нейроэндокринной гиперплазии у младенцев

Кашель и свистящие хрипы при нейроэндокринной гиперплазии выявляют редко [4, 5]. Несмотря на тахипноэ и гипоксемию, у обследованных детей не наблюдается декомпенсации дыхательной недостаточности и не требуется кислородная поддержка [1, 2]. Отмечены задержка роста и низкая прибавка массы тела. Выявлено увеличение переднезаднего размера грудной клетки у 70% пациентов с подтвержденным диагнозом [9]. Заболевание дебютирует на первом году жизни. В работе R. Deterding среди 15 исследованных пациентов средний возраст манифестации — 3,8 месяца [4]. В отличие от других младенцев с ИЗЛ, обследованные дети с НЭГМ были доношенными, никто из них не требовал интубации и кислородной поддержки при рождении [6].

ДИАГНОСТИКА

Изменения на рентгенограмме органов грудной полости не являются специфичными и напоминают изменения при бронхолите в виде повышения воздушности легочных полей [1, 2]. Типичную картину нейроэндокринной гиперплазии младенцев можно выявить при проведении высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) [3]. Патогномоничным симптомом НЭГМ на снимках ВРКТ является паттерн «мозаичной перфузии» (или мозаичные воздушные ловушки) минимум в 4 долях легких и участки затенения по типу «матового стекла», напоминающие географическую карту, наиболее заметные в средней доле правого легкого и в язычковых сегментах слева [1–3, 10]. При оценке данных ВРКТ опытным рентгенологом чувствительность и специфичность этих признаков

равна 78–83 и 100% соответственно [3]. В отличие от большинства других ИЗЛ диагностика НЭГМ у пациентов с классическими клиническими проявлениями и типичными данными ВРКТ возможна без использования инвазивных методов исследования, таких как биопсия легких. Для постановки диагноза был разработан алгоритм, дающий возможность избежать проведения биопсии при постановке диагноза НЭГМ (рис. 2) [9].

При гистологическом исследовании участков ткани легкого у пациентов с нейроэндокринной гиперплазией специфических изменений не выявлено [7]. Иногда наблюдается некоторое увеличение свободных альвеолярных макрофагов, умеренная гиперплазия гладких мышц и светлых эпителиальных клеток [1, 2]. Исключение признаков хронических заболеваний легких при гистологическом исследовании является одним из важнейших этапов, так как увеличение количества нейроэндокринных клеток часто встречается и при других заболеваниях легких [1, 2, 7]. Когда все признаки других хронических патологических процессов в тканях исключены, возникает необходимость проведения иммуногистохимического исследования для выявления нейроэндокринных бомбезинпозитивных клеток [7]. Нейроэндокринные клетки находят и в биоптатах легких здоровых людей, в норме нейроэндокринные клетки составляют 2–8% всех клеток дыхательного эпителия [7]. Основные критерии постановки диагноза при гистологическом исследовании: увеличение количества бронхиол, в которых обнаруживают нейроэндокринные клетки до 75%, нейроэндокринные клетки составляют

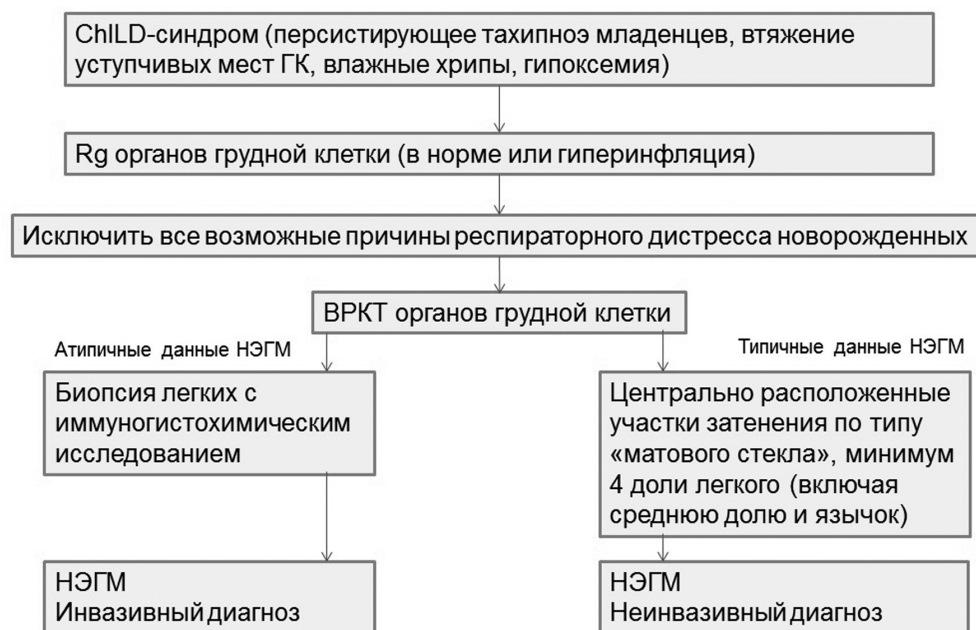


Рис. 2. Алгоритм постановки диагноза нейроэндокринной гиперплазии у младенцев

более 10% от всех клеток дыхательного эпителия, увеличение размеров нейроэпителиальных телец, отсутствие других патологических процессов в тканях [2, 7].

ЛЕЧЕНИЕ

Предпринимались попытки лечения детей с тяжелым течением НЭГМ системными кортикостероидами, но не получено видимого клинического эффекта от этой терапии. Такие дети получали кислородную поддержку. Отмечено, что улучшение наступает с течением времени, чаще всего после двух лет [1, 2].

Прогноз при НЭГМ благоприятный, наблюдается обратное развитие симптомов и улучшение состояния с возрастом. Летальных исходов на данном этапе изучения не зафиксировано [1, 2, 4, 6]. Несмотря на то что у большинства пациентов с НЭГМ наблюдаются хорошие клинические результаты и на данный момент отсутствуют случаи смертельных исходов, НЭГМ требует прицельного изучения. Вероятно, НЭГМ может оказать влияние на развитие легких и их патологию. Кроме того, до сих пор не известно, существует ли связь НЭГМ с идиопатической диффузной гиперплазией PNE-клеток у взрослых (IDYPNC), при которой также наблюдаются множественные карциноидные островки и облитерирующий бронхиолит [1, 2, 8].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ГИПЕРПАЗИИ МЛАДЕНЦЕВ

Пациентка 3. поступила в педиатрическое отделение № 2 СПбГПМУ 11.11.2014 в возрасте 1 год 6 месяцев с жалобами на одышку.

Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в связи с отслойкой плаценты. Роды срочные, самостоятельные на сроке 39–40 недель. Девочка родилась с массой 3670 г, длиной тела 54 см, по шкале Апгар — 8/8 баллов. К груди приложена в родильном зале. Вакцинация BCG-M в роддоме. Выписана из роддома

на 4-е сутки. Находилась на грудном вскармливании до 2,5 месяца. Семейный анамнез по заболеваниям дыхательной и сердечно-сосудистой систем не отягощен. Ребенок от первых родов здоров. Аллергических заболеваний у родственников не наблюдалось.

Из анамнеза заболевания известно, что в ходе профилактического осмотра на приеме у педиатра в возрасте 3 месяцев была выявлена одышка, ЧДД 60/мин, втяжение уступчивых мест грудной клетки, крепитация в легких при аускультации. При этом самочувствие девочки не нарушено, не лихорадила, вела себя активно. Педиатром поставлен диагноз: «Острый обструктивный бронхит». Назначено лечение: ингаляции беродуала, пульмикорта 500 мкг/сут, антибактериальная терапия. На фоне проводимого лечения стойко сохранялась одышка и крепитация, в связи с чем девочка была госпитализирована по месту жительства. На ВРКТ были выявлены изменения по типу «матового стекла» (рис. 3).

Поставлен диагноз «Гиперчувствительный пневмонит», в связи с чем назначен преднизолон 1 мг/кг *per os* и ингаляции с будесонидом. После выписки сохранялась одышка с периодическим нарастанием до 80 дыхательных движений в минуту, отмечено появление кашля при присоединении респираторных инфекций. Сохранялись низкие прибавки в весе и росте: в возрасте 10 месяцев масса — 6800 г, рост — 66 см. Девочка получала системные глюкокортикостероиды (ГКС) 7 месяцев без видимой клинической и КТ-динамики.

При поступлении во 2-е педиатрическое отделение СПбГПМУ 11.11.2014 в возрасте 1 года 6 месяцев состояние по совокупности данных средней тяжести. Общее самочувствие не страдает. Эмоциональный тонус удовлетворительный. Кожные покровы бледные, чистые. Дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, с втяжением уступчивых мест грудной клетки. Острых катаральных явлений нет. Слизистые ротовой полости чистые, розовые, влажные. Лимфатические узлы не увеличены. ЧДД 35–45–60 в минуту. Одышка смешанного характера.

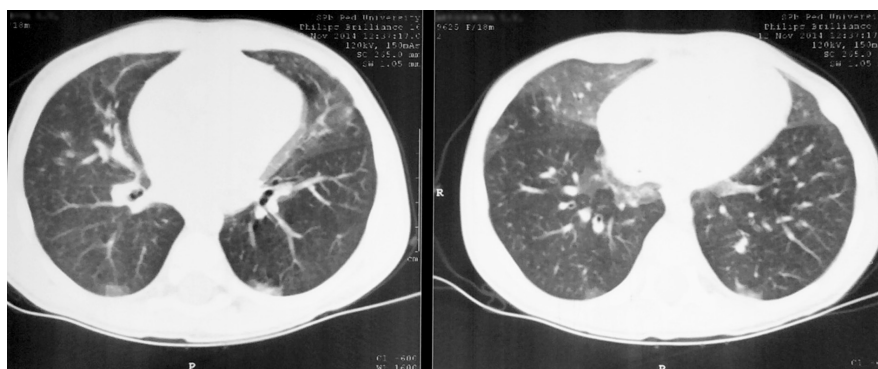


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки № 1

Дыхание жесткое, проводится во все отделы, выслушивается крепитация преимущественно по передней поверхности с обеих сторон, больше слева в верхних отделах. Перкуторно — коробочный оттенок. ЧСС — 115 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум. Живот мягкий, доступен к глубокой пальпации. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Диурез и стул в норме. Клинический анализ крови без патологических изменений, что подтверждает отсутствие воспалительного процесса: эр. — $4,59 \times 10^{12}/л$, Hb — 127 г/л, тр. — $418 \times 10^9/л$, л. $11,2 \times 10^9/л$, п/я — 1%, с/я — 16%, лимф — 81%, мон. — 2%, эоз. — 0%, баз. — 0%, СОЭ — 2 мм/ч. Биохимический анализ крови без отклонений от нормы. Кислотно-основное состояние, сатурация (95%), парциальное давление кислорода (74), парциальное давление углекислого газа (38) в крови в пределах нормы. Проведено обследование для исключения внутриутробных инфекций и других вирусных заболеваний: антитела к вирусу простого герпеса, вирусу Эпштейна–Барр, цитомегаловирусу, *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamidia*, РС, риновирус отрицательны. Также исключались системные васкулиты и аутоиммунные заболевания: показатели ANSA-профиля, иммунный статус в пределах нормы. На ЭКГ ритм синусовый, ЧСС — 111 уд/мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. По результатам Эхо-КТ: сердце сформировано правильно, глобальная сократимость левого желудочка (ЛЖ) не снижена, полости сердца не расширены, миокард не утолщен, диастолическая функция ЛЖ не нарушена, клапанные структуры не изменены, дефекты перегородок не лоцируются, легочной гипертензии не выявлено, перикард без патологии, в полости ЛЖ 2 дополнительные хорды. Данные исследования сердечно-сосудистой системы не дают оснований полагать, что подобные изменения в легких связаны с патологией сердца. При мультиспиральной компьютерной томографии

области грудной клетки определяется неравномерная пневматизация легочной ткани. В S2 правого легкого паравертебрально определяется участок буллезного вздутия. Визуализируются обширные зоны снижения пневматизации в язычковых сегментах левого легкого, в средней доле правого легкого и в S7 с обеих сторон по типу «матового стекла». КТ-данные без динамики по сравнению с предыдущими исследованиями (рис. 4).

Таким образом, клинико-anamnestические данные (манифестация в 3 месяца у изначально здорового доношенного ребенка, тахипноэ, одышка без симптомов респираторной инфекции и синдрома бронхиальной обструкции, диффузная крепитация, отсутствие эпизодов десатурации), специфические данные ВРКТ (симптом «мозаичной перфузии» более чем в 4 долях, изменения по типу «матового стекла», наиболее заметные в средней доле правого легкого и язычковых сегментах левого), отсутствие эффекта от терапии системными ГКС позволили поставить диагноз «Нейроэндокринная гиперплазия у младенцев. ДН I–II». Этот клинический случай подтверждает данные о том, что для постановки диагноза НЭГМ не обязательно использовать инвазивные методы исследования [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НЭГМ является новым, малоизученным интерстициальным заболеванием легких, но постановка точного диагноза на основании сочетания клинических проявлений и данных ВРКТ возможна без использования инвазивных методов исследования, в частности биопсии легкого. У большинства пациентов с НЭГМ наблюдаются хорошие клинические результаты и не зарегистрировано ни одного случая со смертельным исходом. Несмотря на столь позитивные данные об этом малоизученном заболевании, дети с НЭГМ требуют особого наблюдения и тщательных исследований, так как неизвестны отдаленные последствия заболевания в более старшем возрасте.

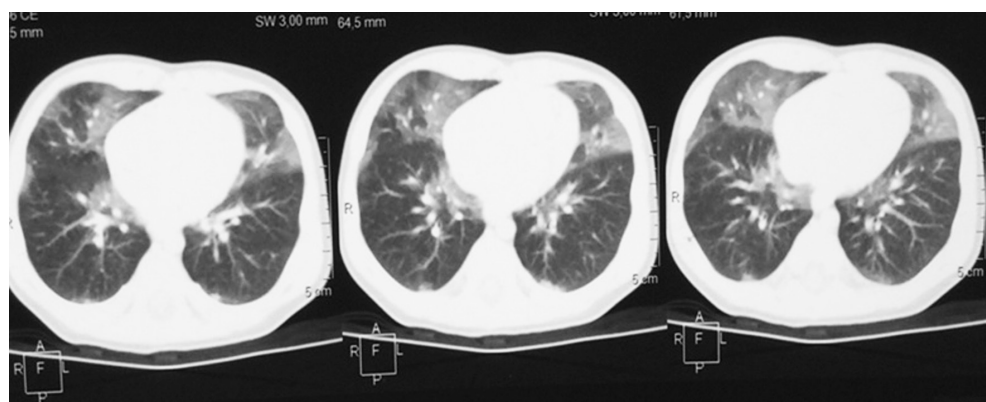


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки № 2

ЛИТЕРАТУРА

1. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев: монография. – М.: РУДН, 2014. – С. 182. [Ovsyannikov DY, Boytsova EV, Belyashova MA, Asherova IK. Interstitialnye zabolevaniya legkikh u mladentsev: monografiya. Moscow: RUDN; 2014:182. (In Russ).]
2. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Зайцева Н.О., и др. Редкое интерстициальное заболевание легких – нейроэндокринная гиперплазия младенцев. Педиатрия // Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 3. – С. 33–37. [Ovsyannikov DY, Belyashova MA, Zaytseva NO, et al. Redkoe interstitial'noe zabolevanie legkikh – neyroendokrinnaya giperplaziya mladentsev. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2013;3:33-37. (In Russ).]
3. Brody AS, Guillerman RP, Hay TC, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(1): 238-244. doi: 10.2214/AJR.09.2743.
4. Deterding RR, Pye C, Fan LL, et al. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2005 Aug;40(2): 157-65. doi: 10.1002/ppul.20243.
5. Deterding RR. Infants and Young Children with Children's Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010 Mar;23(1):25-31. doi: 10.1089/ped.2010.0011.
6. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11): 1120-1128. doi: 10.1164/rccm.200703-393OC.
7. Dishop MK. Diagnostic Pathology of Diffuse Lung Disease in Children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010;23(1):69-85. doi: 10.1089/ped.2010.0007.
8. Glasser SW, Hardie WD, Hagood JS. Pathogenesis of interstitial lung disease in children and adults. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. 2010;23: 9-14. doi: 10.1089/ped.2010.0004.
9. Gomes VC, Silva MC, Maia Filho JH, et al. Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series. *J Bras Pneumol*. 39(5): 569-578. doi: 10.1590/S1806-37132013000500007.
10. Guillerman RP. Imaging of childhood interstitial lung disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010;23(1):43-68. doi: 10.1089/ped.2010.0010.
11. Hamvas A, Deterding R, Balch WE, et al. Diffuse lung disease in children: Summary of a scientific conference. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(4):400-409. doi: 10.1002/ppul.22805.
12. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:376-394. doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
13. Linnoila RI. Functional facets of the pulmonary neuroendocrine system. *Laboratory Investigation*. 2006;86: 425-444. doi: 10.1038/labinvest.3700412.

◆ Информация об авторах

Алла Александровна Кузнецова — д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pediatr-kuznetsova@yandex.ru.

Анастасия Александровна Пахомова — ординатор, кафедра факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: eziknastya@gmail.com.

Светлана Ивановна Петрова — канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dmsvetlana1@ya.ru.

Юлия Владимировна Пешехонова — канд. мед. наук, ассистент, педиатрическое отделение № 2. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: peshekhonova@mail.ru.

◆ Information about the authors

Alla A. Kuznetsova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Faculty Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: pediatr-kuznetsova@yandex.ru.

Anastasiia A. Pakhomova — Resident doctor, Department of Faculty Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: eziknastya@gmail.com.

Svetlana I. Petrova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: dmsvetlana1@ya.ru.

Yuliya V. Peshekhonova — MD, PhD, Associate Professor, Pediatric Department No 2. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: peshekhonova@mail.ru.