



Факторы риска развития диспепсического синдрома при проведении противотуберкулезной химиотерапии у детей

Е. О. БРЮХАЧЕВА¹, А. А. ХОЛОДОВ¹, В. И. ИВАНОВ¹, Г. А. КАЗУЛЬ², Т. В. ПЬЯНЗОВА¹

¹ТБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово», РФ

²ТБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр им. И. Ф. Копыловой», г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление факторов, влияющих на развитие диспепсического синдрома у детей при лечении противотуберкулезными препаратами.

Результаты: из 243 детей в процессе химиотерапии у 22,6% были зафиксированы нежелательные реакции в виде диспепсии. Факторами риска, значимо связанными с развитием диспепсии, были: искусственное вскармливание ребенка при рождении, сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, снижение уровня общего белка и повышение содержания лейкоцитов в крови на момент госпитализации, лечение туберкулеза по IV или V режиму химиотерапии, присутствие в схеме лечения протионамида или парааминосалициловой кислоты. На основе метода логистической регрессии разработаны: способ прогнозирования риска развития диспепсического синдрома при проведении противотуберкулезной химиотерапии у детей с чувствительностью 93%; программа для персонального компьютера для расчета такого риска.

Ключевые слова: туберкулез легких, нежелательные реакции, противотуберкулезная терапия у детей, синдром диспепсии

Для цитирования: Брюхачева Е. О., Холодов А. А., Иванов В. И., Казуль Г. А., Пьянзова Т. В. Факторы риска развития диспепсического синдрома при проведении противотуберкулезной химиотерапии у детей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 6-10. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-6-10>

Risk Factors of Dyspepsia Development during Anti-tuberculosis Chemotherapy in Children

Е. О. BRYUKHACHEVA¹, А. А. KHOLODOV¹, V. I. IVANOV¹, G. A. KAZUL², T. V. PYANZOVA¹

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

²I. F. Kopylova Kuzbass Clinical Phthisiopulmonary Medical Center, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

The objective: to identify factors influencing the development of dyspepsia in children during treatment with anti-tuberculosis drugs.

Results: out of 243 children during chemotherapy, 22.6% developed dyspepsia as an adverse reaction. Risk factors significantly associated with the development of dyspepsia were as follows: formula feeding at birth, comorbidities of the gastrointestinal tract, decreased total protein and elevated leukocyte counts by the admission to hospital, tuberculosis treatment as per regimens IV or V, and inclusion of protionamide or para-aminosalicylic acid to the regimen. Based on the method of logistic regression, the following has been developed: the method to predict the risk of developing dyspepsia during anti-tuberculosis chemotherapy in children with a sensitivity of 93%; the PC software to calculate such a risk.

Key words: pulmonary tuberculosis, adverse reactions, anti-tuberculosis therapy in children, dyspepsia

For citations: Bryukhacheva E. O., Kholodov A. A., Ivanov V. I., Kazul G. A., Pyanzova T. V. Risk factors of dyspepsia development during anti-tuberculosis chemotherapy in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 9, P. 6-10 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-6-10>

Для корреспонденции:

Пьянзова Татьяна Владимировна
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Correspondence:

Tatiana V. Pyanzova
Email: tatyana_vezhnina@mail.ru

Нежелательные реакции (НР) в процессе лечения противотуберкулезными препаратами (ПТП) у детей, по данным исследований, встречаются с частотой от 13,2 до 44,7% [1, 6, 7]. Возникновение НР требует их коррекции и мониторинга, поскольку их развитие может привести к прерыванию лечения и снижению его эффективности [2, 3]. В литературе имеются данные о негативном действии ПТП на микрофлору кишечника, что может являться одной из причин развития НР [4]. В ряде исследований имеются указания на факторы, влияющие на риск развития НР при противотуберкулезной химиоте-

рапии (ХТ) у детей. К ним отнесены женский пол и прием препаратов для лечения лекарственно-резистентного туберкулеза [5], повторные курсы ХТ и отсутствие рубчика от вакцинации BCG [7]. При этом исследований по прогнозированию возникновения диспепсии у детей, получающих лечение по поводу туберкулеза, в доступной литературе мы не обнаружили.

Цель исследования: выявление факторов, влияющих на развитие диспепсического синдрома у детей при лечении ПТП, и создание методики прогнозирования риска возникновения такого синдрома.

Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое включены все больные туберкулезом в возрасте от 0 до 17 лет, выписанные из двух крупных учреждений Кемеровской области – Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра им. И. Ф. Копыловой и Новокузнецкого клинического противотуберкулезного диспансера в 2018-2021 гг. Всего 243 ребенка и подростка. Дети разделены на две группы: в группу ДС+ включены дети, у которых в процессе лечения фиксировался диспепсический синдром ($n = 55$), в группу ДС- вошли дети, у которых за весь период госпитализации не было клинических проявлений нарушения в работе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ($n = 188$). Все пациенты получали противотуберкулезную терапию согласно актуальным на тот период Федеральным клиническим рекомендациям. Во всех случаях осуществлялось исследование биологического материала пациента на микобактерии туберкулеза (люминесцентная микроскопия, молекулярно-генетические и культуральные (Bactec и плотные питательные среды) методы). Режим лечения назначался на основании теста лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза и сведений о риске туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (данные о контакте).

Статистическая обработка данных выполнена в программе IBM SPSS. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, 95%-ный доверительный интервал рассчитывался по методу Уилсона (отн. % [95%-ный ДИ]). Определялся показатель отношения шансов (ОШ) с 95%-ным ДИ. Проверку на нормальность распределения количественных переменных проводили с использованием теста Шапиро – Уилка (W). Количественные данные представлены в работе в формате медианы и интерквартильного размаха (Me) [25-й; 75-й]. Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна – Уитни для сравнения двух групп наблюдений.

Для прогноза риска развития диспепсического синдрома на основе интегральных показателей факторов риска использовались модуль Binary logistic regression, пошаговый метод Forward LR (метод пошагового включения на основе максимального правдоподобия). С применением ROC-анализа выносилось суждение об уровне качества созданной модели, при этом использовалось значение величины площади под ROC-кривой (AUC, area under the curve). Валидность модели оценивалась на основании процента верно переклассифицированных случаев и критерия Somers'D. Проверка общей согласованности прогностической модели с реальными данными осуществлена по критерию согласия Хосмера – Лемешова. Граница критического уровня значимости p соответствовала 0,05.

Диспепсический синдром был наиболее частым в структуре всех НР, возникающих при проведении противотуберкулезной терапии, и наблюдался у 55/243 (22,6%) пациентов. Желудочная диспепсия проявлялась жалобами на тошноту и рвоту у 43/55 (78%) пациентов, жалобы на боль в животе возникли у 15/55 (27%), диарея – у 9/55 (16%) и изжога – у 6/55 (10%).

В группе ДС+ лиц женского пола было 30/55 (55%), в группе ДС- – 91/188 (48%). Средний возраст в группе ДС+ составил 13 [8,5; 15,5] лет, в группе ДС- – 8 [5,25; 15] лет ($\chi^2 = 0,642$; $p = 0,424$). Социальный статус семей в изучаемых группах также значимо не различался. В группе ДС+ 31/55 (56,4%) ребенок принадлежал к социально-неблагополучной семье, в группе ДС- таковых было 118/188 (62,8%) ($\chi^2 = 0,735$; $p = 0,392$). Семейный контакт с больным туберкулезом в группе ДС+ установлен у 36/55 (65,5%) детей, в группе ДС- – у 125/188 (66,5%) ($\chi^2 = 0,20$; $p = 0,887$). В городе проживал 41/55 (74,5%) ребенок из группы ДС+ и 145/188 (77,1%) из группы ДС- ($\chi^2 = 0,158$; $p = 0,691$). Невакцинированными ВСГ по разным причинам оказались 7/55 (12,7%) детей из группы ДС+ и 33/188 (17,6%) из группы ДС- ($\chi^2 = 0,721$; $p = 0,398$).

При анализе факторов, ассоциированных с диспепсическим синдромом, установлено, что у детей, которые после рождения получали искусственное вскармливание, чаще фиксировался этот синдром в процессе ХТ (табл.). В группе ДС+ искусственное вскармливание получали 60% детей, в группе ДС- – 22,3% ($\chi^2 = 17,431$; $p < 0,001$; ОШ = 2,838 [1,531-5,264]). Положительный ВИЧ-статус имели в группе ДС+ 6/55 (11,0%) детей, в группе ДС- 9 детей (4,8%) ($\chi^2 = 2,753$; $p = 0,098$). По количеству CD4-лимфоцитов среди этих детей в группе ДС+ медиана составила 117 [39; 278] клеток, в группе ДС- – 537 [193; 673].

Сопутствующие заболевания диагностированы у 22/55 (40,0%) пациентов из группы ДС+ и у 63/188 (33,5%) из группы ДС- ($\chi^2 = 0,788$; $p = 0,375$). При этом сопутствующая патология ЖКТ выявлена у 9/55 (16,4%) детей в группе ДС+ и у 8/188 (4,3%) в группе ДС-. Среди 17 детей с патологией ЖКТ были следующие нозологии: хронический гастрит – у 8 (47,0%) детей, хронический гастродуоденит – у 5 (29,4%), хроническая язвенная болезнь 12-перстной кишки – у 2 (11,8%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 1 (5,9%), язвенно-некротический энтероколит с колостомой – у 1 пациента. У пациентов с патологией ЖКТ диспепсический синдром при ХТ туберкулеза возникал статистически значимо чаще, чем при отсутствии патологии ЖКТ (табл.) ($\chi^2 = 9,588$; $p = 0,002$; ОШ = 4,402 [1,600-12,032]).

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) выявлены

Таблица. Факторы риска развития диспепсического синдрома у больных туберкулезом детей

Table. Risk factors of dyspepsia development in children ill with tuberculosis

Группа	Фактор	Группа ДС+ (n = 55)		Группа ДС- (n = 188)		p
		абс.	%	абс.	%	
Анамнестические	Искусственное вскармливание при рождении	33	60,0	65	22,3	0,001
Клинические	Сопутствующие заболевания ЖКТ	9	16,4	8	4,3	0,002
	Патология, выявленная при УЗИ ОБП	23	41,8	51	27,1	0,038
	Вторичные формы туберкулеза	37	67,3	81	43,1	0,002
Лабораторные	Снижение уровня белка в сыворотке крови	13	23,6	19	10,1	0,010
	Лейкоцитоз	4	7,3	3	1,6	0,027
Связанные с лечением	IV, V режим ХТ	29	52,7	60	32,0	0,005
	Прием Pto	24	43,6	48	25,5	0,010
	Прием Pas	20	36,4	29	15,4	0,005

изменения у 23/55 (41,8%) пациентов группы ДС+ и у 51/188 (27,1%) пациента группы ДС- ($\chi^2 = 3,336$; $p = 0,038$; ОШ = 1,931 [1,034-3,607]). У 74 пациентов обеих групп была следующая нозология: гепатомегалия (26 чел., 35,1%), спленомегалия (17 чел., 23,0%), гепатоспленомегалия (20 чел., 27,0%), кальцинаты в селезенке (8 чел., 10,8%), загиб желчного пузыря (3 чел., 4,1%), кистозная дисплазия (1 чел., 1,4%) и удвоение правой почки (1 чел., 1,4%).

Клинические формы туберкулеза в группе ДС+ были следующими: инфильтративный туберкулез – у 15 (27,3%) детей, очаговый туберкулез – у 14 (25,5%). В группе ДС- чаще встречался туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у 90/188 (47,9%) пациентов.

При сравнении применяемых режимов ХТ в изучаемых группах установлено, что в группе ДС+ по I или III режиму ХТ получали лечение 25/55 детей (45,5%), по II режиму ХТ – 1 (1,8%), по IV или V режиму – 29/55 (52,7%) пациентов. В группе ДС- по I или III режиму ХТ получали лечение 122/188 (64,9%) ребенка, по II режиму ХТ – 6 (3,1%), по IV или V режиму – 60 (32,0%). Как следует из представленных данных, в группе ДС+ пациенты, лечившиеся по IV или V режиму ХТ, встречались статистически значимо чаще, чем в группе ДС- ($\chi^2 = 7,941$; $p = 0,005$; ОШ = 2,379 [1,291-4,387]).

При анализе воздействия отдельных ПТП установлено: дети, в схеме лечения которых присутствовал протионамид (Pto), имели в 2 раза выше риск развития диспепсии (табл.) ($\chi^2 = 6,689$; $p = 0,010$; ОШ = 2,256 [1,208-4,221]). При наличии в схеме ХТ парааминосалициловой кислоты (Pas) вероятность появления диспепсического синдрома была выше в 3 раза ($\chi^2 = 11,588$; $p = 0,001$; ОШ = 3,133 [1,592-6,166]) (табл.).

Два лабораторных показателя, полученных на момент начала ХТ, обладали предикторными свойствами в отношении диспепсии: снижение в анализе крови содержания общего белка и повышение уровня лейкоцитов. Содержание белка в сыворотке крови ниже 58 г/л почти в 3 раза увеличивало

риск развития диспепсии ($\chi^2 = 6,812$; $p = 0,010$; ОШ = 2,753 [1,259-6,019]). Повышение в общем анализе крови уровня лейкоцитов выше 12×10^9 г/л увеличивало почти в 5 раз риск развития диспепсии ($\chi^2 = 4,902$; $p = 0,027$; ОШ = 4,837 [1,049-22,308]) (табл.). Другие отклонения лабораторных показателей (снижение уровня гемоглобина ($\chi^2 = 0,086$; $p = 0,769$), повышение скорости оседания эритроцитов ($\chi^2 = 3,676$; $p = 0,056$), уровня эозинофилов ($\chi^2 = 2,294$; $p = 0,588$), билирубина ($\chi^2 = 0,287$; $p = 0,593$), увеличение АСТ ($\chi^2 = 1,725$; $p = 0,189$) и АЛТ ($\chi^2 = 0,675$; $p = 0,412$) значимых различий между группами не имели.

Таким образом, факторами риска развития диспепсического синдрома при проведении противотуберкулезной ХТ явились искусственное вскармливание при рождении, сопутствующие заболевания ЖКТ, патология, выявленная при УЗИ ОБП, снижение уровня общего белка и повышение лейкоцитов в крови до начала приема ПТП, IV и V режим противотуберкулезной терапии, наличие в схеме лечения Pto и Pas.

На основе полученных данных разработана модель прогнозирования риска развития диспепсического синдрома у больных туберкулезом детей, основанная на данных анамнеза, клинико-лабораторных показателях и особенностях назначаемой ХТ. На рисунке представлена ROC-кривая с расчетом AUC.

При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой (AUC) созданной модели составила 0,894 (0,855-0,932), что свидетельствует о ее высокой прогностической способности. Чувствительность модели равна 93%, специфичность – 86,7%. Процент верной переклассификации (конкордантности) составил 84,4%. Коэффициент Somers'D равен 0,778 ($p = 0,001$). Изучение общей согласованности прогностической модели с реальными данными выполнялось на основании критерия согласия Хосмера – Лемешова ($\chi^2 = 0,61$, $p = 0,644$). Приведенные показатели демонстрируют высокую валидность модели.

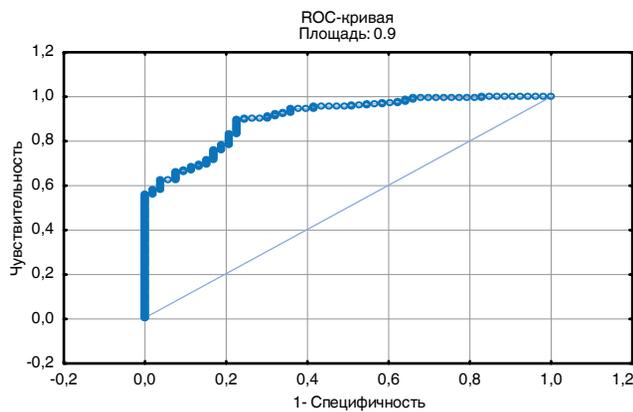


Рис. ROC-кривая для пациентов с развитием диспепсического синдрома

Fig. ROC-curve for patients who developed dyspepsia

На основе результатов многофакторного анализа разработана программа для персонального компьютера, позволяющая осуществлять автоматизированный расчет риска развития диспепсического синдрома у детей при лечении туберкулеза. Программа позволяет отобрать лиц с высоким риском развития диспепсического синдрома для применения у них комплекса профилактических мер и своевременного начала коррекции диспепсии. Программа может быть использована для работы в амбулаторных и стационарных условиях фтизиатрической службы. После формирования модели были рассчитаны диапазоны качественной оценки прогностической вероятности риска диспепсии. Р выше 0,35 свидетельствует о высоком риске диспепсического синдрома; прогностическая вероятность ниже 0,35 – о низком.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

В данном исследовании не установлено влияния ВИЧ-инфекции на риск развития диспепсического синдрома, возможно, из-за небольшого числа наблюдений таких пациентов. Прогнозирование риска развития гастроинтестинальных расстройств у детей имеет огромное значение для лечебного процесса, обеспечивая возможность применения профилактических мер, снижение затрат на симптоматические лекарственные средства, уменьшая риск отмены ПТП.

Выводы

1. При проведении противотуберкулезной терапии у детей диспепсический синдром встречался в 22,6% случаев и был представлен такими симптомами, как тошнота и рвота (78%), боль в животе (27%), диарея (16%), изжога (10%).

2. Факторами риска развития диспепсического синдрома на фоне приема противотуберкулезной терапии у детей явились: искусственное вскармливание при рождении (ОШ = 2,8), вторичный туберкулез (ОШ = 2,7), сопутствующая патология ЖКТ (ОШ = 4,4), патология ОБП, установленная при УЗИ (ОШ = 4,3), лечение по IV или V режиму ХТ (ОШ = 2,4), присутствие Pto (ОШ = 2,3) или Pas (ОШ = 3,1) в схеме ХТ, снижение в анализе крови содержания общего белка (ОШ = 2,7) и повышение уровня лейкоцитов (ОШ = 4,837) до начала приема ПТП.

3. На основе комплексной оценки факторов риска с использованием метода логистической регрессии создана модель прогнозирования риска развития диспепсического синдрома у детей, обладающая чувствительностью 93%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Казаков А. В., Кудлай Д. А., Пахлавонова А. Д., Сокольская Е. А., Наконечная С. Л. Эффективность и безопасность схемы химиотерапии с включением беквамина у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом // Медицинский Совет. – 2021. – № 16. – С. 138-146.
2. Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В. Переносимость дифференцированных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 29-33.
3. Климов Г. В., Ершова Н. Г., Богданова Е. В. Нежелательные побочные реакции при лечении детей, больных туберкулезом // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2018. – № 4. – С. 42-47.
4. Родина О. В., Борисов С. Е., Иванова Д. А. Нежелательные реакции при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2020. – № 2. – С. 44-54.
5. Abdusalomova M., Denisiuk O., Davtyan H., Gadoev J., Abdusamatova B., Parpieva N., Sodikov A. Adverse drug reactions among children with tuberculosis in Tashkent, Uzbekistan, 2019 // Int. J. Envir. Res. Publ. Health. – 2021. – № 14. – P. 7574.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Kudlay D.A., Pakhlavonova A.D., Sokolskaya E.A., Nakonechnaya S.L. Efficacy and safety of regimen containing bedaquiline in children with drug-resistant tuberculosis *Meditsinsky Soviet*, 2021, no. 16, pp. 138-146. (In Russ.)
2. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V. Tolerability of individual chemotherapy regimens in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 3, pp. 29-33. (In Russ.)
3. Klimov G.V., Ershova N.G., Bogdanova E.V. Adverse reactions during treatment of children ill with tuberculosis. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2018, no. 4, pp. 42-47. (In Russ.)
4. Rodina O.V., Borisov S.E., Ivanova D.A. Adverse reactions to various regimens of chemotherapy in respiratory tuberculosis patients. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2020, no. 2, pp. 44-54. (In Russ.)
5. Abdusalomova M., Denisiuk O., Davtyan H., Gadoev J., Abdusamatova B., Parpieva N., Sodikov A. Adverse drug reactions among children with tuberculosis in Tashkent, Uzbekistan, 2019. *Int. J. Envir. Res. Publ. Health*, 2021, no. 14, pp. 7574.

- Eribo O. A., du Plessis N., Ozturk M. et al. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? // *Cell. Mol. Life Sci.* - 2020. - № 77. - P. 1497-1509.
- Laghari M., Talpur B. A., Syed Sulaiman S. A., Khan A. H., Bhatti Z. Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis // *Int. J. Mycobacteriol.* - 2020. - № 9. - P. 281-288.
- Eribo O.A., du Plessis N., Ozturk M. et al. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cell. Mol. Life Sci.*, 2020, no. 77, pp. 1497-1509.
- Laghari M., Talpur B.A., Syed Sulaiman S.A., Khan A.H., Bhatti Z. Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2020, no. 9, pp. 281-288.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А.
Тел.: 384-2-54-56-51.

Брюхачева Екатерина Олеговна
очный аспирант кафедры фтизиатрии.
E-mail: catia.bek@yandex.ru

Холодов Артем Андреевич
клинический ординатор кафедры фтизиатрии.
E-mail: artjomkass96@gmail.com

Иванов Вадим Иванович
кандидат биологических наук,
доцент кафедры нормальной физиологии.
Тел.: 384-2-73-29-84.
E-mail: trampviy@yandex.ru

Пьянзова Татьяна Владимировна
доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Казуль Галина Алексеевна
ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический
медицинский центр им. И. Ф. Копыловой»,
заведующая детским отделением.
650036, г. Кемерово, ул. Химиков, д. 5.
Тел.: 384-2-64-27-36.
E-mail: galchonok475@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kemerovo State Medical University,
22A, Voroshilova St.,
Kemerovo, 650029.
Phone: 384-2-54-56-51.

Ekaterina O. Bryukhacheva
Post Graduate Student of Phthiology Department.
Email: catia.bek@yandex.ru

Artem A. Kholodov
Resident Physician of Phthiology Department.
Email: artjomkass96@gmail.com

Vadim I. Ivanov
Candidate of Biological Sciences,
Associate Professor of Human Physiology Department.
Phone: 384-2-73-29-84.
Email: trampviy@yandex.ru

Tatiana V. Pyanzova
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthiology Department.
Email: tatyana_vezhnina@mail.ru

Galina A. Kazul
I.F. Kopylova Kuzbass Clinical Phthiopulmonary Medical
Center,
Head of Pediatric Department.
5, Khimikov St., Kemerovo, 650036.
Phone: 384-2-64-27-36.
Email: galchonok475@yandex.ru

Поступила 12.03.2022

Submitted as of 12.03.2022