

Взаимоотношение параметров микроциркуляции и функции внешнего дыхания при бронхиальной астме у детей

Н.И. Лозко, Н.Г. Колосова, Н.А. Геппе, В.Д. Денисова
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

Аннотация

Среди хронических неспецифических заболеваний легких ведущее место занимает бронхиальная астма (БА). БА у детей в первую очередь диагностируется на основе клинических проявлений, методов функциональной диагностики, что позволяет верифицировать заболевание и оценить тяжесть течения. Важную роль в патогенезе БА играет система микроциркуляции, оказывая влияние на течение и прогрессирование заболевания. Дисфункция микроциркуляции поддерживает хронический воспалительный процесс, влияя на уровень перфузии, метаболизма и газообмен. Исследование проведено на базе Университетской детской клинической больницы (отделение пульмонологии) ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Обследованы 100 детей 6–17 лет с БА. На основе изучения характера микроциркуляторных нарушений методом лазерной доплеровской флоуметрии при БА у детей с различной тяжестью заболевания выявлены корреляционные связи между показателями микроциркуляции, клиническими проявлениями и функцией внешнего дыхания (метод спирометрии и компьютерной бронхофонографии) у детей. Наблюдаемое снижение микроциркуляции в период обострения БА кратковременное и незначительное при легкой степени тяжести и более длительное и значительное при среднетяжелой БА, что поддерживает хронический воспалительный процесс в бронхах. При оценке достижения контроля течения БА важно учитывать коррекцию нарушений микроциркуляции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, микроциркуляция, дети, функция внешнего дыхания, контроль заболевания.

Для цитирования: Лозко Н.И., Колосова Н.Г., Геппе Н.А., Денисова В.Д. Взаимоотношение параметров микроциркуляции и функции внешнего дыхания при бронхиальной астме у детей. Сеченовский вестник. 2018; 3 (33): 30–35.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Колосова Наталья Георгиевна, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

Тел.: +7 (499) 248-44-22, +7 (916) 657-67-62

E-mail: kolosovan@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 04.07.2018

Статья принята к печати: 03.09.2018

The relationship between the parameters of microcirculation and the lung function in bronchial asthma in children

Natalia I. Lozko, Natalia G. Kolosova, Natalia A. Geppe, Veronika D. Denisova
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Among the chronic nonspecific lung diseases, bronchial asthma (BA) takes the leading place. BA in children is primarily diagnosed on the basis of clinical manifestations, methods of functional diagnosis, which allows you to verify the disease and assess the severity of the flow. An important role in the pathogenesis of asthma is played by the microcirculation system, affecting the course and progression of the disease. Dysfunction of microcirculation system supports chronic in-

inflammatory process, affecting the level of perfusion, metabolism and gas exchange. The study was carried out on the basis of the University Children's Clinical Hospital (pulmonology department) of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of Russia (Sechenovsky University). 100 children aged 6–17 years with asthma were examined. Based on the study of the nature of microcirculatory disorders by the LDF method in bronchial asthma in children with different severity of the disease, correlation links between microcirculation indices, clinical manifestations and external respiration function (spirometry and computer bronchophonography) in children have been revealed. The observed decrease in microcirculation during the exacerbation of asthma is short-term and insignificant in mild severity and is longer and more significant with moderate BA, which supports a chronic inflammatory process in the bronchi. Correction of disorders of microcirculation is an important link in the therapeutic approach.

Key words: bronchial asthma, microcirculation, children, lung function respiration, control of disease.

For citation: Lozko N.I., Kolosova N.G., Geppe N.A., Denisova V.D. The relationship between the parameters of microcirculation and the lung function in bronchial asthma in children. *Sechenov Medical Journal*. 2018; 3 (33): 30–35.

CONTACT INFORMATION

Natalia G. Kolosova, Candidate of Medical Science, Associate Prof. of the Children's Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovsky University)

Address: 19, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia

Tel.: +7 (499) 248-44-22, +7 (916) 657-67-62

E-mail: kolosovan@mail.ru

The article received: July 4, 2018

The article approved for publication: September 3, 2018

АКТУАЛЬНОСТЬ

Диагностика бронхиальной астмы (БА) у детей представляет большие сложности и основывается в первую очередь на клинических проявлениях. Заболевание протекает с чередованием периодов ремиссии и обострения, продолжительность которых зависит от тяжести течения [1–4]. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) является обязательным для подтверждения обратимого характера бронхиальной обструкции. Недооценка степени тяжести нередко приводит к несвоевременному назначению адекватной противовоспалительной терапии. В патогенезе БА существенную роль играет система микроциркуляции – ее нарушение оказывает влияние на течение и прогрессирование заболевания.

Доказано, что наиболее важными внутрисосудистыми нарушениями являются расстройства реологических свойств крови в связи с изменением суспензионной стабильности клеток кровеносного русла и вязкости крови [5]. Оценивая состояние вязкости крови у больных БА, большинство исследователей указывают на повышенную способность эритроцитов к агрегации [6]. В процессе воспаления у больных БА в крови резко увеличивается количество грубодисперсных положительно заряженных белков (фибриногена, С-реактивного белка, глобулинов), что в сочетании с уменьшением числа отрицательно заряженных альбуминов обуславливает изменение гемoeлектрического статуса крови [5, 6].

Снижение скорости кровотока при БА усугубляет процесс сладжирования, основными особенностями которого являются прилипание друг к

другу эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и повышение вязкости крови, что затрудняет ее перфузию через микрососуды [6]. Коррекция нарушений системы кровообращения, а следовательно, и уровня метаболизма – важное звено терапевтического подхода.

Цель исследования: изучить характер микроциркуляторных нарушений методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) при БА у детей с разной тяжестью заболевания и выявить корреляционные связи между показателями микроциркуляции, клиническими проявлениями и ФВД методом спирометрии и компьютерной бронхофонографии (КБФГ) у детей. Оценить контроль заболевания по динамике клинических симптомов и с помощью валидизированного опросника по контролю над астмой (ACQ-5).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Университетской детской клинической больницы (отделение пульмонологии) ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Обследованы 100 детей 6–17 лет (средний возраст $12 \pm 4,6$ года) с легкой ($n=68$) и среднетяжелой БА ($n=32$). В качестве опорных показателей, т.е. результатов флоуметрии, полученных у здоровых детей, использовались результаты обследования 50 практически здоровых детей такого же возраста (контрольная группа) [7].

У всех детей оценивалась ФВД методом спирометрии на аппарате «Spiro USB-2» (CareFusion Ltd., США). Оценивались форсированная жизненная

емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекс Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ). Пробу с бронхолитиком (сальбутамол 100–200 мкг в зависимости от возраста) считали положительной при приросте ОФВ₁ и/или ФЖЕЛ на 12%.

Для проведения КБФГ использовали бронхофонографический диагностический автоматизированный «Паттерн-01». Бронхофонография позволяет анализировать временные и частотные характеристики спектра дыхательных шумов, дополняя и объективизируя данные аускультации. Акустический компонент работы дыхания (АКРД) в разных частотных диапазонах (низкочастотном – 0,2–1,2 кГц, среднечастотном – более 1,2–5 кГц, высокочастотном – более 5–12,6 кГц) оценивает усиление турбулентности воздушного потока в соответствующем отделе респираторного тракта. Изолированное повышение показателя АКРД в низкочастотном диапазоне чаще наблюдается при отеке и обструкции верхних дыхательных путей. Повышение показателя АКРД в среднечастотном диапазоне наблюдается при поражении крупных и средних бронхов. Повышение АКРД в высокочастотном диапазоне коррелирует с наличием сухих свистящих хрипов при аускультации и отражает обструкцию нижних дыхательных путей [8]. Запись дыхательных шумов регистрируется в течение 10 с при спокойном дыхании ребенка через специальный датчик с загубником. Дальнейшая математическая обработка звукового сигнала и оценка его амплитудно-частотных характеристик проводятся с помощью специального программного обеспечения «Паттерн». Исследования показали, что независимо от возраста и пола в высокочастотном диапазоне осцилляции отсутствуют или минимальные и АКРД не превышает 0,2 мкДж [8].

Микроциркуляция исследовалась с помощью аппарата «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», Москва). Запись ЛДФ-граммы проводилась в течение 4 мин в утренние часы до еды в спокойном состоянии с температурой в помещении 21–24°C. Зонд фиксировался на ладонной поверхности безымянного пальца. В ходе исследования оценивается канал ЛДФ (показатель микроциркуляции – ПМ), канал оптической тканевой оксиметрии (доставка и потребление кислорода в микроциркуляторном русле, сатурация смешанной крови – SO₂ и уровень кровенаполнения микроциркуляторного русла – Vr) [9].

Состояние базальной микроциркуляции оценивали по среднему значению показателей перфузии: ПМ – величина среднего потока крови в интервалах времени регистрации или его среднеарифметическое значение, измеряется в перфузионных единицах (пф. ед.). Увеличение или уменьшение ПМ характеризует повышение или снижение перфузии.

Параметр δ – среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови измеряется в перфузионных единицах (пф. ед.), отражает временную изменчивость перфузии, среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах. Параметр Kv – коэффициент вариации, определяет соотношение между величиной среднего потока крови и ее изменчивостью ($Kv = \delta / M \cdot 100\%$). Согласно нашим данным у здоровых детей показатель перфузии ПМ находится в диапазоне от 22 до 29 пф. ед. [7].

Достижение контроля БА оценивалось с помощью опросника ACQ-5. В опроснике, заполняемом ребенком или родителями, оцениваются 5 симптомов (пробуждение ночью и утром из-за астмы, ограничения в профессиональных занятиях, одышка, хрипы в груди) в зависимости от степени выраженности – от 0 (нет) до 6 баллов (все время). Максимально возможная сумма баллов – 30 делилась на 5: хороший контроль БА – менее 0,75, частичный контроль – 0,75–1,5, неконтролируемая БА – более 1,5.

Все исследования проводились исходно, через 7–10 дней, через 1 и 3 мес.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы BioStat Pro 6.2.0.0 (AnalystSoft Inc., США). Непараметрические данные описывали как медианы (интерквартильный размах). Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Анализ качественных признаков проводился с использованием критерия χ^2 . Статистическая значимость устанавливалась при значении $p < 0,05$. Для сравнения двух групп использовали U-критерий Манна–Уитни. Сравнение нескольких групп проводилось с использованием критерия Данна.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагноз легкой ($n=68$) и среднетяжелой ($n=32$) БА устанавливался в соответствии с рекомендациями национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2017 и GINA 2017. На момент первичного обследования все дети находились в обострении.

Показатели базового кровотока

При легкой БА в период обострения показатели средней величины перфузии в целом достоверно не отличались от контрольной группы ($24,7 \pm 0,37$ пф. ед.), однако у 1/3 детей были снижены и соответствовали пациентам со среднетяжелой БА ($15,6 \pm 2,71$ пф. ед.; $p < 0,05$ по сравнению с контролем). В группе детей со среднетяжелой БА изменения были значительными – $13,7 \pm 3,76$ пф. ед. ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой). Снижение показателя перфузии у части пациентов с легкой БА и всех пациентов со среднетяжелой БА может свидетельствовать о тяжести обострения и, возможно, отражает выражен-

Таблица 1
Сравнение величины перфузии (ПМ) при легкой и среднетяжелой БА в динамике

	Исходно		Через 1 нед		Контрольная группа
	легкая	среднетяжелая	легкая	среднетяжелая	
ПМ, пф. ед.	24,7±0,37	13,7±3,76*	23,6±0,6	21,3±4,5**	25,3±0,34
δ, %	2,5±1,27	2,5±1,6	2,4±1,03	2,4±0,88	2,7±1,43
Vr, %	10,6±6,8	18,5±10,7*	8,4±3,7**	7,4±3,7**	13,0±9,32
	Через 1 мес		Через 3 мес		
	легкая	среднетяжелая	легкая	среднетяжелая	
ПМ, пф. ед.	23,2±0,7	23,4±5,1	24,01±0,6	24,15±5	
d, %	2,4±1,02	2,5±0,93	2,6±1,06	2,6±1,21	
Vr, %	12±7,2	12,8±13,3	9,06±3,7	8,84±4,4	

* $p < 0,001$ – при сравнении с исходными данными; ** $p < 0,05$ – при сравнении с исходными данными.

Таблица 2
Корреляционные связи ПМ при обострении БА с показателями ФВД (спирометрия, КБФГ) и ACQ-5

Показатель		r	p
Спирометрия	ФЖЕЛ	0,045	0,66
	ОФV ₁	0,557	<0,001
	Проба с бронхолитиком	-0,309	0,002
КБФГ	0,2–1,2 низ.	-0,767	<0,001
	1,2–5,0 ср.	-0,242	0,015
	5,0–12,6 выс.	-0,684	<0,001
Тяжесть БА		-0,841	<0,001
Опросник ACQ-5		-0,673	<0,001

Примечание: r – коэффициент корреляции, p – достоверность отличия его от 0.

ные изменения микроциркуляции, характерные для более тяжелого течения БА.

У пациентов с легкой БА с исходно низкими показателями ПМ значимо вырос уже в течение 1-й недели наблюдения (21,3±4,5 пф. ед.), окончательно нормализовался через 1 мес и оставался нормальным на фоне базисной терапии через 3 мес наблюдения (табл. 1). Аналогичная динамика отмечена в группе детей со среднетяжелой БА. В последующий месяц и через 3 мес наблюдения продолжалась положительная динамика ($p < 0,05$).

Показатели модуляции кровотока были незначительно изменены исходно как при легкой БА – 2,5±1,3, так и при среднетяжелой – 2,5±1,6 по сравнению с группой контроля – 2,7±1,43. Через 1 нед на фоне терапии этот показатель был схожим как при легкой, так и при среднетяжелой БА (2,4±1). В динамике через 1 и 3 мес значения достоверно не изменились как при легкой, так и при среднетяжелой БА. Это свидетельствует о сохранности механизмов модуляции кровотока.

Коэффициент вариации определяет отношение между перфузией и величиной ее изменчивости, поэтому данный показатель был значительно изменен

исходно при среднетяжелой БА – 18,5±10,7 в сравнении с группой контроля – 13±9,3 ($p < 0,05$), а также у пациентов с легким течением с выраженными изменениями ПМ. При исследовании через 1 нед на фоне терапии отмечено снижение коэффициента вариации с последующей нормализацией через 1 мес терапии. Нормализация этого показателя отражает улучшение состояния микроциркуляции в течение 1 мес на фоне базисной терапии и при дальнейшем наблюдении. В обострении БА характер динамики Vr отражает восстановление процессов микроциркуляции.

Корреляционные связи

В ходе исследования были оценены корреляционные связи между ПМ и параметрами КБФГ, данными спирометрии: ФЖЕЛ, ОФV₁, ОФV₁/ФЖЕЛ, пробой с бронхолитиком, а также контролем БА по данным валидизированного опросника ACQ-5 (табл. 2).

В ходе исследования была обнаружена сильная достоверная корреляция между ПМ и тяжестью БА, умеренная с ОФV₁ ($p < 0,001$), слабая с бронхолитическим тестом ($p = 0,002$).

Выявлена высокая отрицательная корреляционная связь ($p < 0,001$) между ПМ и величиной АКРД в высокочастотном и низкочастотном диапазонах КБФГ. Наличие низкочастотных осцилляций характеризует отек, обструкцию верхних дыхательных путей, что указывает на наличие аллергического ринита и соответствует данным статистики: аллергический ринит наблюдался у 87% больных БА. Наличие высокочастотных осцилляций коррелирует с наличием бронхиальной обструкции у больных БА [7, 9].

Исходно все пациенты были в обострении БА и по данным валидизированного опросника АСQ-5 у большинства пациентов диагностирована частично контролируемая и неконтролируемая БА (у 87 из 100 больных БА результат АСQ-5 > 0,75 балла). Обнаружена сильная отрицательная корреляция между показателями среднего значения перфузии М (ПМ) и симптомами контроля астмы согласно валидизированному опроснику АСQ-5 ($p < 0,001$). При плохом контроле заболевания у пациентов легкой и среднетяжелой БА ПМ был низким и составил $13,7 \pm 3,8$ пф. ед. и средний балл по опроснику – более 1,5. При стабилизации состояния и нормализации ПМ отмечена корреляция с улучшением контроля заболевания уже в течение 1-й недели у большинства больных, но у 7 пациентов со среднетяжелой БА сохранялся частичный контроль БА (0,75–1,5), при этом величина ПМ составила $12,39 \pm 1,04$ пф. ед., у 6 пациентов – неконтролируемая БА (>1,5) с ПМ $8,44 \pm 0,57$ пф. ед. Через 1 мес наблюдения контроль заболевания достигнут у всех больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушение микроциркуляции, наблюдаемое при обострении БА, объясняется возникающим в период обострения спазмом артериол, расширением венул, изменением реологических свойств

крови на фоне гипоксемии и возрастающей легочной гипертензии. В ответ на гипоксемию развивается полицитемия и повышается вязкость крови. Наблюдается сладжирование с частичной или полной закупоркой микрососудов, сопровождаемая резким снижением кровотока [10]. В стадию ремиссии сохраняется отклонение гомеостаза, но степень выраженности существенно уменьшается [6], о чем свидетельствует повышение показателя перфузии, наблюдаемое уже через 1 нед. Выраженность нарушений гомеостаза коррелирует с тяжестью БА [11].

Полученные данные согласуются с данными других исследователей, показавших, что нарушения микроциркуляции сохраняются у пациентов с БА и нарушениями ФВД [11]. В нашем исследовании выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между показателями перфузии М (ПМ) и ФВД (ОФВ₁, а также АКРД в высокочастотном и низкочастотном спектре).

В работе также показана сильная отрицательная корреляция между показателями среднего значения перфузии М (ПМ) и симптомами контроля астмы согласно валидизированному опроснику АСQ-5.

Таким образом, по нашим данным, изменения микроциркуляции в период обострения БА кратковременны при легкой и более длительны и значительны при среднетяжелой БА, взаимосвязаны с ФВД, поддерживают хронический воспалительный процесс, а следовательно, и нарушения метаболизма, сопряженного с газообменом. Показатели флоуметрии могут быть использованы как критерий обострения и тяжести БА. В связи с этим главной целью лечения больных БА является контроль заболевания, для достижения которого необходим контроль не только ФВД, но и микроциркуляции.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Beydon N, Davis SD, Lombardi E et al.* An official American Thoracic Society. European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 (12): 1304–45.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Изд. 5-е, перераб., доп. М.: Оригинал-макет, 2017. / Natsional'naia programma "Bronkhial'naia astma u detei. Strategiiia lecheniia i profilaktika". Izd. 5-e, pererab., dop. M.: Original-maket, 2017. [in Russian]
3. *Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH et al.* International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; 67 (8): 976–97.
4. *Akinbami OJ.* Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005–2009. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, 2011; p. 1–14.
5. GINA Report 2018, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
6. *Ходюшина И.Н., Урясьев О.М.* Изменения показателей гемодинамики у больных бронхиальной астмой. *Рос. медико-биологический вестн. им. акад. И.П.Павлова.* 2011; 2: 1–11. / *Khodyushina I.N., Uryas'ev O.M.* Change in hemodynamics in patients with bronchial asthma. *Russian medical and biological bulletin named after acad. I.M.Pavlov.* 2011; 2: 22. [in Russian]
7. *Генне Н.А., Колосова Н.Г., Герасимов А.Н. и др.* Возрастные параметры нормы компьютерной капилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии. *Вопр. практической педиатрии.* 2018; 13 (1): 40–4. / *Genpe N.A., Kolosova N.G., Gerasimov A.N. et al.* The Age parameters of the norm of the smart capillaroscopy and laser Doppler flowmetry. *Questions of practical Pediatrics.* 2018; 13 (1): 40–4. [in Russian]

8. *Геппе Н.А., Малышев В.С.* Компьютерная бронхофонография респираторного цикла. М.: Медиа Сфера, 2016. / *Gepe N.A., Malysheva V.S.* Computer bronchophonography of the respiratory cycle. M.: Media Sphere, 2016. [in Russian]
9. *Крупаткин А.И., Сидоров В.В.* Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М., 2013. / *Krupatkin A.I., Sidorov V.V.* Functional diagnostics of microcirculatory-tissue systems. Oscillations, information, nonlinearity. Manual for doctors. M., 2013. [in Russian]
10. *Глазова Т.Г. и др.* Изменения свойств тромбоцитов и показателей гемостаза при персистирующем течении бронхиальной астмы у детей. Казан. мед. журн. 2011; 92 (4): 566–8. / *Glazova T.G.* Changes in the properties of platelets and indices of hemostasis in the persistent course of bronchial asthma in children. Kazan Medical Journal. 2011; 92 (4): 566–8. [in Russian]
11. *Тихонова И.В., Косякова Н.И., Танканаг А.В., Чемерис Н.К.* Влияние обструкции верхних дыхательных путей на микроциркуляцию кожи у больных бронхиальной астмой. Вестник РАМН. 2016; 71 (3): 233–9. / *Tikhonova I.V., Kosyakova N.I., Tankanag A.V., Chemeris N.K.* Influence of upper airway obstruction on skin microcirculation in patients with bronchial asthma. Bulletin of RAMN. 2016; 71 (3): 233–9. [in Russian]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Лозко Наталья Ивановна, аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Колосова Наталья Георгиевна, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Геппе Наталья Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой детских болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Денисова Вероника Дмитриевна, аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Natalia I. Lozko, Postgraduate Student, Department of Children's Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Natalia G. Kolosova, MD, PhD, Associate Prof., Children's Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Natalia A. Gepe, MD, PhD, Full Prof., head Department of Pediatric Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), University Children's Cynical Hospital

Veronika D. Denisova, Postgraduate Student, Department of Children's Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

