

УДК 616.155.394.5-053

**О.Р. Боярчук, О.М. Шульгай, Л.І. Добровольська**

## **Вроджені нейтропенії в дітей: короткий і довгий шлях до діагнозу**

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 80-84. doi 10.15574/SP.2022.128.80

**For citation:** Boyarchuk OR, Shulhai OM, Dobrovol'ska LI. (2022). Congenital neutropenia in children: short and long way to diagnosis. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 80-84. doi 10.15574/SP.2022.128.80.

Діагностика нейтропеній ґрунтується насамперед на результатах оцінки абсолютної кількості нейтрофілів у загальному аналізі крові та клінічній картині. Генетичне підтвердження діагнозу вродженої нейтропенії може бути тривалим і не завжди успішним.

**Мета** — провести аналіз клінічного перебігу та лабораторних проявів вроджених нейтропеній у дітей на прикладі двох клінічних випадків, щоб привернути увагу лікарів до можливостей діагностики даних захворювань.

Наведено **клінічні випадки**, які підтверджують варіабельність клінічних, лабораторних проявів і тяжкості перебігу нейтропеній. В першому випадку вроджена нейтропенія проявлялась яскравими клінічними ознаками, які мали циклічний характер, супроводжувалась гарячкою, афтозним стоматитом, гінгівітом. Абсолютна кількість нейтрофілів у загальному аналізі крові відповідала тяжкій нейтропенії, проте потрібно було кілька років для генетичного підтвердження дефекту. Другий випадок цитопенії, у тому числі нейтропенії в хлопчика, виявлений у двійнят випадково, оскільки в дітей не було жодних клінічних проявів, пов'язаних із цитопенією. Незважаючи на очевидність нейтропенії в загальному аналізі крові з або без клінічних проявів, шлях до повного діагнозу не завжди є простим. Цитопенія в дітей, у тому числі нейтропенія, потребує мультидисциплінарного підходу до діагнозу з виключенням як причин вторинних нейтропеній, гематологічної патології, так і порушень імунітету, передусім фагоцитарної ланки. Генетичне дослідження може допомогти верифікувати точний діагноз у пацієнтів із вродженими помилками імунітету, проте генетичні варіанти значної частки вроджених нейтропеній і до сьогодні залишаються невідомими. Ізольовані нейтропенії в дітей, а також у поєднанні з іншими цитопеніями потребують ретельного спостереження та вибору оптимальної тактики ведення, оскільки можуть мати серйозні ускладнення. Подальше спостереження за пацієнтами дасть змогу розширити знання щодо розвитку захворювання, динаміки симптомів, виникнення ускладнень та попередити їх розвиток.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, вроджена нейтропенія, SRP54 дефіцит, ERCC6L2 варіант.

### **Congenital neutropenia in children: short and long way to diagnosis**

**O.R. Boyarchuk, O.M. Shulhai, L.I. Dobrovol'ska**

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

The diagnosis of neutropenia is based, first of all, on the results of the assessment of the absolute number of neutrophils in the complete blood count and the clinical picture. Genetic confirmation of the diagnosis of congenital neutropenia can be long and not always successful.

**Purpose** — to analyze the clinical course and laboratory features of congenital neutropenia in children on bases of two clinical cases in order to pay the doctors' attention to the diagnosis of these diseases.

We present **clinical cases** that confirm the variability of clinical and laboratory manifestations and the severity of the course of neutropenia. In the first case, congenital neutropenia was manifested by profound clinical signs with cyclicity, was accompanied by fever, aphthous stomatitis, and gingivitis. The absolute neutrophil count was consistent with severe neutropenia, but it took several years for genetic confirmation of the diagnosis. The second case of cytopenia, including neutropenia in a boy, was found in twins by chance, as the children had no clinical manifestations associated with neutropenia. Despite the obviousness of neutropenia in the general blood test with or without clinical manifestations, the path to a complete diagnosis is not always simple. Cytopenia in children, including neutropenia, requires a multidisciplinary approach to diagnosis, excluding both the causes of secondary neutropenia, hematological pathology, and immune disorders, primarily the phagocytic defects. Genetic testing can help verify an accurate diagnosis in patients with inborn errors of immunity, however, the genetic variants of a large number of congenital neutropenias remain unknown. Isolated neutropenia in children, as well as in combination with other cytopenias, require careful monitoring and the selection of optimal management tactics, as they can have serious complications. Following of patients will make it possible to expand knowledge about the disease course, the dynamics of symptoms, the occurrence of complications in order to prevent them. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, congenital neutropenia, SRP54 deficiency, ERCC6L2 variant.

### **Вступ**

Вроджені (первинні) нейтропенії належать до первинних імунodefіцитів (вроджених помилок імунітету (ВПІ) відповідно до сучасної термінології), при яких порушується дозрівання стовбурових або мієлоїдних клітин [1,8,17]. Клінічний перебіг залежить від генетичного дефекту та від тяж-

кості нейтропенії і може коливатися від субклінічного до тяжкого, життєво небезпечного, із вираженими проявами інфекційних або інших ускладнень [4,6,10].

Загалом нейтропенію можна діагностувати за загальним аналізом крові. Важливим є визначення абсолютної кількості нейтрофілів (АКН). Показник АКН <1500 клітин у мкл у дітей після першого року життя дає змогу діагностува-

Таблиця

**Вроджені дефекти кількості на функції фагоцитів, які супроводжуються нейтропенією**

Захворювання	Генетичний дефект	Тип успадкування
<i>1. Вроджені нейтропенії</i>		
Дефіцит еластази (тяжка вроджена нейтропенія 1)	ELANE	АД
CFI1-дефіцит	CFI 1	АД
HAX1-дефіцит (хвороба Костмана)	HAX 1	АР
G6PC3-дефіцит	G6PC3	АР
VPS45-дефіцит	VPS45	АР
Хвороба накопичення глікогену 1b типу	G5PT1	АР
Х-зчеплена нейтропенія/мієлодисплазія	WAS	X3 GOF
P14/LAMTPR2-дефіцит	LAMTOR 2	АР
Синдром Barth (3-метилглютаконікацидурия тип II)	TAZ	X3
Синдром Кохена	VPS13B	АР
Пойкілодермія з нейтропенією (синдром Clericuzio)	USB1	АР
JAGN-1-дефіцит	JAGN 1	АР
3-метилглютаконік ацидурия	CLPB	АР
Дефіцит рецептора Г-КСФ	CSF3R	АР
SMARCD2-дефіцит	SMARCD2	АР
Дефіцит специфічних гранул	CEBPE	АР
Синдром Швахмана-Даймонда	CBDS, DNAJC21, EFL1	АР
HYOU1-дефіцит	HYOU1	АР
SRP54-дефіцит	SRP54	АД
CXCR2-дефіцит	CXCR2	АР
<i>2. Дефекти рухливості</i>		
WDR1-дефіцит	WDR1	АР
Нейтропенія з комбінованим імунodefіцитом через дефіцит MKL1	MKL1	АР
<i>3. Інші нелімфоїдні дефекти</i>		
GATA2-дефіцит	GATA2	АД

ти нейтропенію [12,14]. Виділяють також ступені тяжкості нейтропенії: 1500–1000 клітин у мкл — легкий; 1000–500 клітин у мкл — середній; < 500 клітин у мкл — тяжкий ступінь тяжкості нейтропенії.

Основна функція нейтрофілів — фагоцитоз, тому нейтропенії належать до групи ВПІ з порушенням фагоцитозу [17,19]. На сьогодні відомо понад 20 генетичних дефектів кількості фагоцитів, які супроводжуються нейтропенією (табл.) [17]. Проте зниження кількості нейтрофілів може спостерігатися й серед інших груп ВПІ: дефектах імунної регуляції, зокрема, при низці синдромів сімейного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу, у тому числі тих, що перебігають із гіпопигментацією (синдром Чедіака—Хігаші, синдром Грісчеллі 2-го типу, синдром Германського—Пудлака); дефектах вродженого імунітету (WHIM-синдром); комбінованих імунodefіцитах (ERCC6L2-дефіцит, GINS1-дефіцит, гіоплазія хрящів і волосся та інші) [13,15,16,19]. ВПІ можуть супроводжуватися автоімунними цитопеніями, у тому числі характерними для низки ВПІ [15].

Слід пам'ятати про важливість виключення вторинних нейтропеній, причинами яких є низ-

ка вірусів, бактерій, певні медикаменти, дефіцит нутрієнтів, захворювання крові і сполучної тканини [3].

**Метою** роботи було провести аналіз клінічного перебігу та лабораторних проявів вроджених нейтропеній у дітей на прикладі двох клінічних випадків, щоб привернути увагу лікарів до можливостей діагностики даних захворювань

Наведено два клінічні випадки нейтропеній, що зумовлені ВПІ та мали різний перебіг у дітей. Незважаючи на очевидність нейтропенії в загальному аналізі крові з або без клінічних проявів, шлях до повного діагнозу не завжди є простим. Генетичні варіанти значної частки вроджених нейтропеній і до сьогодні залишаються невідомими.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

### **Клінічний випадок 1**

Дівчинка віком 8 років направлена на консультацію до дитячого гастроентеролога з приводу хронічних закрепів, рецидивного стоматиту. Під час розпитування встановлено, що в дівчинки кожні 2–4 тижні виникають епізо-

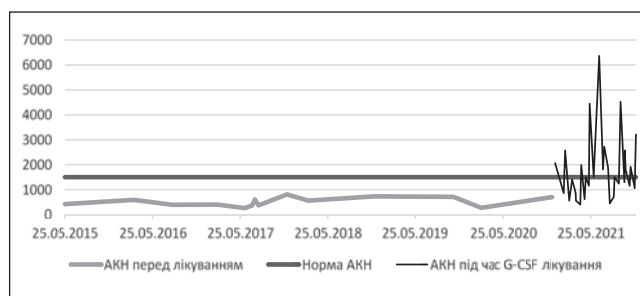


Рис. Динаміка АКН до та після лікування гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (G-CSF)

ди афтозного стоматиту, які супроводжуються лихоманкою, збільшенням і болючістю шийних лімфатичних вузлів, посиленням симптомів гінгівіту, іноді з проявами ангулярного хейліту. Тривалість кожного епізоду — 4–6 діб. З трирічного віку дівчинка періодично проходить обстеження і лікування в хірургічному відділенні з приводу доліхоколону.

З анамнезу життя відомо, що дівчинка народилася від першої доношеної вагітності, ускладненої дисфункцією плаценти, багатоводдям легкого ступеня, пієлонефритом вагітної. Маса тіла при народженні — 3600 г, довжина тіла — 55 см. Після народження спостерігався гнійний кон'юнктивіт. У батька — герпетичний кератит.

Перші симптоми (лихоманка, стоматит, гінгівіт) у дівчинки з'явилися у віці 10 місяців під час прорізування перших зубів. На другому році життя, крім рецидивних проявів ураження слизових оболонок, тричі спостерігалися ураження шкіри (імпетиго, множинні фурункули). У загальному аналізі крові спостерігалася анемія (гемоглобін — 103 г/л), тяжка нейтропенія (260 клітин у мкл), моноцитоз (20%). Дослідження кісткового мозку дало змогу виключити гематологічні захворювання.

З огляду на клінічну картину, циклічність клінічних проявів, виражену нейтропенію, анемію, компенсаторний моноцитоз запідозрено циклічну нейтропенію. Проте за результатами секвенування всіх екзонів гена ELANE не виявлено патогенних варіантів. Наступним етапом проведено секвенування екзому (WES), спочатку також не виявлено значущих варіантів. Лише при повторному перегляді через рік відмічено генетичний дефект у SRP54 гені. Детальний виклад клінічного перебігу та результати генетичного обстеження цього випадку описано в недавній публікації [9].

Отже, незважаючи на очевидний клінічний діагноз нейтропенії, визначення генетичного дефекту зайняло майже 3 роки. Призначення гра-

нулоцитарного колонієстимулюючого фактора (G-CSF) мало позитивний ефект на клінічний перебіг хвороби та рівень нейтрофілів (рис.).

### Клінічний випадок 2

Хлопчик віком 13 років проходив стаціонарне лікування в хірургічному відділенні з приводу гематоми нирки та переломів ребер після падіння з велосипеда.

З анамнезу встановлено, що хлопчик народився з двійні, від першої вагітності, яка перебігала на тлі маловоддя, передчасного дозрівання плаценти. Шлюб неспоріднений. Хлопчик народився недоношеним у терміні 34 тижні шляхом кесаревого розтину, маса тіла при народженні — 2100 г, довжина тіла — 44 см. На першому році життя спостерігався з приводу дисплазії кульшових суглобів, у дошкільному віці — з приводу рецидивного вірус-індукованого візінгу. У 12-річному віці прооперований двічі — з приводу гострого апендициту та перекруту яєчка. Значущих змін у загальному аналізі крові до 12 років не було, крім легкої анемії (гемоглобін — 107 г/л).

Під час об'єктивного обстеження не виявлено порушень у соматичному стані дитини. Відмічено тільки позитивний симптом Пастернацького за рахунок травми нирки. Встановлено лейкопенію ( $2,72 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтропенію ( $0,7 \times 10^9/\text{л}$ ) і тромбоцитопенію ( $74 \times 10^9/\text{л}$ ). Подальше обстеження спрямовано на визначення причини цитопенії.

За результатами дослідження кісткового мозку показано значне розширення еритрону без порушення визрівання, звуження мієлоїдного паростка за рахунок зниженого вмісту зрілих нейтрофілів на тлі нормальної клітинності мозку. Відмічено помірний дизмієлоз (збільшення розмірів, гіпогрануляція, асинхронія визрівання). Вміст плазматичних клітин і моноцитів підвищений.

За даними дослідження субпопуляції лімфоцитів та рівня імуноглобулінів виявлено зниження абсолютного значення CD3 ( $0,809 \times 10^9/\text{л}$  при нормі  $1,4\text{--}2,0 \times 10^9/\text{л}$ ) та CD19 ( $0,183 \times 10^9/\text{л}$  при нормі  $0,3\text{--}0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) та підвищення рівня IgE до 798 МО/мл.

Беручи до уваги, що в хлопчика є сестра з двійні, а також підозрюючи вроджену патологію, обстежено і дівчинку. Маса дівчинки при народженні — 1400 г, зріст — 40 см, окружність голівки — 30 см. Відмічено затримку внутрішньоутробного розвитку. На першому році життя дівчинка спостерігалася з приводу дисплазії

кульшових суглобів та гідроцефального синдрому.

На момент огляду дівчинки виявлено помірні лицьові дизморфії: звужене донизу обличчя, виступаючий ніс, деформовані вушка. Також відмічено тромбоцитопенію, лейкопенію, лімфопенію та анемію; менше виражену лейкопенію, а кількість нейтрофілів — у нормі. В імунограмі встановлено помірне зниження абсолютних показників клітинного імунітету на тлі загальної лімфопенії. У кістковому мозку на тлі нормальної клітинності відмічено збереження гранулоцитарного паростка із затримкою дозрівання гранулоцитів, значно розширений еритроїдний паросток, мегакаріоцитарний паросток з ознаками дизпоезу та зниженою функцією тромбоцитотворення. Дівчинка спостерігається в ендокринолога з приводу вузлуватого зобу.

За результатами секвенування екзому (WES) виявлено гомозиготні варіанти в гені ERCC6L2 (с.1963C>T (p.Arg655\*)) в обох дітей. У ході спостереження за дітьми протягом року відмічено періодичну появу петехій і синячків у місцях ударів м'яча після гри у футбол або волейбол на тлі тромбоцитопенії.

### Обговорення

Наведено два випадки нейтропенії з нашої клінічної практики. У першому випадку нейтропенія мала виражені клінічні прояви з 10 місяців, АКН у загальному аналізі крові відповідала тяжкій нейтропенії, проте потрібно було кілька років для генетичного підтвердження дефекту. Виявлений дефект у SRP54 гені, уперше описаний у 2017 р., на сьогодні є однією з найчастіших причин вроджених нейтропеній, зокрема, це підтверджено у французькому реєстрі нейтропеній [2]. Проте 25% вроджених нейтропеній і на сьогодні не мають генетичного підтвердження [2]. Тому Європейським товариством з імунодефіцитів (ESID) розроблено клінічні критерії, які дають змогу діагностувати вроджену нейтропенію [14]. Клінічні критерії включають нейтропенію  $<0,5$  г/л, яка визначається щонайменше при трьох обстеженнях, або нейтропенію  $<1$  г/л, визначену щонайменше в трьох обстеженнях за наявності щонайменше однієї з цих ознак: глибока інфекція, спричинена бактеріями і/або грибами, рецидивна пневмонія, букальні і/або генітальні афти або виразки, омфаліт, побідні захворювання в членів родини. При цьому обов'язково слід виключити вторинні причини нейтропеній.

Другий випадок цитопенії, у тому числі нейтропенії в хлопчика, виявлений у двійнят випадково, оскільки в дітей не було жодних проявів, пов'язаних із цитопенією. Лейкопенія, анемія, нейтропенія та тромбоцитопенія виявлені випадково при обстеженні. ERCC6L2-варіант уперше описаний кілька років тому [18]. У класифікації ВПІ 2019 року він відносився до синдромів недостатності кісткового мозку, а вже в класифікації ВПІ 2022 року — до комбінованих імунодефіцитів із синдромальними рисами, які перебігають із порушенням репарації ДНК [12,17]. На сьогодні описані більше десятка випадків такого дефекту в науковій літературі [11,18,20]. Особливість наведеного нами випадку полягає в нормальній клітинності кісткового мозку у двійнят, тоді як в інших описаних випадках спостерігається гіпоцелюлярність [11,18].

У більшості описаних випадків діти народилися від близькосторідних шлюбів [11,18,20]. Вік початку симптомів становив від 7 до 19 років, що вказує на можливість пізньої маніфестації цитопеній і нейтропеній. У наведеному нами випадку діти не мали порушень розвитку, мікроцефалії, як зазначалося в перших виявлених пацієнтів із цією мутацією [18,20]. У дітей з нашого дослідження прослідковувалися певні дизморфічні риси обличчя: виступаюче підборіддя та аномалії вух, які були описані і раніше [18]. В обох двійнят підвищений рівень IgE визначався більше в хлопчика, проте в попередніх публікаціях не вказувалося на схильність дітей з таким варіантом до алергій або на наявність підвищеного рівня IgE. У хлопчика також спостерігався періодичний візінг у дошкільному віці. В обох дітей відмічалася дисплазія кульшових суглобів на першому році життя.

Отже, наведені клінічні випадки підтверджують варіабельність клінічних проявів і тяжкість перебігу нейтропенії. Цитопенія в дітей, у тому числі нейтропенія, потребує мультидисциплінарного підходу до діагнозу з виключенням як гематологічної патології, так і порушень імунітету, передусім фагоцитарної ланки. Аналіз мієлограми завжди необхідний для диференційної діагностики і виключення гематологічних захворювань, проте він не завжди дає змогу встановити точний діагноз. Саме генетичне дослідження після виключення набутих причин нейтропенії може допомогти верифікувати точний діагноз. Під спостереженням авторів перебуває кілька дітей з клінічним діагнозом



нейтропенії, проте навіть WES на цьому етапі не дало змоги визначити генетичний дефект.

Ізольовані нейтропенії в дітей, а також у поєднанні з іншими цитопеніями потребують підвищеної уваги, ретельного спостереження та вибору оптимальної тактики ведення, оскільки можуть трансформуватися в мієлодиспластичний синдром або гостру лейкемію і потребувати трансплантації кісткового мозку [5,8,10].

### Висновки

Наведені випадки нейтропенії в дітей доповнюють відомі дані новими клінічними оз-

наками, а також вказують на широку варіабельність клінічних і лабораторних проявів. Спостереження за пацієнтами дасть змогу розширити знання щодо розвитку захворювання, динаміки симптомів, виникнення ускладнень для їх попередження.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

**Подяки.** Автори висловлюють вдячність проф. Лазло Мароді (Будапешт, Угорщина) та керівнику генетичної лабораторії Єльського університету (США) Керрі Лукас за допомогу у проведенні генетичних досліджень.

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Badolato R, Fontana S, Notarangelo LD, Savoldi G. (2004). Congenital neutropenia: advances in diagnosis and treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 4 (6): 513–521.
2. Bellanné-Chantelot C, Schmaltz-Panneau B, Marty C et al. (2018). Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome. *Blood*. 132 (12): 1318–1331.
3. Berliner N, Horwitz M, Loughran TP. (2004). Congenital and acquired neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 63–79.
4. Boyarchuk O, Dmytrash L. (2019). Clinical Manifestations in the Patients with Primary Immunodeficiencies: Data from One Regional Center. *Turkish Journal of Immunology*. 7 (3): 113–119.
5. Boyarchuk O, Kinash M, Hariyan T, Bakalyuk T. (2019). Evaluation of knowledge about primary immunodeficiencies among postgraduate medical students. *Archives of the Balkan Medical Union*. 54 (1): 11–19.
6. Boyarchuk O. (2018). Allergic manifestations of primary immunodeficiency diseases and its treatment approaches. *Asian J Pharma Clin Res*. 11: 83–90.
7. Boyarchuk OR. (2022). Modern approaches to the treatment of congenital neutropenia. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 3 (123): 80–84.
8. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanné-Chantelot C. (2017). Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br J Haematol*. 179 (4): 557–574.
9. Erdős M, Boyarchuk O, Maródi L. (2022). Case Report: Association between cyclic neutropenia and SRP54 deficiency. *Front Immunol*. 13: 975017.
10. Fadeel B, Garwicz D, Carlsson G, Sandstedt B, Nordenskjöld M. (2021). Kostmann disease and other forms of severe congenital neutropenia. *Acta Paediatr*. 110 (11): 2912–2920.
11. Järviaho T, Halt K, Hirvikoski P, Moilanen J, Möttönen M, Niinimäki R. (2018). Bone marrow failure syndrome caused by homozygous frameshift mutation in the ERCC6L2 gene. *Clin Genet*. 93 (2): 392–395.
12. Kinash MI, Boyarchuk OR, Shulhai OM, Boyko Y, Hariyan TV. (2020). Primary immunodeficiencies associated with DNA damage response: complexities of the diagnosis. *Archives of the Balkan Medical Union*. 55 (3): 11–18.
13. Lebel A, Yacovich J, Krasnov T et al. (2015). Genetic analysis and clinical picture of severe congenital neutropenia in Israel. *Pediatric Blood and Cancer*. 62: 103–108.
14. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B et al. (2019). The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 7 (6): 1763–1770.
15. Seidel MG. (2014). Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood*. 124 (15): 2337–2344.
16. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. (2019). Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 133: 149–162.
17. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. (2022). Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 24: 1–35.
18. Tummala H, Kirwan M, Walne AJ et al. (2014). ERCC6L2 mutations link a distinct bone-marrow failure-syndrome to DNA repair and mitochondrial function. *American Journal of Human Genetics*. 94 (2): 246–256.
19. Walkovich K, Connelly JA. (2019). Congenital Neutropenia and Rare Functional Phagocyte Disorders in Children. *Hematol Oncol Clin North Am*. 33 (3): 533–551.
20. Zhang S, Pondarre C, Pennarun G et al. (2016). A nonsense mutation in the DNA repair factor Hebo causes mild bone marrow failure and microcephaly. *J Exp Med*. 213 (6): 1011–1028.

### Відомості про авторів:

**Боярчук Оксана Романівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

**Шульгай Олександра Михайлівна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-7052-8324>.

**Добровольська Леся Іванівна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-4155-534X>.

Стаття надійшла до редакції 21.09.2022 р., прийнята до друку 20.12.2022 р.