

МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЙ РЕГИОНАРНОГО МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ МИНДАЛИН И АДЕНОИДОВ

*Т. А. Нагаева, Д. А. Пономарева, Е. А. Фурманова,
В. А. Желев, Е. В. Михалев, Н. И. Басарева*

Цель – для изучения особенностей регионарного мукозального иммунитета ротоносоглотки у часто болеющих детей с патологией миндалин и аденоидов проведено обследование 100 дошкольников возрастной группы 4–6 лет. Результаты исследования выявили изменения показателей системы матриксных металлопротеиназы иммуноцитокينوвого профиля слюны пациентов с патологией аденонозиллярной системы, позволяющих установить диагностические маркеры формирования и течения воспалительного процесса.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, цитокины, гипертрофия миндалин, аденоиды.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема педиатрического сопровождения часто и длительно болеющих детей (далее – ЧБД) остается нерешенной для практического здравоохранения. ЧБД относятся к группе высокого риска по формированию хронических воспалительных процессов в органах дыхания, прежде всего, в носо- и ротоглотке, риску хирургического лечения оториноларингологической патологии [1–2]. Накоплен материал, касающийся изучения генеза иммунных дисфункций у ЧБД [3–8]. Миндалины и аденоиды представляют собой «ассоциированную с носом лимфоидную ткань» (NALT) и являются первой линией защиты слизистых оболочек от микроорганизмов. В фолликулах с зародышевыми центрами проходят начальные этапы формирования антиген-специфических лимфоцитов, в эффекторных зонах слизистой оболочки разворачивается целый спектр иммунных реакций, происходит выделение цитокинов, секреторных иммуноглобулинов (IgA) [9]. На современном этапе актуальным является дальнейшее изучение мукозального иммунитета слизистой оболочки носа и носоглотки у детей с па-

тологией ЛОР-органов [10]. Особый интерес в этом плане представляет неинвазивное исследование (в отделяемом носо- и ротоглотки) уровня провоспалительных цитокинов: интерлейкина-8 (ИЛ-8) и интерлейкина-17 (ИЛ-17), активно участвующих в реализации воспалительного процесса при вирусно-бактериальной инфекции.

В настоящее время доказано, что персистирующая вирусная инфекция способна индуцировать дисбаланс в системе протеолитических ферментов – тканевых матриксных металлопротеиназ (ММР) и их ингибиторов [11–12]. Некоторые исследователи предлагают определять уровень ММР в качестве маркеров воспалительного процесса [13]. Вместе с тем не изучено, какие молекулярные маркеры могут указывать на повышенный риск формирования хронической патологии в диспансерной группе ЧБД, что затрудняет организацию индивидуальных превентивных мероприятий на донозологическом этапе.

Цель исследования – установить особенности регионарного мукозального иммунитета ротоносо-

INDICANTS OF DEFECTS IN REGIONAL MUCOSAL IMMUNITY AMONG SICKLY CHILDREN WITH PATHOLOGY OF TONSILS AND ADENOIDS

T. A. Nagaeva, D. A. Ponomareva, E. A. Furmanova, V. A. Zhelev, E. V. Mikhalev, N. I. Basareva

There were examined 100 pre-school children at the age of 4–6 to study the peculiarities of the regional mucosal immunity of the stomato- and nasopharynx among frequently ill children with the pathology of the tonsils and adenoids. The results of the study revealed changes in the parameters of the matrix metalloproteinases system and the saliva immunocytokine profile of patients with the pathology of the adenotonsillar system. These results make it possible to establish diagnostic indicants for the formation and course of an inflammatory process.

Keywords: matrix metalloproteinases, cytokines, tonsillar hypertrophy, adenoids.

глотки у часто болеющих детей с патологией миндалин и аденоидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе поликлинического отделения № 3 ОГАУЗ «Детская больница» № 2 г. Томска и Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Проведено проспективное сравнительное исследование с последовательным включением детей (рис.1). Критерии включения: амбулаторно наблюдаемые часто болеющие дети с патологией миндалин и аденоидов (хронический тонзиллит, хронический аденоидит, гипертрофия миндалин, гипертрофия аденоидов), посещающие детские дошкольные образовательные учреждения более 1 года.

Лабораторный блок обследования проведен: в период реконвалесценции после перенесенного острого респираторного заболевания (ОРЗ) более 1 месяца; в период ремиссии после обострения хронической патологии адено tonsиллярной системы сроком более 1 месяца (при включении детей в 1 группу наблюдения). *Критерии исключения:* ЧБД с аллергическими заболеваниями, наличием пороков развития внутренних органов, врожденных нарушений системы иммунитета, хронических заболеваний других систем, ВИЧ-инфицированности; заболевания миндалин и аденоидов, требующих оперативного лечения; предшествующий лабораторному исследованию (менее 1 месяца) прием препаратов, влияющих на иммунную систему (иммуномодуляторы, цитостатики, гормональные препараты, витамины).



Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: ИЛ – интерлейкин, ММР – матриксная металлопротеиназа.

В группы наблюдения включено 100 ЧБД в возрасте 4–6 лет, которые в зависимости от наличия и формы патологии миндалин и аденоидов были разделены на группы. Первую группу (1 группа) составили 40 детей, страдающих хроническими заболеваниями адено tonsиллярной системы, из которых 17 (42,5 %) детей имели хронический тонзиллит (J35.0), 11 (27,5 %) – хронический аденоидит (J35.9), 12 (30 %) детей – сочетанную форму патологии (J35.0). Вторую группу (2 группа) составили 45 ЧБД с гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки: с гипертрофией аденоидов (J35.2) – 20 (45 %) детей, с гипертрофией небных миндалин (J35.1) – 12 (26 %) детей, со смешанной формой гипертрофии (J35.3) – 13 (29 %) детей. В третью группу (группа сравнения) включено 15 ЧБД без клинических проявлений со стороны ЛОР-органов. Контроль составили 20 здоровых детей, сопоставимых по полу, возрасту, степени адаптированности к дошкольному учреждению с пациентами основных групп.

Клиничко-анамнестический методы исследования включали сбор анамнеза, анализ медицинской документации (амбулаторные карты – ф.112/у, ф.026/у)

с расчетом индекса резистентности (Ir) к ОРЗ, физикальное обследование, консультацию отоларинголога.

Определение уровней ИЛ-17, ИЛ-8 в слюне осуществлялось с использованием специфических реактивов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) методом сэндвич-варианта твердофазного ИФА. Активность ММР-9, ММР-2 оценивалась методом сэндвич-варианта твердофазного ИФА с помощью реактивов Quantikine ELISA Human, R&D Systems (США).

Забор слюны для исследования уровня цитокинов (ИЛ-17, ИЛ-8) и желатиназ (ММР-2, ММР-9) проводился в период ремиссии между острыми респираторными заболеваниями (не менее 1 месяца) и вне обострения хронических заболеваний адено tonsиллярной системы.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью интегрированного пакета программ STATISTICA 6,0 (StatSoftInc., США). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Для количественных показателей рассчитывались медиана (Me) и квартилей (Q1–Q3) или среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m), для качественных признаков – абсолют-

ные и относительные (в %) частоты. Для сравнения значений показателей в двух группах использован U-критерий Манна – Уитни. Для сравнительной оценки частот в группах был использован критерий χ^2 . Анализ зависимости признаков проводился с помощью расчета и оценки значимости непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование заболеваемости острыми респираторными инфекциями за прошедший год показало, что у 17 (42,5 %) дошкольников первой группы наблюдения зарегистрирован низкий уровень резистентности ($I_r = 0,5-0,67$), а у 23 (57,5 %) детей – очень низкий уровень резистентности ($I_r = \text{более } 0,67$). Аналогичные значения уровня резистентности прослеживались у дошкольников второй группы: низкая резистентность ($I_r = 0,5-0,67$) отмечалась у 18 (40 %) детей, очень низкая резистентность ($I_r = \text{более } 0,67$) – у 26 (57,8 %) человек. Более благоприятная ситуация наблюдалась в группе ЧБД без патологии ЛОР-органов: у 13,3 % детей ($n = 2$) выявлено снижение уровня резистентности; большинство детей (86,7 %, $n = 13$) имели низкую резистентность; однако, не было детей, имеющих очень низкий уровень резистентности. У всех детей контрольной группы при кратности ОРЗ 0–3 раза в год резистентность оценивалась как хорошая ($I_r = 0-0,32$). Осложненное отитом, синуситом, бронхитом, пневмонией течение ОРЗ отмечалось у 24 (60 %) детей первой группы и у 25 (57 %) детей второй группы, что было статистически значимо чаще ($p < 0,001$) по сравнению с ЧБД без патологии миндалин и аденоидов, у которых осложнения ОРЗ выявлены в 16 % случаев. У детей контрольной группы данных изменений зарегистрировано не было.

Анализ содержания ИЛ-17 в слюне дошкольников показал достоверно значимое ($p < 0,001$) увеличение данного показателя у детей 1 и 2 групп наблюдения в сопоставлении с детьми групп сравнения и контроля (табл.1). Максимальные значения содержания ИЛ-17 зарегистрированы у детей с хронической патоло-

гией миндалин и аденоидов, со значимым отличием по сравнению с уровнем ИЛ-17 у детей с гипертрофией аденонозиллярной системы. Также показано, что у ЧБД без патологии ЛОР-органов содержание ИЛ-17 в слюне было достоверно выше соответствующего показателя у детей контрольной группы. При сравнительном анализе содержания данного показателя в зависимости от формы хронической патологии носоглотки наиболее высокие его значения (7,3 (4,0–8,0) пг/мл) зафиксированы в слюне детей с сочетанной хронической патологией (хронический тонзиллит в сочетании с аденоидитом). Оценка локального уровня ИЛ-17 в зависимости от типа гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки показала существенное его возрастание до 5,4 (3,8–5,9) пг/мл при смешанной форме гипертрофии (гипертрофия миндалин в сочетании с гипертрофией аденоидов), достоверно превышающее значения данного показателя не только у детей третьей и контрольной групп ($p < 0,001$), но и у детей с изолированной гипертрофией аденоидов (1,8 (1,5–2,5) пг/мл; $p < 0,01$). Показано, что у детей с аденоидами содержание ИЛ-17 было значимо ниже в сопоставлении с группами детей с хроническим тонзиллитом (6,9 (3,1–9,7) пг/мл) и смешанной формой хронической патологии.

При исследовании содержания ИЛ-8 в слюнной жидкости выявлено, что средний уровень данного цитокина у детей с хроническими заболеваниями и гипертрофией миндалин и аденоидов достоверно превышал ($p < 0,05$) контрольные цифры (табл.1). Не выявлено статистически значимых различий в содержании ИЛ-8 в зависимости от формы хронической патологии носоглотки. Наиболее высокие показатели содержания ИЛ-8 зафиксированы в слюне детей с хроническим аденоидитом (1,6 (1,0–2,3) пг/мл), что имело достоверные различия по сравнению с детьми группы контроля. Оценка локального уровня ИЛ-8 в зависимости от типа гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки позволила установить особенно существенное его возрастание до 1,4 (1,0–1,9) пг/мл при смешанной форме по сравнению с таковым у детей контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика содержания цитокинов и матриксных металлопротеиназ в слюне детей групп наблюдения, Ме (Q1–Q3)

Показатель (ед. измерения)	1 группа (n = 40)	2 группа (n = 45)	3 группа (n = 15)	Контрольная группа (n = 20)
ИЛ-17 (пг/мл)	6,9 (3,2–8,3) $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$ $p^3 < 0,001$	3,5 (1,7–5,7) $p^1 < 0,001$ $p^3 < 0,001$	0,5 (0,1–0,7) $p^1 = 0,02$	0,1 (0,1–0,9)
ИЛ-8 (пг/мл)	1,2 (0,7–1,8) $p^1 = 0,02$	1,2 (0,6–1,6) $p^1 = 0,04$	0,9 (0,6–1,7)	1,0 (0,8–1,0)
ММР-2 (нг/мл)	1,1 (1,1–1,2) $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,01$	1,2 (1,2–1,3) $p^1 < 0,001$	1,2 (1,0–1,7)	1,3 (1,3–1,6)
ММР-9 (нг/мл)	39,1 (16,2–50,7) $p^1 < 0,001$ $p^3 < 0,001$	22,7 (17,3–39,2) $p^1 < 0,001$ $p^3 < 0,001$	6,9 (4,9–8,6)	5,1 (3,3–6,9)

Примечание: сравнение двух независимых групп критерием Манна – Уитни; p^1 – достигнутый уровень значимости различий в сравнении с контрольной группой; p^2 – достигнутый уровень значимости различий в сравнении со 2 группой; p^3 – достигнутый уровень значимости различий в сравнении с 3 группой; ИЛ – интерлейкин, ММР – матриксная металлопротеиназа.

Оценка активности MMP в ротовой жидкости показала, что концентрация MMP-2 в 1 группе детей была наиболее низкой, достоверно отличаясь от контроля ($p < 0,001$) и аналогичного показателя детей с гипертрофией миндалин ($p < 0,05$) (табл.1). Средняя концентрация MMP-2 в слюне детей 2 группы имела достоверно более низкие отличия ($p < 0,05$) по сравнению с детьми группы контроля. В слюне детей с хроническими заболеваниями миндалин и аденоидов зарегистрированы максимальные показатели MMP-9, превышающие таковые у здоровых детей ($p < 0,001$) более чем в 7 раз. Наиболее высокий локальный уровень MMP-9 (42,9 (19,9–49,1) нг/мл) зарегистрирован у пациентов, имеющих сочетанную хроническую патологию лимфоидного кольца. Содержание MMP-9 было достоверно выше ($p < 0,001$) при всех формах гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки по сравнению с нормой. Однако наиболее высокие концентрации MMP-9 наблюдались в ротовой жидкости ЧБД с гипертрофией небных миндалин (26,9 (21,0–42,6) нг/мл) и при смешанной форме гипертрофии (30,2 (17,3–44,4) нг/мл).

Проведенный корреляционный анализ позволил установить, что содержание ИЛ-17 в слюне имеет прямую положительную степень сопряженности с уровнем ИЛ-8 ($r = 0,31$; $p < 0,001$) и MMP-9 ($r = 0,63$; $p < 0,001$). Анализ зависимости содержания цитокинов и матриксных белков от частоты ОРЗ, перенесенных обследуемыми детьми за прошедший год показал статистически значимые корреляции между количеством ОРЗ и концентрацией ИЛ-17 ($r = 0,62$, $p < 0,001$), ИЛ-8 ($r = 0,24$, $p < 0,05$), MMP-9 ($r = 0,55$, $p < 0,001$).

Таким образом, проблема частой острой респираторной заболеваемости детей остается актуальной для педиатрической практики. Исследования последних лет показывают, что среди детей из группы ЧБД патология миндалин и аденоидов регистрируется более чем у половины пациентов, а распространенность хронических заболеваний аденоидно-tonsиллярной системы составляет 20–40 % [10, 14, 15]. Старший дошкольный возраст характеризуется стартом значимых для формирования хронической патологии реактивных и воспалительных процессов в небных и глоточных миндалинах [15, 16]. По результатам проведенного нами обследования выявлено, что частота встречаемости рецидивирующих ОРЗ у детей 4–6 лет, посещающих дошкольные образовательные учреждения г. Томска, составляет 60 %; ведущее место в структуре заболеваний ЧБД занимает патология миндалин и аденоидов (41 % детей) с хронизацией у 19 % дошкольников.

В настоящем исследовании показано, что особенностью нарушений иммуноцитокинетического профиля слюны у детей с гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки и хроническими заболеваниями миндалин

и аденоидов является стабильно высокий уровень ИЛ-8, а также нарастание содержания ИЛ-17 по мере ухудшения состояния лимфоэпителиальной системы глоточного кольца. Высокий локальный уровень ИЛ-17 у часто болеющих дошкольников с патологией миндалин и аденоидов отражает его важную провоспалительную роль в системе мукозального иммунитета и формировании хронических очагов инфекции ЛОР-органов, а повышенная локальная концентрация ИЛ-8 является диагностическим показателем развития воспалительного процесса в небных и глоточных миндалинах. Обнаружено снижение активности MMP-2, наиболее выраженное у пациентов с хроническими заболеваниями и единовременное повышение активности MMP-9, зависящее от тяжести воспалительного процесса аденоидно-tonsиллярной системы у ЧБД. Повышенный уровень MMP-9 можно рассматривать в качестве маркера активности и хронизации воспалительного процесса в небной и глоточной миндалинах [17]. Изменения активности MMP-2 в слюне обнаружены уже на этапе частой острой респираторной заболеваемости ЧБД без патологии ЛОР-органов, что позволяет рассматривать снижение уровня данного показателя в качестве предиктора хронического воспалительного процесса и развития фиброобразования.

В работе дана оценка взаимосвязи содержания изучаемых показателей мукозального иммунитета от частоты эпизодов острой респираторной патологии дошкольников с заболеваниями аденоидно-tonsиллярной системы. Выявленные связи показывают, что частые респираторные инфекции, сопровождающиеся длительным, рецидивирующим воспалительным процессом, приводят к стойкому повышению уровня цитокинов (ИЛ-17, ИЛ-8) и матриксного белка MMP-9, а также снижению MMP-2 в слюне и способствуют процессам деструкции и фиброза в лимфоэпителиальной системе. Показаны взаимосвязи между провоспалительными цитокинами и матриксными белками у ЧБД с патологией миндалин и аденоидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность патологии ЛОР-органов у часто болеющих детей определяет необходимость поиска лабораторных, преимущественно неинвазивных маркеров для определения персонализированного подхода к профилактике развития хронизации и осложнений у данной категории детей. В проведенном исследовании показана значимость определения ИЛ-17, ИЛ-8, MMP-9, MMP-2 в слюне ЧБД с патологией миндалин и аденоидов. В целевые группы для проведения данного исследования должны входить часто и длительно болеющие дети, начиная уже с дошкольного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балева Л. С., Коровина Н. А., Таточенко В. К. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей : пособие для врачей. М. : Агентство Медицинского маркетинга, 2006. 56 с.
2. Алибеков И. М., Гуз Г. Д., Гацко Ю. С., Чумак К. С., Фатахова Т. М. Опыт внедрения и оптимизация хирургического лечения ЛОР патологии на базе БУ «Сургутская городская клиническая поликлиника №3» // Вестн. СурГУ. Медицина. 2017. № 2. С. 19–22.
3. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А., Камаев И. А., Огнева М. Л. Часто болеющие дети. Н. Новгород : НГМА, 2003. 180 с.
4. Намазова-Баранова Л. С., Вишнева Е. А. Современный взгляд на иммуномодулирующую терапию // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т. 11. № 1. С. 143–146.
5. Мещерякова К. Л., Якушенкова А. П. Оценка изменений показателей гуморального иммунитета

- у детей с хронической патологией лимфоидного кольца глотки // Российская ринология. 2008. № 2. С. 64.
6. Ярцев М. Н., Яковлева К. П., Плахтиенко М. В. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети // Consilium medicum / приложение Педиатрия. 2006. № 1. С. 13–18.
 7. Bossuyt X. et al. Coexistence of (Partial) immune defects and risk of recurrent respiratory infections // Clinical chemistry. 2007. Vol. 53. P. 124–130.
 8. Brandtzaeg P. Immune functions of nasopharyngeal lymphoid tissue // Adv. Otorhinolaryngol. 2011. № 72. P. 20–24.
 9. Плужников М. С., Лавренова Г. В., Левин М. Я., и др. Хронический тонзиллит. Клиника и иммунологические аспекты. СПб.: Диалог, 2010. 224 с.
 10. Способ диагностики врожденного иммунитета слизистых оболочек носа для обоснования выбора лечения с гипертрофией аденоидных вегетаций: пат. 2623121 Рос. Федерация / Ганковский В.А., Намазова-Баранова Л.С., Свитич О.А., Рахманова И.В. заявл. 07.07.2016.
 11. Van den Steen Ph. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) // Critical. Reviews in Biochem. and Molec. Biology. 2002. Vol. 37. № 6. P. 375–536.
 12. Wang X., Li K. F., Adams E., Van Schepdael A. Matrix Metalloproteinase Inhibitors: A Review on Bioanalytical Methods, Pharmacokinetics and Metabolism // Curr Drug Metab. 2011. Vol. 1. № 4. P. 30–37.
 13. Ong K. C. The Role of MMPs in the Progression of Chronic Lung Inflammatory Diseases. LungInflammation. 2014. 118 p. doi: 10.5772/57391.
 14. Пальчун В. Т., Магомедов М. М., Лучихин Л. А. Оториноларингология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 682–724.
 15. Белов В. А., Воропаева Я. В. Распространенность хронического тонзиллита у детей по данным Всероссийской диспансеризации // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. Т. 57. № 1. С. 85–89.
 16. Богомилский М. Р., Чистякова В. Р. Детская оториноларингология : учебник. М.: ГЭОТАРМедиа, 2012. 576 с.
 17. Нагаева Т. А., Фурманова Е. А., Пономарева Д. А. Роль матриксной металлопротеиназы-9 при патологии миндалин и аденоидов у часто болеющих детей // Лечение и профилактика. 2015. № 1 (13). С. 48–51.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Нагаева Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, профессор, кафедра пропедевтики детских болезней с курсами поликлинической педиатрии и инфекционных болезней детского возраста, Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск; e-mail: polped@ssmu.tomsk.ru.

Пономарева Дарья Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент, кафедра пропедевтики детских болезней с курсами поликлинической педиатрии и инфекционных болезней детского возраста, Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск; e-mail: d-pon@mail.ru.

Фурманова Елена Александровна – врач-педиатр, Детская больница № 2, г. Томск; e-mail: shelepova87@mail.ru.

Желев Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор, кафедра госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск; e-mail: dozd5@yandex.ru.

Михалев Евгений Викторович – доктор медицинских наук, профессор, кафедра госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск; e-mail: polped@ssmu.tomsk.ru.

Басарева Наталия Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент, кафедра пропедевтики детских болезней с курсами поликлинической педиатрии и инфекционных болезней детского возраста, Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск; e-mail: nataly_2711@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Nagaeva Tatyana Aleksandrovna – Doctor of Science (Medicine), Professor, Propedeutics of Children Diseases Department with Outpatient Pediatrics and Infectious Diseases of Childhood Course, Siberia State Medical University, Tomsk; e-mail: polped@ssmu.tomsk.ru.

Ponomareva Darya Alekseevna – PhD (Medicine), Associate Professor, Propedeutics of Children Diseases Department with Outpatient Pediatrics and Infectious Diseases of Childhood Courses, Siberia State Medical University, Tomsk; e-mail: d-pon@mail.ru.

Furmanova Elena Aleksandrovna – Pediatrician, Children's Hospital Number 2, Tomsk; e-mail: shelepova87@mail.ru.

Zhelev Viktor Aleksandrovich – Doctor of Science (Medicine), Professor, Hospital Pediatrics Department, Siberia State Medical University, Tomsk; e-mail: dozd5@yandex.ru.

Mikhalev Evgeniy Viktorovich – Doctor of Science (Medicine), Professor, Hospital Pediatrics Department, Siberia State Medical University, Tomsk; e-mail: polped@ssmu.tomsk.ru.

Basareva Nataliya Ivanovna – PhD (Medicine), Associate Professor, Propedeutics of Children Diseases Department with Outpatient Pediatrics and Infectious Diseases of Childhood Courses, Siberia State Medical University, Tomsk; e-mail: nataly_2711@mail.ru.