

Л.П. Сакалош, М.М. Кісельова

Львівський національний медичний
університет імені Данила
Галицького, м. Львів, Україна

УДК: 616-053.2-002.7-07-08:612.017.11

ХРОНІЧНА ГРАНУЛЕМАТОЗНА ХВОРОБА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Резюме. Хронічна гранулематозна хвороба — первинний імунodefіцит з Х-зчепленим та автосомно-рецесивним шляхом спадкування, що характеризується порушенням функції фагоцитарної ланки імунної системи. Хвороба маніфестує тяжкими бактеріальними та грибковими інфекціями з ураженням шкіри, лімфатичних вузлів, легень, печінки, шлунково-кишкового тракту. Патоморфологічно проявляється надмірним запаленням із формуванням гранульом. У статті наведено огляд літератури щодо цієї нозології та описано випадок хронічної гранулематозної хвороби в дитини 8 міс. із характерним клінічним проявом у вигляді тяжкої пневмонії поєднаної бактеріально-грибної етіології. Підкреслено важливість ранньої діагностики та оптимізації лікування хронічної гранулематозної хвороби в дітей.

Ключові слова: хронічна гранулематозна хвороба, діти, первинні імунodefіцити.

Хронічна гранулематозна хвороба (ХГХ) — це первинний генетично гетерогенний розлад імунodefіциту — спадкове ураження фагоцитарних клітин, основним клінічним проявом якого є повторні і/або стійкі внутрішньоклітинні бактеріальні та грибкові інфекції.

Точна частота поширеності ХГХ невідома ~ 1 : 1 000 000 до 1 : 200 000-250 000 живонароджених немовлят.

Із часу першого опису хвороби в 1950-х роках як синдрому рецидивуючих інфекцій із високим відсотком смертності досягнуто значний прогрес у вивченні цієї патології. Відомо, що ХГХ успадковується за автосомно-рецесивним типом, зчепленим з Х-хромосомою. Більшість пацієнтів, які хворіють на ХГХ (приблизно 80%), чоловічої статі, мають гемізіготні мутації Х-зчепленого гена, що кодує *gp91phox* (локус *p21.1*) [1, 2]. Розвиток ХГХ зумовлений мутацією будь-якого з компонентів ферментного комплексу нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфат (НАДФ)-оксидази фагоцитів, яка регулює утворення супероксидних аніонів і є важливою для внутрішньоклітинного знищення патогенних каталазостійких мікроорганізмів. Серед підтипів ХГХ автосомно-рецесивні форми (АР) можуть асоціюватися з більш легким перебігом захворювання. Ступінь впливу екологічних та вторинних генетичних факторів на фенотипову експресію хвороби невідомий. Описано новий варіант ХГХ; ця форма спричинена гальмівною мутацією *Rac2* [3, 4].

Патогенез ХГХ зумовлений накопиченням і виживанням каталазопозитивних бактерій, які були поглинуті фагоцитами з подальшим розвитком гранульом у лімфатичних вузлах, шкірі, леге-

нях, печінці, шлунково-кишковому тракті та/або кістках.

Більшість інфекцій при ХГХ спричинені золотистим стафілококом або умовно-патогенними організмами, такими як *Chromobacterium violaceum*, *Serratia marcescens*; *Nocardia*, *Legionella* та атипові види мікобактерій. Описані випадки розвитку ХГХ після вакцинації БЦЖ. Приблизно у 20% випадків перебіг ХГХ ускладнюється грибковою інфекцією — найчастіше *Aspergillus*. Спектр інфекції, спричиненої видами *Aspergillus*, варіює від грипоподібної пневмонії до небезпечного для життя інвазивного аспергільозу. Найбільш поширеною формою аспергільозу у хворих на хронічну гранулематозну хворобу є аспергільозна пневмонія, яка може поширитися на ребра, грудну стінку та м'які тканини.

Приблизно у двох третин пацієнтів перші симптоми ХГХ проявляються протягом першого року життя у вигляді інфекцій, дерматитів (іноді спостерігаються при народженні), ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту (обструкція або періодична діарея з гемоколітом) та мають тенденцію до затяжного перебігу. Ураження шкіри трапляються найчастіше (у 60-70% випадків) і проявляються у вигляді екзематоїдного, себорейного або інфекційного екзематоїдного дерматиту обличчя (періорбітальної зони) чи інших ділянок тіла (переважно в природних складках — пахвинна ділянка, анус тощо) [5-7]. Пустульоз новонароджених може бути першою ознакою захворювання. Хронічне ураження шкіри часто супроводжується піодермією з розвитком абсцесів, які повільно заживають і залишають помітні рубці. У багатьох хворих спостерігаються внутрішньоротові виразки, афтозний стоматит, хронічний гінгівіт тощо.

Системні прояви інфекції — остеомієліт, легеві абсцеси й гранульоми, абсцеси селезінки та/або печінки і гепатоспленомегалія — трапляються більш ніж у половини хворих на ХГХ. Іноді маніфестація хвороби може затягуватися до 10-річного, а в рідкісних випадках до 20-річного віку.

«Золотим стандартом» діагностики ХГХ є дослідження функціональної активності гранулоцитів крові методом проточної цитометрії — DHR-тест. Позитивний тест із дигідрородаміном (DHR-тест) підтверджує діагноз ХГХ і опосередковано вказує на носійство патологічної Х-хромосоми. Суттєве зниження (1/10 менше норми) цього показника підтверджує дефіцит мієлопероксидази (МРО). З метою диференційної діагностики між МРО і ХГХ необхідно провести додаткове дослідження — тест із нітросинім тетразолієм (НСТ-тест), який при дефіциті МРО буде в нормі, а при ХГХ — зниженим [8, 9].

Комплексне дослідження природного й адаптивного імунітету часто виявляє неспецифічне зниження імунорегуляторного індексу; підвищення рівнів трьох основних класів імуноглобулінів — IgG, IgM та IgA; концентрація IgE незначно підвищена або перебуває в контрольному діапазоні [8, 9].

Мікробіологічні дослідження культури та чутливості бактерій, виділених із вогнищ уражень, є необхідною частиною клінічного обстеження у хворих на ХГХ і зазвичай виявляють каталазопозитивні мікроби.

Рентгенографію та КТ призначають із метою діагностики ступеня ураження органів грудної клітки, черевної порожнини, кісток [10, 11].

Важливою складовою обстеження є молекулярно-генетичні дослідження, які допомагають проаналізувати спадковість і визначити тип ферментативного рестрикційного алеля [9].

Біопсію шкіри та інших утворів (гранульом) проводять із метою уточнення діагнозу. Гістологічна картина гранульом — це нейтрофіли і макрофаги, які містять жовті включення з ділянками некрозу. Типовою особливістю вісцеральних гранульом є наявність золотисто-коричнево-пігментованих гістіоцитів. Гістохімічні дослідження показують, що цей матеріал складається з ненасичених жирних кислот, фосфоліпідів та глікопротеїдів.

Діагноз аспергільозу верифікується тільки на підставі виявлення при мікроскопічному дослідженні матеріалів із біопсії легені (у хворих з імунodefіцитом також при дослідженні бронхо-альвеолярних змивів) міцелію і виявлення *Aspergillus* у результаті посіву матеріалу із цієї пробірки. Допоміжну роль відіграє тест для визначення антигена *Aspergillus* (галактоманану) у крові або бронхо-альвеолярних змивах. Позитивний результат посівів мокроти малоінформативний [11].

Рання діагностика та лікування можуть значно покращити прогноз [1]. Сучасна загальноприйнята терапія ХГХ включає агресивне та тривале

введення антибіотиків і преднізолону [1, 12]. Лікування запальних та аутоімунних ускладнень у пацієнтів із ХГХ є проблематичним, оскільки більшість засобів є імуносупресивними. Проте в складних випадках ураження ШКТ призначають сульфасалазин та азатіоприн, інгібітори фактора некрозу пухлини α (TNF- α), такі як інфліксимаб, які є ефективними засобами, але можуть суттєво збільшити ризик розвитку важких і навіть летальних інфекцій [13, 14].

У разі приєднання інфекції призначають принаймні два системних антибіотики широкого спектра в поєднанні з протигрибковим препаратом. Ефект від призначеної терапії оцінюють протягом 48 годин, якщо немає позитивної динаміки — призначені антибіотики змінюють. Лікування слід продовжувати протягом тижнів або місяців [1, 12].

За наявності грибової інвазивної інфекції або коли існує підозра на неї, рекомендовано внутрішньовенне введення вориконазолу. У разі неефективності цей препарат можна замінити на ліпосомний амфотерицин В і каспофунгін. *Аспергіли* та інші грибові інфекції легенів зазвичай потребують тривалого лікування (3-6 місяців) [1, 12].

Терапія INF-гамма є перспективним способом поліпшення функції нейтрофілів та моноцитів і призначається рутинно для профілактики інфекцій у людей із ХГХ. У сучасних рекомендаціях призначають INF-гамма 1b — новітній більш потужний препарат, який активізує фагоцитарні ефекти, що не спостерігаються при застосуванні інших препаратів інтерферону, включаючи утворення токсичних метаболітів кисню у фагоцитах, здатних опосередковувати внутрішньоклітинне знищення мікроорганізмів [12-15].

Неінфекційні гранульоми можуть спонтанно розсмоктуватися, і вони рідко потребують системної терапії кортикостероїдами, якщо не порушені життєво важливі органи. Але хворим із ХГХ часто потрібна хірургічна допомога для дренування абсцесів та резекції (за можливості) гранульом.

Новітньою методикою раннього лікування ХГХ є трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (HSCT). З початку ХХІ століття з'явилися повідомлення про вдалу HSCT у пацієнтів із ХГН і обнадійливі результати щодо виживання. Немає точних даних щодо показань та оптимальних термінів проведення HSCT при ХГХ. До наявних на сьогодні критеріїв для HSCT у дітей відносять: (1) одна або кілька інфекцій, що загрожують життю, (2) невідповідність антимікробній профілактиці або (3) стероїднозалежне автозапалення. Для покращення тимчасового ефекту від HSCT запропоновано одночасне проведення послідовних трансфузій гранулоцитів (ГТ) [16-18].

Найбільш привабливою і перспективною альтернативою HSCT для хворих із ХГХ є генна терапія гемопоетичних клітин (GT-HSC). Цікавими є дані останніх досліджень хворих носіїв із генетично

підтвердженою ХГХ (XR-CGD/Хр-ХГХ): наявність у крові 10% або більше нормальних нейтрофілів забезпечує достатній фагоцитоз, і клінічно ці особи є здоровими. Тому вважають, що достатньо провести генну модифікацію до 10% «хворих» нейтрофілів, щоб пацієнт одужав. Але генну терапію ХГХ (GT-CGD) важко технічно коригувати, оскільки «виправлені» (вилікувані, модифіковані) гемопоетичні клітини не мають переваг у селективному зростанні, порівняно з ураженими клітинами, і продукуються одночасно [16-19].

Довгостроковий моніторинг при хронічній гранулематозній хворобі спрямований на зменшення захворюваності та попередження ускладнень.

Рутинна профілактика ХГХ полягає в постійному прийомі триметоприм-сульфаметоксазолу (TMP-SMZ), антимікотиків (наприклад, ітраконазол) та інтерферону (INF)-гамма [18, 19].

Прогноз залежить від багатьох факторів і є індивідуальним.

Клінічний випадок. До діагностичного відділення ЛМДКЛ госпіталізований хлопчик 8 міс. зі скаргами на високу лихоманку до 39 °С, неспокій, катаральні прояви верхніх дихальних шляхів, задишку змішаного характеру, ЧД 54/хв. Хворіє добу, рентгенографічно в поліклініці діагностовано гостру правобічну позалікарняну нижньочасткову пневмонію, після чого пацієнт був скерований на стаціонарне лікування. Захворів уперше.

Дитина від першої вагітності, вчасних фізіологічних пологів. Вага при народженні 3130 г, зріст 56 см. Неонатальний період без особливостей, психомоторний і фізичний розвиток відповідає віку. На грудному вигодовуванні до 5,5 місяців. Щеплення тільки проти гепатиту В, інші планові вакцинації батьки вирішили зробити після року. Спадковий анамнез не обтяжений. Короткотривалий епізод atopічного дерматиту на введення прикорму (яйце) у 7 міс. Контакт з інфекційними хворими протягом останніх 3 тижнів не було.

Загальний стан дитини при надходженні середньої важкості. Шкіра і видимі слизові чисті. Лімфоаденопатії не виявлено. Помірна дихальна недостатність, аускультативно — жорстке дихання, поодинокі сухі хрипи. Тахікардія. За іншими органами і системами змін не виявлено. Призначено стандартне загальноклінічне обстеження і лікування (згідно з протоколом лікування позалікарняної пневмонії).

Протягом наступних двох діб стаціонарного лікування стан дитини не покращується — висока температура, відмовляється від їжі, утримуються ознаки інтоксикації. Серія ультразвукового дослідження легень свідчить про відсутність позитивної динаміки картини правобічної пневмонії і приєднання плевриту — до 30-45 мл рідини. У загальному аналізі крові спостерігається збільшення лейкоцитозу з 10,2 до 14,3 г/л, зростання абс. ч. нейтрофілів — з 88,4 до 108, збільшення

ШОЕ — з 38 до 64 мм/год на тлі гіпохромної анемії середнього ступеня важкості. Біохімічні показники функціональних печінкових та ниркових проб у межах вікової норми. Прокальцитонін — 2,6 ng, СРБ — 45 мг/мл. ЕКГ і ЕхоКГ серця — без особливостей.

Розширений скринінг стану природного й адаптивного клітинного імунітету суттєвих змін не виявив. Рівень сироваткового IgM 3,4 г/л (норма — 0,56±0,18 г/л) — значно підвищений, інші показники IgA, IgG, IgE в межах норми.

Виключено ВІЛ-інфекцію, туберкульоз легень.

Ураховуючи вищеперелічені лабораторні зміни та особливості перебігу пневмонії в даної дитини на тлі антибіотикотерапії (відсутність кашлю, характерних фізикальних ознак інфільтрації легеневої тканини, недостатньої інформативності рентгеноскопії й УЗД), призначено КТ органів грудної клітки (рис.).

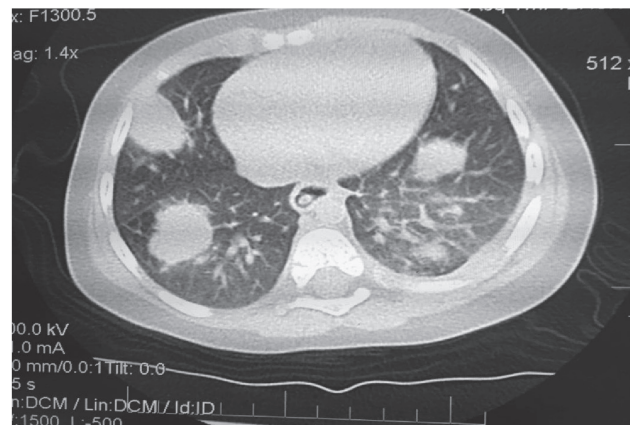


Рис. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки

Висновок: ознаки аспергільозу легень, консультація дитячого онколога/гематолога, біопсія легень.

Дані біопсії гранульоми легень онкологічну патологію не виявили.

Проведено діагностично-лікувальну бронхоскопію. На підставі дослідження отриманих змивів бронхіального дерева і характерної клінічної КТ легень діагностовано аспергільозну пневмонію.

Для підтвердження діагнозу первинного клітинного імунodefіциту — хронічної гранулематозної хвороби призначено НСТ-тест спонтанний, який становив 11% (норма >15%), стимульований — 22%, функціональний резерв — 1%, активність фагоцитозу — 60% (норма — 40-60 %), а інтенсивність — 7,0 (норма — 2-8). Вирішальними в постановці діагнозу стали результати тесту окисації з дигідрородаміном-123 (DHR-тест), який виявив різке зниження бактерицидної функції фагоцитів.

Отримані показники виявилися високоспецифічними і результативними для діагностики хронічної гранулематозної хвороби.

Отже, заключний клінічний діагноз: первинний клітинний імунodefіцит, хронічна гранулематозна хвороба, двобічна аспергільозна позаликарняна пневмонія, ДН 1-2 ст., гіпохромна анемія середнього ступеня важкості.

Відповідна корекція проведена в лікуванні — призначено інтенсивну антибактеріальну терапію двома антибіотиками широкого спектра дії з одночасним довшим введенням інтерферону в дозі 0,4 мг/кг/добу протягом 5 днів і амфотерицину В. Такої потрійної схеми терапії дотримувалися протягом 4 тижнів. Стан дитини з позитивною динамікою. Хлопчик виписаний додому з покращенням і продовженням ще на 2 місяці протирибкової терапії. З метою профілактики інфекцій

призначено також замісну терапію гамма-інтерфероном підшкірно з подальшою корекцією дози і тривалості призначення. Рекомендовано провести молекулярно-діагностичне дослідження ХГХ в умовах спеціалізованого центру.

Висновок

Хронічна гранулематозна хвороба — первинний імунodefіцит, який найчастіше маніфестує рецидивними бактеріальними інфекціями, мікобактеріальними інфекціями, дисемінованою БЦЖ-інфекцією. Складнощі діагностики ХГХ диктують призначення високоспецифічних та інформативних імунологічних, молекулярно-генетичних методів обстеження.

Список використаної літератури

1. Naveed Saleh. Medically reviewed by Richard N. Fogoros. Immunosuppression: Causes and Risk Factors, Medications, disease, and surgical procedures can suppress the immune system, Updated on March 26, 2020.
2. Thomsen IP, Smith MA, Holland SM, Creech CB. A Comprehensive Approach to the Management of Children and Adults With Chronic Granulomatous Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 May 10. [Medline].
3. Sweeney CL, Merling RK, De Ravin SS, Choi U, Malech HL. Gene Editing in Chronic Granulomatous Disease. *Methods Mol Biol.* 2019;1982:623-665. [Medline].
4. Xu H, Tian W, Li SJ, Zhang LY, Liu W, Zhao Y, et al. Clinical and molecular features of 38 children with chronic granulomatous disease in mainland china. *J Clin Immunol.* 2014 Aug;34(6):633-41. [Medline].
5. Roos D, de Boer M. Molecular diagnosis of chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(2):139-49. [Medline]. [Full Text].
6. Babiker A, Gupta N, Gibas CFC, Wiederhold NP, Sanders C, Mele J, et al. *Rasamsonia* sp: An emerging infection amongst chronic granulomatous disease patients. A case of disseminated infection by a putatively novel *Rasamsonia argillacea* species complex involving the heart. *Med Mycol Case Rep.* 2019 Jun;24:54-57. [Medline].
7. Marsh RA, Leiding JW, Logan BR, et al. Chronic Granulomatous Disease-Associated IBD Resolves and Does Not Adversely Impact Survival Following Allogeneic HCT. *J Clin Immunol.* 2019 Aug 2. [Medline].
8. Yonkof JR, Gupta A, Fu P, et al. Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant for Chronic Granulomatous Disease (CGD): a Report of the United States Immunodeficiency Network. *J Clin Immunol.* 2019 May;39(4):448-458. [Medline].
9. Almutairi Abdurahman, Zaman Fatima, Day-Lewis Megan, Tsitsikov Erdyni, Reiter Amanda, Xue Kanyun, Geha Raif S, Chou Janet, Yee Christina S.K. Acetaminophen Inhibits the Neutrophil Oxidative Burst: Implications for Diagnostic Testing. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2020;8(Issue 10):3543-3548. ISSN 2213-2198. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.07.012>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219820307200>)
10. Shigemura T, Nakazawa Y, Hirabayashi K, Kobayashi N, Sakashita K, Agematsu K, et al. Dramatic Improvement in the Multifocal Positron Emission Tomography Findings of a Young Adult with Chronic Granulomatous Disease Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Clin Immunol.* 2014 Nov 4. [Medline].
11. Feingold PL, Quadri HS, Steinberg SM, et al. Thoracic Surgery in Chronic Granulomatous Disease: a 25-Year Single-Institution Experience. *J Clin Immunol.* 2016 Aug 6. [Medline].
12. Ahlin A, Fasth A. Chronic granulomatous disease — conventional treatment vs. hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Curr Opin Hematol.* 2014 Nov 12. [Medline].
13. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants, Cochrane Systematic Review — Intervention Version published: 29 January 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000361.pub4>
14. Hefele Friederike, Ditsch Alexander, Krysiak Niels, Caldwell Charles C, Biberthaler Peter, van Griensven Martijn, Huber-Wagner Stefan, and Hanschen Marc. Trauma Induces Interleukin-17A Expression on Th17 Cells and CD4+ Regulatory T Cells as Well as Platelet Dysfunction. *Front Immunol.* 2019;10:2389. Published online 2019 Oct 11. doi: 10.3389/fimmu.2019.02389.
15. Lim H, Lee SH, Lee HT et al. Structural Biology of the TNFα Antagonists Used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(3). doi: 10.3390/ijms19030768.
16. Black CK, Termanini KM, Aguirre O, Hawksworth JS, Sosin M. Solid organ transplantation in the 21 century. *Ann. Transl. Med.* 2018;6(20):409. doi: 10.21037/atm.2018.09.6.
17. Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, Junghans T. Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8(2):e56974. doi: 10.1371/journal.pone.0056974.
18. Odetola O, Ananthanarayanan V. Gastrointestinal Presentations of Common Variable Immunodeficiency: Hiding in Plain Sight. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 143(4):525-530. doi: 10.5858/arpa.2017-0372-RS.
19. AIDS and Opportunistic Infections. Centers for Disease Control and Prevention. 2019.

CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE (literature review and clinical case)

L.P. Sakalosh, M.M. Kiselova

Abstract. Chronic granulomatous disease is a primary immunodeficiency disorder, both X-linked and autosomal recessive, characterized by compromised function of the phagocytic immune system. The disease manifests through severe bacterial and fungal infections affecting the skin, lymph nodes, lungs, liver, and gastrointestinal tract. Pathomorphological features include excessive inflammation and the formation of granulomas. This article provides a comprehensive review of the literature on this disorder and presents a clinical case involving an 8-month-old child exhibiting a typical manifestation: severe mixed bacterial-fungal pneumonia. It emphasizes the importance of early diagnosis and optimized treatment for chronic granulomatous disease in children.

Keywords: chronic granulomatous disease, children, primary immunodeficiencies.

Для цитування: Сакалош ЛП, Кісельова ММ. Хронічна гранулематозна хвороба (огляд літератури і клінічний випадок). Практикуючий лікар, 2024. № 2, с. 60-64. DOI: 10.31793/2413-5461.2024.13-2.60.

Адреса для листування: Сакалош Леся Петрівна, lps254@ukr.net; кафедра педіатрії та неонатології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна. Кісельова Марія Миколаївна, drmaria@online.ua; кафедра педіатрії та неонатології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна.

Відомості про авторів: Сакалош Леся Петрівна, кандидатка медичних наук, доцентка, кафедра педіатрії та неонатології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. ORCID ID: 0000-0002-7838-3422. Кісельова Марія Миколаївна, докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри педіатрії та неонатології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. ORCID ID: 0000-0002-9954-5443. 0000-0002-9954-5443

Особистий внесок: Сакалош Л.П. — генератор ідеї, написання статті, аналіз даних літератури; Кісельова М.М. — аналіз проблеми, супровід під час написання статті.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Декларація: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 03.06.2024 р., прийнята на друкування 10.06.2024 р., надрукована 27.06.2024 р.

For citation: Sakalosh LP, Kiselova MM. Chronic granulomatous disease (literature review and clinical case). The Practitioner, 2024. No 2, p. 60-64. DOI: 10.31793/2413-5461.2024.13-2.60.

Correspondence address: Sakalosh Lesia Petrivna, lps254@ukr.net; Department of Pediatrics and Neonatology, FPDO, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Pekarska Str., 69, 79010, Ukraine. Kiselova Maria Mykolaivna, drmaria@online.ua; Department of Pediatrics and Neonatology, FPDO, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Pekarska Str., 69, 79010, Ukraine.

Information about the authors: Sakalosh Lesia Petrivna, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, FPDO, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID ID: 0000-0002-7838-3422. Kiselova Maria Mykolaivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, FPDO, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID ID: 0000-0002-9954-5443. 0000

Personal contribution: Sakalosh LP — idea generator, article writing, analysis of literature data; Kiselova MM — analysis of the problem, support during the writing of the article.

Funding: The article was prepared with funding from Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

Declaration of Ethics: The authors declare no conflict of interest or financial obligations.

Article: Received 03.06.2024, accepted 10.06.2024, published 27.06.2024.