

Клинический случай нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа, обусловленного гомозиготной мутацией в гене *TPP1*

А. В. Серёжкина, ORCID: 0000-0002-0283-2498, aleksandra.ykv@gmail.com

А. А. Булка, ORCID: 0000-0001-7946-7698, annvoral@rambler.ru

И. Г. Хмелевская, ORCID: 0000-0003-2621-0180, KhmIG@ya.ru

Н. С. Разинькова, ORCID: 0000-0001-7711-8865, nrazin79@ya.ru

Т. А. Миненкова, ORCID: 0000-0001-5099-4734, minenkovata@mail.ru

М. О. Бабкин, ORCID: 0000-0002-6870-8027, dr.m.babkin@gmail.com

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3

Резюме. Нейрональные цероидные липофусцинозы — это группа заболеваний, обусловленных накоплением аутофлуоресцирующих липидосодержащих пигментов: цероида и липофусцина. Пигменты образуют внутриклеточные включения, имеющие вид криволинейных слоистых тел (иногда напоминающих отпечатки пальцев) в нейронах, скелетных мышцах, внутренних органах, лейкоцитах. Ген, ответственный за развитие заболевания, локализован на первой хромосоме в сегменте 1p32. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. В зависимости от возраста манифестации нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа подразделяют на три формы: врожденную, позднюю младенческую и юношескую. Классическая форма поздней младенческой нейрональной цероидной формы широко распространена во всем мире, но с наибольшей частотой встречается в Западной Финляндии. Обычно первые симптомы появляются в возрасте от двух до четырех лет. Манифестными симптомами являются генерализованные тонико-клонические приступы, задержка речевого развития, атаксия. По мере развития заболевания присоединяются другие типы эпилептических приступов (миоклонические, парциальные, диалептические). Вслед за развитием эпилептических приступов возникают интеллектуальные нарушения и происходит утрата ранее приобретенных двигательных навыков. В статье описывается клинический случай нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа, диагностированного у мальчика 2017 года рождения, дебютировавшего в виде эпилептиформного синдрома. Подробно освещена динамика изменений клинических проявлений липофусциноза с момента начала проявлений в 2019 году, отражены исследования, проведенные пациенту в стационаре, с интерпретациями заключений, приведены схемы симптоматического лечения с указаниями дозового режима для каждого препарата. Рассмотрены основные особенности манифестации и прогрессирования заболевания в рамках конкретного индивидуального случая. Исходя из представленных в исследовании данных, прогноз при этом заболевании, в отсутствие заместительной терапии, неблагоприятный. Именно поэтому так важно своевременно уметь установить данный диагноз.

Ключевые слова: липофусциноз, нейрональный цероидный липофусциноз, нейродегенеративные заболевания, эпилепсия, клинический случай.

Для цитирования: Серёжкина А. В., Булка А. А., Хмелевская И. Г., Разинькова Н. С., Миненкова Т. А., Бабкин М. О. Клинический случай нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа, обусловленного гомозиготной мутацией в гене *TPP1* // Лечащий Врач. 2022; 10 (25): 68-71. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.011

A clinical case of type 2 neuronal ceroid lipofuscinosis caused by a homozygous mutation in the *TPP1* gene

Aleksandra V. Serezhkina, ORCID: 0000-0002-0283-2498, aleksandra.ykv@gmail.com

Anna A. Bulka, ORCID: 0000-0001-7946-7698, annvoral@rambler.ru

Irina G. Khmelevskaya, ORCID: 0000-0003-2621-0180, KhmIG@ya.ru

Natalya S. Razinkova, ORCID: 0000-0001-7711-8865, nrazin79@ya.ru

Tatyana A. Minenkova, ORCID: 0000-0001-5099-4734, minenkovata@mail.ru

Maksim O. Babkin, ORCID: 0000-0002-6870-8027, dr.m.babkin@gmail.com

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Abstract. Neuronal ceroid lipofuscinosis is a group of diseases caused by the accumulation of autofluorescent lipid-containing pigments: ceroid and lipofuscin. Pigments form intracellular inclusions that look like curvilinear layered bodies (sometimes resembling fingerprints) in neurons, skeletal muscles, internal organs, and leukocytes. The gene responsible for the development of the disease is localized on chromosome 1 in the 1p32 segment. The type of inheritance is autosomal recessive. Depending on the age of manifestation, type 2 NCL is divided into three forms: congenital, late infantile, and juvenile forms. The classic form of the late infantile form of the neuronal ceroid form is widespread throughout the world, but with the greatest frequency in western Finland. The first symptoms usually appear between the ages of two and four. Manifest symptoms are generalized tonic-clonic seizures, delayed speech development, ataxia. As the disease develops, other types of epileptic seizures join (myoclonic, partial, dialeptic). Following the development of epileptic seizures, intellectual disturbances develop, and there is a loss of previously acquired motor skills. The article describes a clinical case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, diagnosed in a boy born in 2017, who debuted as an epileptiform syndrome. The dynamics of changes in the clinical manifestations of lipofuscinosis since the onset of manifestations in 2019 is highlighted in detail, studies conducted on the patient in the hospital are reflected, with interpretations of the conclusions, symptomatic treatment regimens are given with indications of the dose regimen for each drug. The main features of the manifestation and progression of type 2 neuronal ceroid lipofuscinosis were considered in the framework of a specific individual case. Based on the data presented in the study, the prognosis for this disease, in the absence of replacement therapy, is unfavorable. That is why it is so important to be able to establish this diagnosis in a timely manner.

Keywords: lipofuscinosis, neurodegenerative diseases, epilepsy, clinical case.

For citation: Serezhkina A. V., Bulko A. A., Khmelevskaya I. G., Razinkova N. S., Minenkova T. A., Babkin M. O. A clinical case of type 2 neuronal ceroid lipofuscinosis caused by a homozygous mutation in the *TPPI* gene // *Lechaschi Vrach*. 2022; 10 (25): 68-71. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.011

В структуре наследственных патологий, клинически манифестирующих в раннем детском возрасте, нейродегенеративные заболевания (НДЗ) занимают одно из лидирующих мест. Среди всех НДЗ во всем мире наиболее часто диагностируется нейрональный цероидный липофусциноз (НЦЛ). На сегодняшний день существует множество форм данной патологии — известно свыше 14 генетических вариаций. Однако чаще всего обнаруживаются 2-й, 5-й, 6-й и 7-й типы липофусциноза [1]. Все они являются относительно генетически гетерогенными.

Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа также называется классической формой и наследуется аутосомно-рецессивным путем. Мажорная мутация может возникать в нескольких генах, но в подавляющем большинстве случаев она происходит в гене *TPPI* (*CLN2*), который кодирует лизосомальную трипептидилпептидазу (ТПП). Мутация резко снижает активность данного фермента [2, 3]. Особенностью заболевания является достаточно выраженная специфическая epileptiformная клиника, нарушение психоречевых и двигательных функций, ранняя манифестация (примерно на 2-4 году жизни), склонность к перманентному прогрессированию [4, 5]. Вследствие этого клиническая картина постоянно дополняется все более тяжелыми проявлениями, включая утрату когнитивных функций, слепоту через 2-3 года после дебюта. Летальный исход обычно наступает через несколько лет после начала заболевания. Стоит отметить, что существуют вариации с более поздней манифестацией. Этиология таких форм еще до конца не выяснена [6].

НЦЛ 2-го типа при проведении магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной томографии (КТ) характеризуется атрофическими изменениями в гемисферах коры головного мозга, причем патологический процесс в дальнейшем может быть обнаружен и в мозжечке, чаще в области червя. Кроме того, отмечаются патологические изменения перивентрикулярного вещества и базальных ганглиев. По результатам электроэнцефалографии (ЭЭГ) возможны epileptiformные изменения [7-9].

В данной статье рассматривается клинический случай диагностированного нейронального липофусциноза 2-го типа у мальчика 2017 года рождения, проходившего лечение в Курской областной детской клинической больнице. Также представлены результаты консультационных клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

При поступлении ребенка в стационар предъявлялись жалобы на ежедневные epileptические приступы в виде заведения глазных яблок вверх с сочетанием миоклонических (чаще в руках) и генерализованных тонико-клонических приступов, возникающих при пробуждении (до 30 раз в сутки), на утрату ранее приобретенных двигательных и психоречевых навыков, тремор конечностей, поперхивание, слюнотечение.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания. Роды — на 42-й неделе, воды — зеленые, вес при рождении — 3660 г, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов, рожден в асфиксии. Выписан через 10 дней после родов, на вторые сутки диагностирован ателектаз верхней доли легкого справа, получал антибиотикотерапию с положительным эффектом. Раннее развитие — без особенностей. В 3 месяца неврологом был поставлен диагноз: последствия перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС), синдром двигательных нарушений. Получал Актотегин и Пантогам с положительной динамикой.

Аллергологический и наследственный анамнезы не отягощены.

Анамнез болезни: в декабре 2019 года мальчик стал беспокойным, температура повысилась до 38 °С. После приема парацетамола появилось напряжение рук и ног, на следующий день — шаткость походки, частые моргания. Был госпитализирован в инфекционное отделение, где в ходе лечения сохранялись лихорадка, частые моргания с падениями, тремор. В связи с этим ребенок был переведен в неврологическое отделение. По данным количественной электроэнцефалографии (КЭЭГ) выявлена epileptическая активность, была назначена вальпроевая кислота — по 1500 мг в сутки. При употреблении высокой дозы вальпроевой кислоты у мальчика развилась рвота, вследствие чего дозировку уменьшили до 1000 мг и добавили леветирacetам. На фоне указанной терапии состояние улучшилось: большие приступы стали возникать реже, но малые сохранялись, а доза вальпроевой кислоты была снижена еще до 750 мг. Однако окончательной стабилизации достичь не удалось. После консультирования в поликлинике в феврале 2020 г. был назначен этосуксимид, на фоне которого приступы стали происходить значительно реже. При проведении МРТ головного мозга отмечена гипоплазия мозжечка. После выписки ребенок продолжал прием вальпроевой кислоты и леветирacetам, сохранялись тремор и падения.

Впоследствии, в августе 2019 года, вновь госпитализирован по месту жительства с похожими жалобами. Была увеличена доза леветирацетама, на фоне чего развились подергивания ног. После отмены препарата состояние ухудшилось, однако мальчик мог самостоятельно передвигаться и говорить. Была назначена гормональная терапия кортикостероидами. При инфузионном применении стероидов приступы прекратились, однако после перевода пациента на таблетированную форму преднизолона возобновились снова.

После относительной стабилизации состояния был отменен этосуксимид, добавлен топирамат (70 мг в сутки) — с негативной динамикой, пациент перестал самостоятельно ходить, говорить, утратил контроль над тазовыми функциями. Дозу топирамата повысили до 150 мг в сутки, добавили ламотриджин (75 мг/сутки).

В ноябре 2020 года ребенок потерял сознание, был госпитализирован по месту жительства в отделение реанимации с фебрильной лихорадкой. Ламотриджин постепенно отменили, эпизоды потери сознания были ликвидированы, но появились судороги в виде вытягивания и напряжения ног и рук, тоническое напряжение мышц лица. Через несколько дней была отменена гормональная терапия, что привело к учащению приступов. Попытка введения клоназепама, по словам матери, также была неудачной. Топирамат был отменен, добавлен леветирацетам 500 мг, этосуксимид 500 мг, вальпроевая кислота 500 мг в сутки. По результатам МРТ головного мозга (ГМ) — нарастание атрофических изменений ГМ и мозжечка. Приступы сохранялись в виде морганий. При танDEMной масс-спектрометрии (ТМС) патологии не обнаружено.

В январе 2021 года при проведении ТМС другой лабораторией выявлено резкое снижение активности ТПП 1. Нейронспецифическая енолаза (NSE) — 80 мкг/л (при норме — 0–6,6). Также было проведено лабораторно-генетическое обследование с полной секвестрацией генома, которое позволило обнаружить гетерозиготные мутации в гене *TPPI*, на основании чего был выставлен предварительный диагноз НЦЛ 2-го типа с предположительно рецессивным типом наследования.

На момент настоящей госпитализации ребенок принимает леветирацетам (250 мг), этосуксимид (250 мг), вальпроевую кислоту (250 мг) по 2 раза в сутки соответственно.

При объективном осмотре — состояние тяжелое, сознание не изменено, беспокоен, имеется двигательное возбуждение с усилением гиперкинезов в конечностях. Окружность головы — 42,5 см, стигмы дизэмбриогенеза (более пяти): широкая переносица, относительно короткая шея, широкое пупочное кольцо, широко поставленные соски. Со стороны черепных нервов — взор фиксирует одновременно, за объектами не следит, движения глазных яблок — в полном объеме, зрачки без особенностей, фотореакции живые. Слух и зрение ориентировочно нарушены по типу корковой агнозии. Рот открыт, отмечается гиперсаливация. При анализе двигательных навыков — удерживает голову, поворачивается с боку на бок, садится с помощью посторонних, на животе руки иногда выводит в опору на предплечья, становится на четвереньки. При вертикальном положении — опора на полную стопу, без перекреста, на широкую базу, преимущественно на внутренний свод стопы и носки, несколько провисает. При проведении пробы тракции за руку — ребенок группируется, подтягивает голову, пытается присесть. Множество мелких гиперкинезов в конечностях при возбуждении. Отмечается диффузная мышечная гипотония без четкой разницы сторон. Мышцы на ощупь тестоватые, мышечная сила удовлетворительная. Рефлексы с сухожилий оживлены, $S \geq D$. Отмечаются клонусы, положительный патологический рефлекс Бабинского — спонтанный и спровоцированный с двух сторон, рефлекс автоматической походки, рефлекс Моро.

Результаты диагностики с использованием шкалы НЦЛ 2-го типа представлены в таблице.

Результаты лабораторных исследований. В общем анализе крови отмечено увеличение среднего объема эритроцитов (88,5 фл) и тромбоцитов (12,9 фл) с преобладанием в крови больших тромбоцитов (48,2%), тромбоцитопения ($125 \times 10^9/\text{л}$), относительная нейтропения (33,1%), моноцитоз ($14,5\%$, $1,66 \times 10^9/\text{л}$), незначительный эозинофилез ($0,64 \times 10^9/\text{л}$). В общем анализе крови через 3 дня, 07.05.2021 года, — нормохромная анемия (гемоглобин — 113 г/л, эритроциты — $3,72 \times 10^{12}/\text{л}$), сниженный гематокрит (31,7%), тромбоцитопения ($131 \times 10^9/\text{л}$), относительный нейтрофилез (51,5%), лимфоцитопения (34,1%), моноцитоз (11,4%, $1,35 \times 10^9/\text{л}$).

При анализе кислотно-щелочного состава крови выявлено снижение парциального давления CO_2 и кислорода (33,4 и 63,7 мм рт. ст. соответственно), концентрации общего гемоглобина (134 г/л), ионов хлора (112 ммоль/л), повышена фракция карбоксигемоглобина (1,2%), концентрация глутамата (6,4 ммоль/л), лактата (2,4 ммоль/л).

В биохимическом анализе крови повышены концентрации железа (33,7 мкмоль/л), уровень аспаратаминотрансферазы (50 Ед/л), снижена концентрация липазы (13,3 Ед/л).

По результатам МРТ — умеренно выраженная гипоплазия обеих гемисфер и червя мозжечка с компенсаторным расширением субарahnoidalного пространства заднечерепной ямки. По сравнению с предыдущими данными магнитно-резонансной диагностики — без динамики.

При проведении ЭЭГ выявлены значительные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга с выраженным акцентом на височно-теменные отделы коры. На многих этапах записи практически непрерывная эпилептиформная активность, спайк-волна частотой 3–3,5 Гц и амплитудой до 250 мкВ. Индекс эпилептиформных изменений очень высокий. В сравнении с проведенными ранее исследованиями — значительное ухудшение динамики к моменту госпитализации.

При видеоконьютерном электроэнцефалографическом мониторинге — альфа- и сенсомоторный ритмы дезорганизованного характера, с дисритмическими явлениями. Функционально-органические изменения с акцентом на центрально-теменно-височные регионы ($S > D$) в виде медленноволнового преобладания. В ходе записи бодрствования — диффузные синхронизированные и мультирегионально-акцентуированные эпилептиформные разряды комплексов пик-, даблпик-, полипик-волн, акцентуированные (чаще слева) в лобно-центрально-височных, центрально-теменно-височных, задневисочно-теменно-затылочных отделах, выраженно склонные ко вторичной билатеральной синхронизации и диффузному распространению. Индекс эпилептиформных разрядов — выше среднего, без акцента в определенном диапазоне. Отмечались миоклонусы век, миоклония век с абсансами, длительностью клинических групп разрядов в фоне от 1–8 до 12 секунд. По ходу сна картина в целом аналогичная, за исключением отсутствия

Таблица
Шкала тяжести НЦЛ 2-го типа [таблица составлена авторами] / Severity scale for neuronal ceroid lipofuscinosis in type 2 [table compiled by the authors]

Функции	Баллы	Комментарий
Двигательные	1	Нормальная функция — 3 балла Легкие нарушения — 2 балла Тяжелые нарушения — 1 балл Утрата всех функций — 0 баллов
Речь	1	
Зрение	2	
Судороги	1	
Сумма	5	

эпиприступов и наличия неэпилептических доброкачественных миоклоний. Возможны парасомнии.

На основании специфической клинической картины, данных молекулярно-генетического исследования, а также проведенных других лабораторных и инструментальных исследований ребенку был установлен диагноз: «Дегенеративное заболевание нервной системы. Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа, обусловленный гомозиготной мутацией в гене *TPP1*».

На фоне лечения была отмечена положительная динамика с резким урежением числа приступов, снижением выраженности тремора. В момент выписки ребенок самостоятельно передвигается, психоречевые функции относительно восстановлены.

Заключение

НЦЛ в большинстве случаев протекает под маской эпилептиформных расстройств – появляются частые эпиприступы с характерной симптоматикой. Это связано с процессами атрофии на различных уровнях центральной нервной системы и выраженной лабильностью нейрональных связей. Поэтому в представленном случае у пациента при манифестации липофусциноза изначально была заподозрена эпилепсия, в связи с чем и была назначена противосудорожная терапия. Однако резистентное течение, сомнительная динамика изменения клинической картины, малоспецифичные данные МРТ и ЭЭГ не позволяли точно дифференцировать диагноз. Появившиеся в дальнейшем очевидные двигательные и психоречевые нарушения при ухудшении состояния, выраженные пирамидные и мозжечковые синдромы свидетельствовали о том, что эпилепсия может не являться основным заболеванием. После проведения молекулярно-генетического исследования был подтвержден диагноз нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа.

По данным исследований, продолжительность жизни при липофусцинозе 2-го типа обычно не превышает 2-5 лет с момента манифестации заболевания, которое быстро и необратимо прогрессирует. По этой причине крайне актуален вопрос своевременного начала лечения. У вышеописанного пациента на протяжении всего лечения использовалась только симптоматическая терапия, ядром которой были противосудорожные препараты. Симптоматический подход к лечению способен улучшить качество жизни пациентов и нивелировать или снизить тяжесть клинических проявлений, однако он не сможет остановить прогрессирование патологии.

Выводы

Таким образом, данный клинический случай наглядно демонстрирует важность и актуальность использования молекулярно-генетического исследования при невозможности выявить явные специфические изменения, в том числе в структурах головного мозга. Некорректно поставленный диагноз эпилепсии и попытка проводить лечение резистентного к симптоматической терапии заболевания могут повлечь за собой потерю значительного количества времени и привести к резкому ухудшению прогноза у пациента при отсутствии заместительной терапии. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Батышева Т. Т., Кондакова О. Б., Ахадова Л. Я. и др. Случай нейронального цероидного липофусциноза 7 типа. Вестник физиотерапии и курортологии. 2015; 21 (2): 101-102.
[Batyshova T. T., Kondakova O. B., Akhadova L. Ya., et al. Case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 7. Bulletin of Physiotherapy and kurortology. 2015; 21 (2): 101-102.]

2. Определение судебной коллегии по гражданским делам Верховного Суда Российской Федерации от 12.08.2019 г. по делу №29-КГ19-1 [Электронный ресурс] URL: https://www.vsrfr.ru/stor_pdf.php?id=1806678/. [Determination of the Judicial Board for civil Cases of the Supreme Court of the Russian Federation dated 12.08.2019 in case No. 29-KG19-1 [Electronic resource] URL: https://www.vsrfr.ru/stor_pdf.php?id=1806678/.]

3. Селиверстов Ю. А. Неврология сегодня (часть I). Обзор 71-й ежегодной встречи Американской академии неврологии // Система координат. 2019; 1: 3-10.
[Seliverstov Y. A. Neurology today (Part I). Review of the 71st Annual Meeting of the American Academy of Neurology // The coordinate system. 2019; 1: 3-10.]

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Серёжкина Александра Владимировна, ассистент кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; aleksandra.ykv@gmail.com

Булка Анна Александровна, ассистент кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; annvoral@rambler.ru

Хмелевская Ирина Григорьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; KhmIG@ya.ru

Разинькова Наталья Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; nrazin79@ya.ru

Миненкова Татьяна Александровна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; minenkovata@mail.ru

Бабкин Максим Олегович, студент 5-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; dr.m.babkin@gmail.com

Information about the authors:

Aleksandra V. Serezhkina, Assistant of the Department of Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; aleksandra.ykv@gmail.com

Anna A. Bulka, Assistant of the Department of Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; annvoral@rambler.ru

Irina G. Khmelevskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; KhmIG@ya.ru

Natalia S. Razinkova, MD, Associate Professor of the Department of Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; nrazin79@ya.ru

Tatiana A. Minenkova, MD, Assistant of the Department of Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; minenkovata@mail.ru

Maksim O. Babkin, 5th year student of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; dr.m.babkin@gmail.com

Поступила/Received 30.05.2022

Принята в печать/Accepted 09.09.2022