



Клиническое наблюдение

Синдром Гийена – Барре у ребенка. Описание клинического случая

Рябченко А.Ю.¹ • Гранкин Е.В.²

Рябченко Александр Юрьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии, медицинской генетики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8731-2565>

✉ 460001, г. Оренбург, ул. Уральская, 2/11–173, Российская Федерация.
Тел.: +7 (912) 849 78 66.
E-mail: nevrolog2007@inbox.ru

Гранкин Егор Вячеславович – заведующий неврологическим отделением²

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, Российская Федерация

² ГАУЗ «Областная детская клиническая больница»; 460006, г. Оренбург, ул. Рыбаковская, 3, Российская Федерация

Синдром Гийена – Барре относится к орфанным аутоиммунным заболеваниям, сопровождающимся поражением периферической нервной системы. Клиническое течение синдрома позволяет разделить его на четыре основных формы. В статье дано описание клинического наблюдения синдрома Гийена – Барре у ребенка 6 лет. На фоне перенесенной инфекции у него развилась симптоматика в виде глазодвигательных нарушений, периферического тетрапареза, чувствительных нарушений с последующим возникновением выраженной слабости дыхательной мускулатуры. Проведен дифференциальный диагноз с воспалительным, инфекционным и неопластическим поражением спинного мозга, выполнена магнитно-резонансная томография спинного мозга, исследование цереброспинальной жидкости. Данные электромиографического исследования пациента подтвердили поражение периферических нервов. Таким образом, у ребенка зарегистрирован синдром Гийена – Барре. На фоне применения специфической терапии, включающей плазмаферез

и внутривенное введение иммуноглобулинов человека класса G в дозе 0,4 мг в сутки в течение 5 суток ежедневно, и симптоматического лечения состояние пациента постепенно улучшилось, неврологическая симптоматика регрессировала полностью. В связи с тем что синдром Гийена – Барре представляет собой редкое заболевание периферической нервной системы, знание об особенностях его клинического течения позволяет раньше установить правильный диагноз и назначить эффективное лечение.

Ключевые слова: синдром Гийена – Барре, клиническое наблюдение, диагностика

Для цитирования: Рябченко АЮ, Гранкин ЕВ. Синдром Гийена – Барре у ребенка. Описание клинического случая. Альманах клинической медицины. 2020;48(4):285–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-052.

Поступила 29.09.2020; доработана 14.10.2020; принята к публикации 15.10.2020; опубликована онлайн 20.10.2020

Синдром Гийена – Барре (СГБ) – тяжелое заболевание, сопровождающееся поражением периферической нервной системы, наиболее частая причина возникновения острого периферического тетрапареза [1]. СГБ относится к орфанным заболеваниям. По данным международных исследований, СГБ в детской популяции встречается с частотой от 0,34 до 1,5 случая на 100 тыс. населения [2]. Этиология его остается неизвестной, но выделяют ряд триггерных факторов: инфекции, вызванные цитомегаловирусами, вирусами Эпштейна – Барр, вирусом гриппа, *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, вирусом гепатита E, вирусом Зика, а также переохлаждение, оперативные вмешательства, опухоли, интоксикации, роды, редко – вакцинация, применение некоторых иммуноотропных препаратов, например, антагонистов фактора некроза опухоли, ингибиторов иммунных контрольных точек, интерферонов I типа [3].

При СГБ развивается аутоиммунное поражение периферической нервной системы с демиелинизацией и вторичным поражением аксонов. Клиническая картина заболевания проявляется острой, прогрессирующей мышечной слабостью в двух и более конечностях, снижением или отсутствием сухожильных рефлексов, уменьшением чувствительности и появлением парестезий. В настоящее время СГБ разделяют на 4 основные клинические формы: острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию (ОВДП), острую моторную аксональную нейропатию (ОМАН), острую моторно-сенсорную аксональную нейропатию (ОМСАН) и синдром Миллера – Фишера. Около 90% случаев СГБ относится к ОВДП, ОМАН встречается в 5–10%, ОМСАН в 5–8%, а синдром Миллера – Фишера в 2–3% случаев [4–6]. Чрезвычайно опасным симптомом в остром периоде заболевания выступает паралич дыхательной мускулатуры, определяющий необходимость проведения искусственной



вентиляции легких (ИВЛ). Летальность в связи с внедрением современных режимов ИВЛ снизилась с 30 до 3–5%.

При выявлении клинических признаков СГБ необходимо проведение дополнительных методов диагностики, включающих исследование цереброспинальной жидкости, электронейромиографию (ЭНМГ), нейровизуализацию. При исследовании ликвора выявляют белково-клеточную диссоциацию. При ЭНМГ имеет место снижение амплитуды М-ответа и скорости проведения возбуждения по двигательным и сенсорным волокнам. Выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) необходимо в тех случаях, когда есть подозрение на поражение спинного и головного мозга. В дифференциальном ряду с СГБ находятся следующие заболевания: полиомиелит, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия с острым началом, синдром Чарга – Стросса, вирус иммунодефицита человека, болезнь Шегрена, болезнь Лайма, интоксикация солями тяжелых металлов, ботулизм, миастения, дифтерийная полинейропатия. Дополнительным диагностическим тестом может быть определение антител к ганглиозидам, оно применяется с целью уточнения клинических форм, особенно при атипичном течении заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациент Т., 6 лет. Заболел за 5 дней до госпитализации, зарегистрировано повышение температуры тела до 38,2 °С. После приема антипиретиков температура снижалась, но вновь поднималась в вечернее время. Отмечалась тошнота, однократно – жидкий стул. Педиатром был установлен диагноз энтеровирусной инфекции. Через 2 дня появилась сонливость, фотофобия, головная боль в лобной области, повышение температуры тела до фебрильных показателей. На 3-й день заболевания возникла общая слабость, слабость в руках и нарушение походки, затруднение вставания из положения сидя. На 5-й день болезни пациент не мог встать с кровати самостоятельно, отмечалось косоглазие, двоение перед глазами, слабость в руках и ногах. Пациент госпитализирован в экстренном порядке в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Из анамнеза: рос и развивался соответственно возрасту. Активно занимается физкультурой и спортом. Около 2 недель до госпитализации отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных значений в течение 2 дней. Хронических заболеваний не имеет. Травм и операций не было. Привит соответственно календарю прививок.

Соматический осмотр при поступлении: кожный покров бледный. Грудная клетка симметричная, равномерно участвует в акте дыхания. В легких дыхание жесткое. Справа дыхание ослаблено. Хрипы проводного характера. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, с частотой сердечных сокращений 92 удара в минуту. Пульс на лучевой артерии нормального напряжения и наполнения. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Перистальтика выслушивается.

Неврологический статус при поступлении: в ясном сознании. Ориентирован в месте, времени, собственной личности. Речь правильная, замедленная. Острота зрения и поля зрения без нарушений. Диплопия при взгляде прямо и влево. Глазные щели равные. Отмечается ограничение движений левого глазного яблока кнаружи. Зрачки расширены с обеих сторон. Чувствительность на лице сохранена. Сила жевательных мышц сохранена. Лицо симметричное, при пробах на мимические мышцы асимметрии не выявляется. Слух не нарушен. Шума в ушах нет. Нистагма нет. Поверхностная болевая чувствительность снижена по типу «перчаток» и «носков» с обеих сторон симметрично. Мышечно-суставное чувство не нарушено. Сухожильный рефлекс D=S с двуглавой и трехглавой мышц снижен, коленные рефлексы не вызываются, ахилловы рефлексы D=S снижены. Мышечная сила снижена равномерно диффузно до 3 баллов. Диффузная мышечная гипотония. В позе Ромберга не стоит, падает. Координаторные пробы выполняет с промахиванием с обеих сторон.

Диагноз при поступлении: синдром Гийена – Барре. Периферический тетрапарез. Глазодвигательные нарушения.

Проведено комплексное обследование. Рентгенография легких и грудной клетки: данных за активную патологию легочной ткани не выявлено. Аномалия 5-го ребра справа. Ребро Люшко.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: без видимой патологии.

Данные электрокардиографии: электрическая ось сердца вертикальная. Синусовая тахикардия 120–133 в минуту. Нагрузка на предсердие и левый желудочек. Нарушение процессов реполяризации. Заостренные зубцы Т.

Результаты эхокардиоскопии: умеренно увеличена полость левого желудочка. Сократительная способность миокарда в норме. Пропалс трикуспидального клапана с регургитацией I ст. Дополнительная трабекула.

МРТ шейного отдела позвоночника: на серии снимков МРТ, взвешенных по T1, T2 и FLAIR в двух проекциях, лордоз выпрямлен с формированием



минимальной кифотической деформации на уровне С3–С6. Высота и сигналы по T2 от межпозвоночных дисков исследуемой зоны сохранены. После внутривенного контрастного усиления препаратом гадопентетовой кислоты отмечается невыраженное усиление сигнала от нервных корешков, в остальных отделах исследуемой зоны патологического усиления магнитно-резонансного сигнала не определяется. Результаты МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: на серии снимков МРТ, взвешенных по T1, T2 и FLAIR в двух проекциях, лордоз выпрямлен. Высота межпозвоночного диска L5-S1 минимально снижена, высота остальных дисков исследуемой зоны сохранена. После внутривенного введения контрастного препарата гадопентетовой кислоты определяется усиление сигнала от нитей конского хвоста.

Проведена стимуляционная ЭНМГ, в результате чего выявлены признаки сенсомоторного демиелинизирующего поражения в дистальном отделе правого малоберцового нерва выраженной степени.

Пациент осмотрен специалистами. Офтальмолог: осмотр глазного дна – диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, артерии нормального калибра, вены нормального калибра, сетчатка прозрачная, бледно-розовая. Паралитическое косоглазие. Парез отводящего нерва слева. Инфекционист: данных за инфекционное заболевание нет. Нефролог: данных за нефрологическую патологию нет.

По данным лабораторных анализов при поступлении: лейкоцитоз ($12,9 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($534 \times 10^9/\text{л}$), ускорение скорости оседания эритроцитов (26 мм/ч), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы – 10%, сегментоядерные нейтрофилы – 70%, лейкоциты – 17%, моноциты – 3%), повышение уровня фибриногена (5,48 г/л), повышение уровня С-реактивного белка (37,2 мг/л). В динамике отмечалось снижение лейкоцитоза до $7,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоза до $299 \times 10^9/\text{л}$, уменьшение скорости оседания эритроцитов до 3 мм/ч, лейкоцитарная формула нормализовалась (сегментоядерные нейтрофилы – 62%, лейкоциты – 31%, моноциты – 5%, эозинофилы – 2%), уровень фибриногена снизился до 3,2 г/л, уровень С-реактивного белка – до 1,2 мг/л. Иммуноферментный анализ: иммуноглобулины М и G к вирусам герпеса, Эпштейна – Барр и цитомегаловирусу не обнаружены. Проведен анализ спинномозговой жидкости: бесцветная, прозрачная жидкость. Цитоз – $2 \text{ кл}/\text{мм}^3$. Увеличение уровня белка до 0,7 г/л. Глюкоза – 5,07 ммоль/л. Хлориды 118,3 ммоль/л. Реакция Панди отрицательная. Заключение: увеличение общего белка в ликворе.

С учетом клинической картины и данных лабораторных исследований, нейрофизиологических и нейровизуализационных данных выставлен клинический

диагноз: «синдром Гийена – Барре. Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия. Тяжелое течение. Фаза прогрессирования». На 2-е сутки госпитализации состояние пациента ухудшилось. Увеличилась слабость в конечностях до 2 баллов. Появились признаки бульбарного синдрома в виде дисфагии и назолалии. Развилась дыхательная недостаточность. По результатам повторной рентгенографии на 2-е сутки госпитализации: признаки правосторонней полисегментарной пневмонии. В связи с развитием бульбарного синдрома, нарастанием дыхательной недостаточности была проведена интубация трахеи и подключение к ИВЛ. Проводилось лечение: инфузионная и детоксикационная терапия, антибиотикотерапия, противовирусная терапия, коррекция вегетативных нарушений. На 2-е сутки госпитализации проведена одна процедура плазмафереза с удалением 360 мл плазмы (16,4 мл/кг), с 3-х суток госпитализации начата внутривенная иммунотерапия иммуноглобулином человека класса G в дозе 0,4 г/кг веса ежедневно, 1 раз в сутки в течение 5 дней. На фоне проведенной терапии состояние пациента значительно улучшилось. На 9-е сутки в связи с восстановлением самостоятельного дыхания и увеличением мышечной силы в конечностях проведена экстубация трахеи. На 23-е сутки госпитализации ребенок был переведен для дальнейшей реабилитации в неврологическое отделение общего профиля.

Обсуждение

Особенностью данного клинического случая было тяжелое течение заболевания с присоединением бульбарного синдрома, прогрессирующим нарастанием мышечной слабости в конечностях и дыхательной мускулатуры. В ходе обследования пациента проведен дифференциальный диагноз с миастенией, миелитом, острым нарушением спинального кровообращения, инфекционным поражением периферической нервной системы.

При анализе ликвора был выявлен повышенный уровень белка при нормальном уровне клеточных компонентов. Диагностическое значение анализа ликвора прежде всего заключается в оценке плеоцитоза. Плеоцитоз более 50 клеток/мкл предполагает наличие другой патологии, например, инфекционной патологии спинного мозга или оболочек. Дополнительным методом дифференциальной диагностики и подтверждения клинической формы СГБ могут быть серологические методики с определением антител к ганглиозидам. Известно, что антитела к ганглиозидам GM1 и GD1a обычно наблюдаются при ОВДП и аксональных формах СГБ. Антитела к ганглиозиду GQ1b более характерны при вовлечении



черепно-мозговых нервов и чаще встречаются при синдроме Миллера – Фишера, для сенсорных нейропатий характерно наличие антител к GD1b [7].

Электрофизиологические обследования позволяют подтвердить диагноз, а также дифференцировать формы СГБ, однако на первой неделе заболевания специфические изменения в виде снижения проведения импульса по периферическим нервам, отсутствия Н-рефлекса, снижения амплитуды сенсорного потенциала или снижения амплитуды М-ответа могут быть не обнаружены. Оценить аксональное поражение возможно путем проведения игольчатой ЭМГ и выявления увеличения средней величины амплитуды потенциалов двигательных единиц и признаков спонтанной активности при сохранении нормальных скоростей проведения импульса по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов. В нашем случае ЭНМГ было проведено на второй неделе заболевания, однако повторение электромиографического исследования на 3–8-й неделе может быть целесообразно для уточнения формы СГБ [8]. Проведение МРТ прежде всего позволило исключить заболевания с морфологическим поражением спинного мозга: опухоль, миелит, миелопатию. Выявленное при исследовании усиление сигнала от корешков спинного мозга после внутривенного контрастного усиления гадолинием может рассматриваться как дополнительное подтверждение воспалительной полирадикулярной нейропатии. Еще одним перспективным дополнительным методом диагностики СГБ можно назвать ультразвуковое исследование периферических нервов, позволяющее на ранних стадиях заболевания обнаружить увеличение площади

поперечного сечения нерва, а также оценивать ее в динамике заболевания. В нашем случае эта методика не проводилась, однако ее следует признать приоритетной, так как она позволяет запозднить СГБ на ранних стадиях.

СГБ относится к неотложным состояниям, он может осложниться быстрым развитием дыхательной недостаточности и расстройством сердечного ритма, что диктует необходимость использования четкого алгоритма лечения, включающего неспецифическое (ИВЛ, коррекция электролитных нарушений, коррекция нарушений сердечного ритма, дезинтоксикационная терапия) и специфическое лечение. В нашем клиническом наблюдении вначале проведена процедура плазмафереза, но не было достигнуто целевое значение объема удаленной плазмы (35 мл/кг), в связи с чем было принято решение о применении более безопасного метода: внутривенного введения иммуноглобулинов класса G в дозе 0,4 г/кг массы тела в сутки ежедневно в течение 5 дней. Возможно использование протокола двухдневного введения иммуноглобулина, что также эффективно [9]. Проведение специфической терапии, включающей плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулинов класса G, ускорило восстановление пациента.

Заключение

Ключевое значение в оказании помощи пациентам с СГБ имеет ранняя диагностика. Знание клинического полиморфизма, особенностей проведения дифференциального диагноза, а также применение дополнительных методов диагностики позволяют сократить сроки до начала специфической патогенетической терапии, что положительно влияет на исход заболевания. ©

Дополнительная информация

Согласие пациента

Родители пациента добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Оба автора внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Величко ИА, Барабанова МА. Синдром Гийена – Барре как актуальная проблема неврологии (обзор литературы). Кубанский научный медицинский вестник. 2019;26(2): 150–61. doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-150-161. [Velichko IA, Barabanova MA. [Guilain – Barre syndrome as a relevant issue of neurology (a literature review)]. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(2):150–61. Russian. doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-150-161.]
2. Супонева НА, Шакарян АК, Рахтеенко АВ, Пирадов МА, Митрофанова ИВ, Прыткова МИ, Леонтьева ИЯ, Шахгильдян СВ, Морозова НС. Клинико-лабораторные характеристики, лечение и прогноз синдрома



- Гийена-Барре у детей. Детские инфекции. 2015;14(3):17–26. doi: 10.22627/2072-8107-2015-14-3-17-26. [Suponeva NA, Shakaryan AK, Rakhtenko AV, Piradov MA, Mitrofanova IV, Prytkova MI, Leont'eva IY, Shakhgildyan SV, Morozova NS. [Clinical and Laboratory Features, Treatment and Prognosis in Children with Guillain-Barre Syndrome]. *Children Infections*. 2015;14(3):17–26. Russian. doi: 10.22627/2072-8107-2015-14-3-17-26.]
3. Войтенков ВБ, Климин АВ, Скрипченко НВ. Дифференциальная диагностика аксональных и демиелинизирующих вариантов синдрома Гийена-Барре у детей. *Неврологический журнал*. 2017;22(3):126–30. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-3-126-130. [Voytenkov VB, Klimin AV, Skripchenko NV. [Differential diagnosis of axonal and demyelinating forms of Guillain-Barre syndrome in children]. *Neurological Journal*. 2017;22(3):126–30. Russian. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-3-126-130.]
4. Ситкали ИВ, Колоколов ОВ. Синдром Гийена-Барре как междисциплинарная проблема. *Лечащий врач*. 2019;(11):48–55. doi: 10.26295/OS.2019.59.53.012. [Sitkali IV, Kolokolov OV. [Guillain-Barré syndrome as an interdisciplinary problem]. *Lechaschi Vrach [Consulting Physician]*. 2019;(11):48–55. Russian. doi: 10.26295/OS.2019.59.53.012.]
5. Khiri N, Lazreg M, Bkiyar H, Diyas S, Housni B. [Miller Fischer syndrome: about a paediatric case]. *Pan Afr Med J*. 2018;30:37. French. doi: 10.11604/pamj.2018.30.37.14136.
6. Puma A, Benoit J, Sacconi S, Uncini A. Miller Fisher syndrome, Bickerstaff brainstem encephalitis and Guillain-Barré syndrome overlap with persistent non-demyelinating conduction blocks: a case report. *BMC Neurol*. 2018;18(1):101. doi: 10.1186/s12883-018-1104-6.
7. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, van Doorn PA, Dourado ME, Hughes RAC, Islam B, Kusunoki S, Pardo CA, Reisin R, Sejvar JJ, Shahrizaila N, Soares C, Umaphathi T, Wang Y, Yiu EM, Willison HJ, Jacobs BC. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(11):671–683. doi: 10.1038/s41582-019-0250-9.
8. Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müseler U, Bernert G, Hackenberg A, Hufnagel M, Pohl M, Hahn G, Mentzel HJ, Sommer C, Lambeck J, Mecher F, Hessenauer M, Winterholler C, Kempf U, Jacobs BC, Rostasy K, Müller-Felber W. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;25:5–16. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.01.003.
9. Verboon C, Doets AY, Galassi G, Davidson A, Waheed W, Péréon Y, Shahrizaila N, Kusunoki S, Lehmann HC, Harbo T, Monges S, Van den Bergh P, Willison HJ, Cornblath DR, Jacobs BC; IGOS Consortium. Current treatment practice of Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2019;93(1):e59–76. doi: 10.1212/WNL.0000000000007719.

Guillain-Barré syndrome in a child: a clinical case

A.Yu. Ryabchenko¹ • E.V. Grankin²

Guillain-Barré syndrome is an orphan autoimmune disease associated with the involvement of the peripheral nervous system. The clinical course of the syndrome has four main types. We present a clinical case of Guillain-Barré syndrome in a 6-year old child. Against the background of a previous infection, he developed oculomotor dysfunction, peripheral tetraparesis, sensory abnormalities with subsequent severe weakness of the respiratory muscles. The differential diagnosis included inflammatory, infectious and neoplastic spinal cord disorders, spinal cord magnetic resonance imaging, and examination of the cerebrospinal fluid. The patient's electromyographic data confirmed peripheral nerve damage. Based on all of these, the patient was diagnosed with Guillain-Barré syndrome. Specific treatment, including plasmapheresis and intravenous human immunoglobulin G at a dose of 0.4 mg daily for

5 days, and symptomatic treatment resulted in gradual improvement and complete regression of the neurological symptoms completely resolved. Since Guillain-Barré syndrome is a rare disease of the peripheral nervous system, the awareness of the specifics of its clinical course allows for earlier correct diagnosis and effective treatment.

Key words: Guillain-Barré syndrome, clinical case, diagnosis

For citation: Ryabchenko AYu, Grankin EV. Guillain-Barré syndrome in a child: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(4):285–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-052.

Received 29 September 2020; revised 14 October 2020; accepted 15 October 2020; published online 20 October 2020

Aleksandr Yu. Ryabchenko – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Neurology, Medical Genetics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8731-2565>
✉ 2/11–173 Ural'skaya ul., Orenburg, 460001, Russian Federation. Tel.: +7 (912) 849 78 66.
E-mail: nevrolog2007@inbox.ru

Egor V. Grankin – Head of Department of Neurology²

Informed consent statement

The patient's parents have given their informed consent for the publication of his personal medical information in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

Both authors have contributed significantly to the preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

¹Orenburg State Medical University; 6 Sovetskaya ul., Orenburg, 460000, Russian Federation

²Regional Children's Clinical Hospital; 3 Rybakovskaya ul., Orenburg, 460006, Russian Federation