

УДК 616.514-036.11-097-053.2

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-159-164>

Новые клиничко-иммунологические аспекты острой крапивницы у детей

С.В. Мальцев, Л.П. Сизякина, А.А. Лебеденко, Л.А. Аверкина

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Станислав Викторович Мальцев, steve30@yandex.ru

Аннотация. Цель: изучить особенности клинической картины и врождённого иммунного ответа у детей с различными вариантами течения острой крапивницы. **Материалы и методы:** обследованы 236 детей с острой крапивницей. Клинические методы исследования включали анализ анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр ребенка, иммунологические методы исследования заключались в определении содержания лактоферрина, IL-4, IL-6, IL-17, IFN- γ , TGF- β , активной формы VEGF-A методом иммуноферментного анализа сыворотки крови. **Результаты:** клиничко-анамнестические данные различных вариантов течения острой крапивницы у детей в зависимости от значений UAS7 позволили выявить особенности течения заболевания в детском возрасте; у части пациентов тяжёлая острая крапивница являлась составной частью анафилаксии различного происхождения; анализ цитокинового спектра регистрирует гиперпродукцию IFN γ у детей с острой крапивницей независимо от тяжести её течения, снижение уровня IL-4 в сыворотке крови детей при всех вариантах острой крапивницы, повышение уровня концентрации лактоферрина, IL-6, IL-17, значимую гиперпродукцию TGF- β , активной формы VEGF-A при тяжелой острой крапивнице. **Заключение:** выявленные изменения свидетельствуют о дисбалансе в функционировании врожденного звена иммунной системы, активации цитокинового каскада воспаления, что приводит к запуску регуляторных механизмов воспалительного процесса, при этом в детском возрасте отмечается чёткая зависимость выраженности дисбаланса иммунного ответа и степени тяжести острой крапивницы.

Ключевые слова: острая крапивница, дети, врожденный иммунитет, цитокины.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А., Аверкина Л.А. Новые клиничко-иммунологические аспекты острой крапивницы у детей. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(1):159-164. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-159-164.

New clinical and immunological aspects of acute urticaria in children

S.V. Maltsev, L.P. Sizyakina, A.A. Lebedenko, L.A. Averkina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Stanislav V. Maltsev, steve30@yandex.ru

Abstract. Objective: to study the features of the clinical picture and the innate immune response in children with various variants of the course of acute urticaria. **Materials and methods:** 236 children with acute urticaria were examined. Clinical research methods included an analysis of the medical history of life and disease, an objective examination of the child, immunological research methods consisted in determining the content of lactoferrin, IL-4, IL-6, IL-17, IFN- γ , TGF- β , the active form of VEGF-A by enzyme immunoassay of blood serum. **Results:** clinical and anamnestic data of various variants of the course of acute urticaria in children, depending on the values of UAS7, revealed the features of the course of the disease in childhood; in some patients, severe acute urticaria was an integral part of anaphylaxis of various origins; cytokine spectrum analysis records hyperproduction of IFN γ in children with acute urticaria, regardless of the severity of its course, a decrease in IL levels-4 in the blood serum of children with all variants of acute urticaria, increased concentration of lactoferrin, IL-6, IL-17, significant hyperproduction of TGF- β , the active form of VEGF-A in severe acute urticaria. **Conclusion:** the revealed changes indicate an imbalance in the functioning of the innate link of the immune system, activation of the cytokine cascade of inflammation, which leads to the launch of regulatory mechanisms of the inflammatory process, while in childhood there is a clear dependence of the severity of the imbalance of the immune response and the severity of acute urticarial.

Keywords: acute urticaria, children, innate immunity, cytokines.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Maltsev S.V., Sizyakina L.P., Lebedenko A.A., Averkina L.A. New clinical and immunological aspects of acute urticaria in children. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):159-164. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-159-164.

Введение

Крапивницу характеризует высокое медико-социальное и экономическое бремя во всём мире. Согласно исследованию Resck G. с соавторами (2021), глобальная распространённость крапивницы в 2017 г. составила 86 млн человек, причём женщины и дети поражались чаще, чем мужчины и взрослые [1]. Так, известно, что распространённость острой крапивницы в детской популяции в мире составляет 6,7%¹.

При этом иммунологические механизмы формирования различных форм крапивницы у детей практически не изучены. Однако установление аспектов вовлечённости иммунной системы в патогенез крапивницы способствовало бы оптимизации диагностики заболевания и раннему назначению таргетной терапии с целью профилактики хронизации процесса. Концепция персонализированной медицины подразумевает выбор адекватной терапии на основании понимания механизмов заболевания и индивидуальных особенностей пациента с целью повышения её эффективности и безопасности, минимизации затрат государства и пациента на лечение.

Цель исследования — изучение особенностей клинической картины и врождённого иммунного ответа у детей с различными вариантами течения острой крапивницы.

Материалы и методы

Обследованы 236 детей с острой крапивницей. В контрольную группу были включены 30 мальчиков и девочек аналогичного возраста I и II групп здоровья (Приказ Минздрава РФ от 30.12.2003 №621 «О комплексной оценке состояния здоровья детей»), не имеющие atopических заболеваний в анамнезе. Обследование пациентов проводилось в первый день поступления ребенка до начала терапии в стационаре. Анамнестическим критерием включения пациентов в исследование явилось наличие эпизодов крапивницы длительностью не более 6 недель².

Клинические методы исследования включали анализ анамнестических данных, объективный осмотр ребенка с определением степени тяжести острой крапивницы путём расчёта индекса активности крапивницы в течение 7 дней (UAS7) пребывания в стационаре (табл. 1) [2].

В работе практикующих педиатра и аллерголога постоянно возникает вопрос о том, необходимо ли оценивать степень тяжести острой крапивницы, как это принято при хронической крапивнице. В существующих международных документах не указана необходимость определения тяжести острой крапивницы. При этом применение опросника для расчёта UAS7 у детей именно с острой крапивницей может оказаться современным, неинвазивным и надёжным методом определения степени тяжести течения заболевания. Применение данной методики исследования в педиатрической практике было представлено нами и одобрено на заседании ЛНЭК ФГБОУ ВО РостГМУ.

Иммунологические методы исследования гуморального звена врождённого иммунного ответа: количественное содержание в сыворотке крови лактоферрина, IL-4, IL-6, IL-17, ИФН- γ , TGF- β , активной формы VEGF-A определяли методом ИФА с использованием соответствующих тест-систем производства ООО «Цитокин» (ЗАО Вектор-Бест, Россия), «Orgentec» (Германия), «Bender VtdSystems GmbH» (Австрия). На проведение клинического исследования и взятие крови из вены получены информированные согласия от родителей детей. В качестве описательных статистик для количественных показателей посчитаны медиана и квартили в выборке, сравнения медиан в группах проводились с помощью теста Манна-Уитни, различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Статистический анализ и обработка собранных данных выполнялись в R версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

Результаты

В соответствии с результатами анализа значений UAS7 все дети с острой крапивницей были разделены на 3 группы: I группа — 36 детей с лёгким течением острой крапивницы (значение UAS7 от 7 до 15 баллов), II группа — 139 детей со среднетяжёлым течением острой крапивницы (значение UAS7 от 16 до 27 баллов), III группа — 61 ребенок с тяжёлым течением острой крапивницы (значение UAS7 от 28 до 42 баллов). Контрольную группу составили 30 мальчиков и девочек аналогичного возраста, I и II групп здоровья, без проявлений atopических заболеваний на момент обследования и в анамнезе.

Анализ клинико-анамнестических данных различных вариантов крапивницы у детей позволил выявить особенности течения острой крапивницы в детском возрасте. Так, мы установили, что наиболее часто острая крапивница развивалась у мальчиков младшего школьного возраста, за исключением тяжёлого течения острой крапивницы, где преобладали девочки более старшего школьного возраста (табл. 2).

Выявлено, что пищевая и лекарственная гиперчувствительность чаще регистрировалась при тяжёлом течении острой крапивницы, в то время как неустановленный причинный аллерген чаще отмечался при лёгком и среднетяжёлом течении острой крапивницы. Наследственный аллергоанамнез в виде наличия atopических заболеваний у родителей и старших пробандов чаще был отягощён при тяжёлом течении острой крапивницы. Личный аллергологический анамнез (наличие atopического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита ранее, до развития симптомов крапивницы) достоверно чаще был отягощён также у детей с тяжёлой острой крапивницей (табл. 3).

Общая симптоматика крапивницы в виде астеновегетативных (слабость, головокружение, цефалгии) и желудочно-кишечных (тошнота, рвота, диарея) симптомов чаще и достоверно фиксировалась при тяжёлом течении острой крапивницы. Согласно современным взглядам на проблему пищевой и лекарственной анафилаксии, можно предположить, что у части пациентов тяжёлая острая крапивница являлась составной частью анафилаксии различного происхождения [3]. Локализация

¹ Клинические рекомендации «Крапивница» – РААКИ, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Союз педиатров России; 2023. 66 с.

² Клинические рекомендации «Крапивница» – РААКИ, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Союз педиатров России; 2023. 66 с.

Таблица / Table 1

Индекс активности крапивницы в течение 7 дней
Urticaria activity index for 7 days

Балл Scores	Волдыри Wheals	Зуд Pruritus
0	Нет No	Нет No
1	Лёгкая (<20 волдырей/24 ч) Light (<20 wheals/24 h)	Лёгкая (присутствует, но не причиняет беспокойство) Light (present, but not disturbing)
2	Средняя (20 – 50 волдырей/24 ч.)/ Average (20 – 50 wheals /24 hours)	Средняя (беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон) Average (disturbing, but does not affect daytime activity and sleep)
3	Интенсивная (>50 волдырей/24 ч. или большие сливающиеся волдыри) Intense (>50 wheals /24 h or large merging wheals)	Интенсивная (тяжёлый зуд, достаточно беспокоящий и нару- шающий дневную активность и сон) Intense (severe itching, quite disturbing and disrupting daytime activity and sleep)

Таблица / Table 2

Возрастно-гендерная характеристика острой крапивницы у детей
Age and gender characteristics of acute urticaria in children

Показатель Indicator	Вариант острой крапивницы A variant of acute urticaria		
	Лёгкое течение Mild course	Среднетяжёлое течение Moderate current	Тяжёлое течение Severe course
Распространённость крапивницы у мальчиков The prevalence of urticaria in boys	61,1%*	51,1%*	42,6%
Распространённость крапивницы у девочек The prevalence of urticaria in girls	38,9%	48,9%	57,4%*
Средний возраст детей, среднее значение The average age of children, the average value	7,58±2,63 лет / years	8,35±2,38 лет / years	9,28±2,47 Лет / years

Примечание: * — $p < 0,05$.

Note: * — $p < 0.05$.

Таблица / Table 3

Анамнестическая характеристика острой крапивницы у детей
Anamnestic characteristics of acute urticaria in children

Показатель Indicator	Вариант острой крапивницы A variant of acute urticaria		
	Лёгкое течение Mild course	Среднетяжёлое течение Moderate current	Тяжёлое течение Severe course
Распространённость пищевой гиперчувствительности Prevalence of food hypersensitivity	22,2%	18,7%	24,6%
Распространённость лекарственной гиперчувствительности Prevalence of drug hypersensitivity	22,2%	11,5%	24,6%
Распространённость крапивницы без установлен- ного аллергена The prevalence of urticaria without an established allergen	55,6%*	69,8%*	50,8%*
Распространённость отягощенной наследствен- ности по атопии Prevalence of burdened heredity by atopy	33,3%	41%	50,8%*
Распространённость отягощенного личного аллер- гологического анамнеза Prevalence of a burdened personal allergic history	38,9%	56,1%*	88,5%*

Примечание: * — $p < 0,05$.

Note: * — $p < 0.05$.

Таблица / Table 4

Клиническая характеристика острой крапивницы у детей
Clinical characteristics of acute urticaria in children

Показатель <i>Indicator</i>	Вариант острой крапивницы <i>A variant of acute urticaria</i>		
	Лёгкое течение <i>Mild course</i>	Среднетяжёлое течение <i>Moderate current</i>	Тяжёлое течение <i>Severe course</i>
Наличие общей симптоматики, % <i>The presence of common symptoms, %</i>	25	38,1	52,5*
Локализация уртикариев на коже лица, туловища и конечностей, % <i>Localization of urticaria on the skin of the face, trunk and extremities, %</i>	30,6	43,2	67,2*
Размер уртикариев более 10 мм, % <i>The size of the urticaria is more than 10 mm, %</i>	55,6*	100*	100*
Развитие АНО, % <i>Development of angioedema, %</i>	16,7	41	50,8*

Примечание: * — $p < 0,05$.

Note: * — $p < 0.05$.

Таблица / Table 5

Показатели гуморального звена врождённого иммунитета у детей с острой крапивницей
Indicators of the humoral link of innate immunity in children with acute urticaria

Показатель <i>Indicator</i>	Лёгкое течение <i>Mild course</i>	Среднетяжёлое течение <i>Moderate current</i>	Тяжёлое течение <i>Severe course</i>	Контроль <i>Control</i>
	Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль] <i>Median [lower quartile; upper quartile]</i>			
Лактоферрин, нг/мл <i>Lactoferrin, ng/ml</i>	#1654 [911; 2436]	#1865 [1777; 2578]	***2274 [1777; 3686]	985 [750; 1084]
IFN γ , пг/мл <i>IFNγ, pg/ml</i>	#18,4 [14,0; 23,0]	#18,3 [11,0; 18,3]	#14,5 [14,0; 18,3]	5,8 [5,29; 7,5]
IL-4, пг/мл <i>IL-4, pg/ml</i>	#1,94 [1,85; 2,22]	#1,89 [1,50; 4,35]	#1,85 [1,50; 2,14]	5,30 [4,20; 11,3]
IL-6, пг/мл <i>IL-6, pg/ml</i>	#3,80 [2,13; 5,10]	#4,40 [2,02; 5,50]	***5,41 [5,01; 6,30] ***	4,98 [4,12; 5,35]
IL-17, пг/мл <i>IL-17, pg/ml</i>	#4,00 [3,85; 4,08]	**4,30 [3,92; 4,53]	***4,23 [3,92; 4,23]	2,71 [2,53; 2,94]
TGF- β 1, пг/мл <i>TGF-β1, pg/ml</i>	#2,85 [2,40; 3,15]	#2,73 [2,28; 4,52]	***5,85 [5,28; 6,47] ***	2,52 [2,19; 2,97]
VEGF-A, пг/мл <i>VEGF-A, pg/ml</i>	#27,0 [18,0; 37,7]	**127,0 [61,2; 171]	***269,0 [194,0; 352,0]	18,0 [14,0; 25,7]

Примечание: сравнения медиан в группах проводились с помощью теста Манна-Уитни, # — $p < 0,05$; сравнение между группами проводилось с помощью теста Краскала-Уоллиса, попарные апостериорные сравнения осуществлялись с помощью метода Немени; * — $p < 0,05$ в группе сравнения Лёгкая ОК/Среднетяжёлая ОК, ** — $p < 0,05$ в группе сравнения Лёгкая ОК/Тяжёлая ОК, *** — $p < 0,05$ в группе сравнения Среднетяжёлая ОК/Тяжёлая ОК.

Note: median comparisons in the groups were carried out using the Mann-Whitney test, # — $p < 0.05$; comparison between the groups was carried out using the Kraskal-Wallis test, pairwise a posteriori comparisons were carried out using the Nemeni method; * — $p < 0.05$ in the comparison group mild AU / moderate AU, ** — $p < 0.05$ in the comparison group the mild AU / severe AU, *** — $p < 0.05$ in the comparison group moderate AU / severe AU.

уртикариев на большей части кожи (лицо + туловище + конечности) отмечалась у большинства детей с тяжёлой острой крапивницей. Уртикарии больших размеров (более 10 мм) с тенденцией к слиянию фиксировались у всех пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой острой крапивницей. Ангионевротический отек чаще развивался у детей с тяжелой острой крапивницей (табл. 4).

Далее в ходе исследования был проведён сравнительный анализ показателей функционирования гуморального звена врождённого иммунного ответа у детей с различными вариантами течения острой крапивницы (табл. 5). В литературных источниках в полной мере описаны свойства сывороточного лактоферрина как одного из белков семейства трансферринов, принимающего участие в транспорте и метаболизме железа, являющегося одним из ведущих антимикробных пептидов [4]. Литературных данных об участии лактоферрина в патогенезе крапивницы у детей мы не обнаружили. Результаты нашего исследования зафиксировали повышение уровня лактоферрина у детей при всех вариантах течения острой крапивницы с максимально выраженным эффектом при тяжёлом течении воспалительного процесса. Поэтому уровень лактоферрина можно предложить как простой и доступный маркер и предиктор тяжести течения острой крапивницы в детском возрасте.

Результаты проведённого исследования цитокинового спектра регистрируют гиперпродукцию IFN γ у детей с острой крапивницей независимо от тяжести её течения. Гиперпродукцию IFN γ у детей с острой крапивницей возможно объяснить его функциями по обеспечению переключения иммунного ответа на Th1. При этом уровень гиперпродукции IFN γ не зависит от степени тяжести острой крапивницы, и даже наоборот, при тяжёлом течении приобретает тенденцию к снижению (табл. 5). Выявленное в формате исследования снижение уровня IL-4 в сыворотке крови детей при всех вариантах острой крапивницы свидетельствует об истощении или подавлении процесса синтеза данного цитокина. При этом степень снижения уровня IL-4 практически не зависит от тяжести острой крапивницы у детей (табл. 5). Важно отметить, что уровень провоспалительного цитокина IL-6 превышает показатели контрольной группы лишь при тяжёлом течении острой крапивницы. В то же время уровень IL-17 повышен у детей с различными вариантами тяжести острой крапивницы, что может свидетельствовать об активации Th17 варианта иммунного ответа. При этом уровень концентрации IL-17 оказался достоверно более высоким при средней и тяжёлой степенях острой крапивницы в детском возрасте при сравнении с лёгким течением заболевания (табл. 5). В проведённом исследовании уровень TGF- β оказался повышенным при лёгком, среднетяжёлом и в ещё большей степени — при тяжёлом течении острой крапивницы, что объясняется его способностью к подавлению синтеза провоспалительных цитокинов. Возможное ослабление действия TGF- β 1 может привести к развитию генерализованной воспалительной реакции, то есть TGF- β при крапивнице у детей является элементом обратной регуляции иммунного ответа и воспалительной реакции. Результаты

исследования уровня VEGF-A у детей с острой крапивницей выявили постепенное увеличение содержания этого ростового фактора эндотелия сосудов соответственно с увеличением клинической тяжести заболевания и наиболее значимой гиперпродукцией при тяжелом течении острой крапивницы (табл. 5). Данный результат свидетельствует об активации продукции медиаторов, способствующих процессу вазодилатации [5].

Обсуждение

Анализ результатов проведённого исследования показал, что индекс активности крапивницы в течение 7 дней (UAS7) эффективно функционирует в педиатрической практике, хорошо зарекомендовал себя как простой и удобный способ градации пациентов детского возраста с острой крапивницей на группы по тяжести заболевания.

Детей с системными проявлениями тяжёлой острой крапивницы со стороны нервной и пищеварительной систем, на наш взгляд, следует курировать как потенциальных пациентов с пищевой и лекарственной анафилаксией, что потребует проведения молекулярной алергодиагностики ImmunoCAP для выявления причинно-значимого аллергена и перекрёстных видов аллергии, а также раннего введения эпинефрина с целью превентивной терапии анафилактического шока.

При оценке параметров врождённого иммунитета у детей с острой крапивницей выявлена активация гуморального звена иммунного ответа. При этом уровень лактоферрина, IL-6, IL-17, TGF- β 1, VEGF-A можно предложить, как критерии/предикторы тяжёлого течения острой крапивницы, IL-6, IL-17 — как мишени для таргетной антицитокиновой терапии уже имеющимися биологическими молекулами (тоцилизумаб, секукинумаб), а также как цель для новых синтезируемых генно-инженерных препаратов.

Заключение

1. Индекс активности крапивницы в течение 7 дней (UAS7) — эффективный инструмент градации детей с острой крапивницей на группы по тяжести заболевания.
2. Тяжёлая острая крапивница с системными проявлениями может рассматриваться как проявление пищевой и/или лекарственной анафилаксии, требует проведения молекулярной алергодиагностики, а также раннего назначения эпинефрина для предотвращения развития анафилактического шока.
3. Выявленные изменения свидетельствуют о дисбалансе в функционировании врождённого отдела иммунного ответа, активации цитокинового каскада воспаления у детей с острой крапивницей, что приводит к запуску регуляторных механизмов воспалительного процесса. При этом в детском возрасте отмечается чёткая зависимость степени тяжести острой крапивницы от выраженности дисбаланса иммунного ответа.
4. Знание иммунологических механизмов позволит уже в ближайшем будущем активно использовать таргетную терапию для купирования тяжелых проявлений острой крапивницы у детей на ранних стадиях заболевания и профилактики хронизации процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Peck G, Hashim MJ, Shaughnessy C, Muddasani S, Elsayed NA, Fleischer AB Jr. Global Epidemiology of Urticaria: Increasing Burden among Children, Females and Low-income Regions. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(4):adv00433. <https://doi.org/10.2340/00015555-3796>
2. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. *Allergy.* 2018;73(1):251-255. <https://doi.org/10.1111/all.13271>.
3. Лепешкова Т.С., Бельтюков Е.К., Царькова С.А. Пищевая анафилаксия у детей. *Аллергология и Иммунология в Педиатрии.* 2020;(1):26-43. Lepeshkova T.S., Beltyukov E.K., Tsarkova S.A. Food anaphylaxis in children. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2020;(1):26-43. (In Russ.)
4. Бойко О.В., Ахминеева А.Х., Гудинская Н.И., Бойко В.И., Козак Д.М., Бендюг В.А. Биохимические и иммунологические маркеры в диагностике патологических состояний. Фундаментальные исследования. 2013;(9-3):327-329. Boyko O.V., Akhmineeva A.H., Gudinskaya N.I., Boiko V.I., Kozak D.M., Bendyug V.A. Biochemical and immunological markers in the diagnosis of pathological conditions. *Fundamental Research.* 2013;(9-3):327-329. (In Russ.)
5. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw.* 2009;20(4):158-63. <https://doi.org/10.1684/ecn.2009.0170>

Информация об авторах

Мальцев Станислав Викторович, к.м.н., доцент, заведующий педиатрическим отделением клиники, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, steve30@yandex.ru.

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Лебеденко Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Аверкина Лидия Александровна, ассистент кафедры детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Вклад авторов

Мальцев С.В. — сбор данных для анализа, написание текста статьи;

Сизякина Л.П. — проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи;

Лебеденко А.А. — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных;

Аверкина Л.А. — сбор данных для анализа.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Stanislav V. Maltsev, Cand. Sci. (Med.), associate Professor, head of pediatric Department of clinic, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, steve30@yandex.ru.

Lyudmila P. Sizyakina, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of clinical immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Alexander A. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of children's diseases №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Lidiya A. Averkina, assistant of the Department of children's diseases №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Authors' contribution

Maltsev S.V. — collecting data for analysis, writing the text of the article;

Sizyakina L.P. — verification of critical intellectual content, final approval for the publication of the manuscript;

Lebedenko A.A. — concept and design development, data analysis and interpretation;

Averkina L.A. — data collection for analysis.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 02.08.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 02.10.2023

Принята к публикации / Accepted: 07.11.2023