

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1525>

Опыт проведения сублингвальной аллергенспецифической терапии у ребёнка с сахарным диабетом

И.М. Гайдук¹, О.В. Трусова², А.В. Камаев², Р.Н. Аракелян³¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Консультативно-диагностический центр № 85, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Сезонность обострений поллиноза, широко распространённого в педиатрической популяции, зависит от сроков цветения растений в регионе проживания пациента. С возрастом симптомы пыльцевой аллергии становятся всё более выраженными, развивается пыльцевая бронхиальная астма, снижается эффективность симптоматической терапии, расширяется спектр причинно-значимых аллергенов, что требует персонализированных эффективных методов лечения. Случаи проведения аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа единичны, поэтому заслуживают особого внимания. Помимо тщательной оценки безопасности проводимой терапии в отношении течения диабета, необходимо уделять внимание преимуществам сублингвальной иммунотерапии, в частности значительному снижению потребности в фармакотерапии обострений, включающей глюкокортикоиды. Конечная цель сублингвальной иммунотерапии — стойкая безмедикаментозная ремиссия аллергического заболевания в течение нескольких лет по окончании курса лечения.

Представлено описание клинического случая пациента педиатрического возраста (мальчик, 12 лет на момент начала наблюдения) с пыльцевой аллергией (аллергический риноконъюнктивит на пыльцу трав) в сочетании с сахарным диабетом 1-го типа. Обсуждаются критерии инициации аллергенспецифической иммунотерапии у коморбидного пациента (чёткая сезонность обострений, высокие совпадающие результаты аллерготестирования *in vivo* и *in vitro*, нарастающие клинические проявления поллиноза в годы перед стартом аллергенспецифической иммунотерапии). Проанализированы возможные риски и зафиксировано отсутствие сахарного диабета как противопоказания к иммунотропному методу лечения. Пациенту проведены два предсезонно-сезонных курса сублингвальной иммунотерапии с аллергенами пыльцы трав в 2020 и 2021 г. с выраженным положительным эффектом. На второй год лечения достигнута ремиссия заболевания: практически полное отсутствие симптомов поллиноза в сезон цветения 2021 г., отсутствие прогрессирования заболевания, значительное снижение потребности в фармакопрепаратах для купирования симптомов. За время проведения терапии у пациента не отмечено ухудшения течения сахарного диабета, сократилась потребность во внеплановом введении короткодействующего инсулина, не связанном с приёмами пищи. Наблюдение пациента продолжается, иницирован третий курс сублингвальной иммунотерапии с аллергенами пыльцы трав.

Таким образом, сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия безопасна и эффективна в лечении пыльцевой аллергии, рекомендована для проведения в амбулаторных условиях с пятилетнего возраста, особенно показана пациентам с прогрессирующим характером заболевания, при невозможности оградить их от контакта с аллергеном или при недостаточной эффективности стандартной фармакотерапии.

Ключевые слова: пыльцевая аллергия; дети; сахарный диабет; сублингвальная иммунотерапия; клинический случай.

Как цитировать

Гайдук И.М., Трусова О.В., Камаев А.В., Аракелян Р.Н. Опыт проведения сублингвальной аллергенспецифической терапии у ребёнка с сахарным диабетом // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 1. С. 152–157. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1525>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1525>

Sublingual allergen-specific therapy in a child with diabetes mellitus

Irina M. Gaiduk¹, Olga V. Trusova², Andrey V. Kamaev², Renata N. Arakelyan³

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Consultative and diagnostic center №85, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The seasonality of exacerbations of pollinosis, a widespread pathology in the pediatric population, depends on the timing of flowering plants in the patient's region of residence. With age, the symptoms of pollen allergy become more pronounced, pollen bronchial asthma develops, the effectiveness of symptomatic therapy decreases, the spectrum of causally significant allergens expands, which requires personalized effective treatment methods.

Cases of allergen-specific immunotherapy in patients with type 1 diabetes mellitus are rare, therefore they deserve special attention. In addition to a thorough assessment of the safety of the therapy in relation to the course of diabetes, it is necessary to pay attention to the advantages of sublingual immunotherapy, in particular, a significant reduction in the need for pharmacotherapy of exacerbations. The ultimate goal of sublingual immunotherapy is a persistent drug-free remission of an allergic disease for several years after the end of the course of treatment.

A description of a clinical case of a pediatric patient (boy, age 12 at the start of observation) with pollen allergy (allergic rhino-conjunctivitis to grass pollen) in combination with diabetes mellitus type 1 is presented. Initiation criteria of allergen-specific immunotherapy (clear seasonal peak of exacerbations, high and concordant data of allergotesting in vivo and in vitro, progredient course of pollinosis clinical signs during years before allergen-specific immunotherapy was started) discussed in case of comorbid patient. Possible risks were analyzed and absence of diabetes mellitus as contraindication for immunotherapy stated. The patient underwent 2 pre-coseasonal courses of sublingual immunotherapy with grass pollen allergens in 2020 and 2021 with a pronounced positive effect. In the second year of treatment, remission of the disease was achieved: almost complete absence of hay fever symptoms in the flowering season of 2021, no progression of the disease, a significant decrease in the need for therapy to relieve symptoms. During the course of therapy, the patient did not show any deterioration in the course of diabetes mellitus, and number of days with extra dosage of insulin not caused by dietary provocation, decreased. The patient is being monitored, and the third course of sublingual immunotherapy with grass pollen allergens is started.

Thus, allergen-specific immunotherapy with a sublingual method of administration of the drug is safe and effective in the treatment of pollen allergy, is recommended for outpatient use in patients from the age of five, is indicated especially for patients with a progressive nature of the disease when it is impossible to protect it from contact with an allergen or with insufficient effectiveness of standard pharmacotherapy.

Keywords: pollen allergy; children; diabetes mellitus; sublingual immunotherapy; clinical case.

To cite this article

Gaiduk IM, Trusova OV, Kamaev AV, Arakelyan RN. Sublingual allergen-specific therapy in a child with diabetes mellitus. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):152–157. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1525>

ВВЕДЕНИЕ

Поллиноз (пыльцевая аллергия) — широко распространённая патология в педиатрической популяции. Сезонность обострений зависит от сроков цветения растений, приносящих аллергенную пыльцу, в регионе проживания пациента. Так, летом в Центральном и Северо-Западном регионах России происходит цветение луговых трав (ежа, тимофеевка, мятлик, райграс, лисохвост, овсяница, пырей, душистый колосок и др.). Обострения сезонного аллергического ринита и конъюнктивита значительно ухудшают качество жизни больного поллинозом. При отсутствии адекватной терапии симптомы с годами становятся более выраженными, у отдельных пациентов развивается пыльцевая бронхиальная астма, снижается эффективность симптоматической терапии, расширяется спектр причинно-значимых аллергенов, что требует персонализированных эффективных методов лечения [1]. Аллергенспецифическая иммунотерапия с сублингвальным способом введения препарата (СЛИТ) безопасна и эффективна в лечении пыльцевой аллергии, рекомендована к проведению в амбулаторных условиях с пятилетнего возраста, особенно показана пациентам с прогрессирующим характером заболевания, при невозможности оградить пациента от контакта с аллергеном, а также при недостаточной эффективности стандартной фармакотерапии [2].

Один из наиболее сложных вопросов проведения СЛИТ как в педиатрической, так и терапевтической практике — правильная интерпретация противопоказаний к лечению этим методом. Точного перечня противопоказаний не существует. В реальной клинической практике у врачей традиционно сохраняется осторожность в отношении пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1). Главным препятствием выступает опасение дестабилизации сахарного диабета, которое может развиваться у некоторых пациентов в результате практически любого нового вмешательства. СД1 относят к заболеваниям, имеющим иммунопатологические механизмы, а при проведении СЛИТ основной точкой приложения усилий является регуляция иммунного ответа. По этим причинам часть практикующих аллергологов ограничивает применение СЛИТ у таких пациентов.

В то же время в 2015 г. Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) распространила позиционный документ, посвящённый трактовке противопоказаний к СЛИТ [3]. В этом документе, а также в руководстве EAACI по иммунотерапии у детей [2] сахарный диабет не рассматривается в числе значимых противопоказаний, требующих особого подхода. Более свежая отечественная публикация также не вносит СД1 в список абсолютных противопоказаний и указывает только на необходимость более пристального контроля за уровнем гликемии в ходе аллергенспецифической иммунотерапии [4]. Описания проведения СЛИТ и оценки её эффективности у пациентов с коморбидным аллергическому заболеванию СД1 в доступной литературе нам не встретились.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ребёнок К. 2006 года рождения, родился от нормально протекавшей беременности, роды путём кесарева сечения (слабость родовой деятельности), срочные. Масса тела при рождении 4150 г. Грудное вскармливание получал до 1 года. На первом году жизни отмечались лёгкие проявления атопического дерматита в виде слабой эритемы щёк. Ребёнок привит по возрасту. Перенесённые заболевания: ветряная оспа. Наследственность: мама страдает поллинозом.

Впервые жалобы на проявления риноконъюнктивита появились у мальчика в июне 2017 г. (возраст 11 лет). В мае, июне, июле 2018 г. предъявлял жалобы на насморк, слезотечение, зуд глаз и носа. В эти же сроки (весь период цветения) применял препараты цетиризина и флутиказона пропионата интраназально с хорошим эффектом. Таким образом, на второй год течения заболевания сформировалась потребность в многомесячной постоянной фармакотерапии более чем одним фармакопрепаратом, наблюдалось увеличение продолжительности клинических проявлений поллиноза.

Кроме аллергического заболевания, пациент К. с 10 лет страдает СД1, для контроля которого получает интенсифицированную базисно-болюсную инсулинотерапию в режиме множественных инъекций генно-инженерными аналогами инсулина пролонгированного (гларгин, 300 ЕД/мл) и ультракороткого (аспарт) действия в суточной дозе от 40 до 70 ЕД. Учитывая отсутствие анамнестических данных об эпизодах гипогликемии, верную технику подкожных инъекций, отсутствие липодистрофии и хорошую приверженность диетическим рекомендациям, вопрос о непрерывной подкожной инфузии инсулина этому пациенту наблюдающим эндокринологом не поднимался. Обычные уровни глюкозы плазмы натощак — в интервале 4,5–6,8 ммоль/мл, уровень гликированного гемоглобина колеблется в пределах 5–6%.

Ребёнка постоянно наблюдают аллерголог и эндокринолог; пациент и его семья участвовали в работе школ аллергика и пациента с диабетом. Приверженность ребёнка и родителей назначенным схемам ежедневного фармакологического лечения высока.

На фоне проводимой терапии и диетических ограничений удалось достичь компенсации углеводного обмена. Отметим, что два последовательных сезона цветения луговых трав (июнь-июль) в 2018 и 2019 г. сопровождались большей частотой не связанных с питанием случаев гипергликемии, требовавших дополнительных введений инсулина 2–4 раза/нед (на фоне стресса, обострения аллергического риноконъюнктивита). Июнь и июль 2018 и 2019 г. (месяцы максимальной концентрации пыльцы диких злаков) отличались большей частотой дней, когда по данным измерений домашнего глюкометра уровень глюкозы плазмы натощак превышал 7,5 ммоль/мл (от 9 до 12 дней в сравнении с 4–7 днями за январь-май тех же лет). В конце августа 2018 г. также зарегистрирован

подъём гликированного гемоглобина до 8%, не повторявшийся вне сезона цветения.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования. В ноябре 2018 г. (возраст 12 лет) семья впервые обратилась к аллергологу. Пациенту проведено аллергологическое обследование (таблица).

В ходе проведённого обследования убедительно подтверждена высокая степень сенсибилизации к луговым травам (обращает внимание сочетанная сенсибилизация ко всем луговым травам, к которым имелись в наличии аллергены для диагностики). Отметим полное совпадение результатов тестирования *in vivo* и *in vitro*, а также их соответствие предположениям о спектре чувствительности по срокам обострений за два сезона течения заболевания. Эта согласованность результатов обследования и анамнеза хорошо подтверждает клиническую значимость сенсибилизации. Исключена сенсибилизация к пыльце деревьев и сорных трав.

Таким образом, у пациента имелись убедительные показания для лечения методом СЛИТ с аллергенами пыльцы луговых трав. Основания для дифференциального диагноза не было.

Лечение. В феврале 2020 г. на фоне целевых значений гликемии пациенту инициирована СЛИТ с аллергенами пыльцы луговых трав (медицинский иммунобиологический препарат Оралейр в соответствии с инструкцией по применению). К настоящему моменту ребёнок получил 2 предсезонно-сезонных курса с высоким комплаенсом. Длительность использования лечебного аллергена

составила 147 дней в сезон 2020 г. и 151 день в сезон 2021 г. (начало за 4 мес до предполагаемого сезона цветения и продолжение до окончания срока цветения прилично-значимых растений).

Эффект лечения в первый год применения оценён в 3 балла по 4-балльной шкале: симптомы поллиноза в сезон цветения 2020 г. отмечались значительно реже, и были существенно менее выражены, чем в предыдущие годы; во второй год лечения эффективность оценена в 4 балла: практически полное отсутствие симптомов поллиноза в сезон цветения 2021 г., отсутствие прогрессирования заболевания, значительное снижение потребности в фармакопрепаратах для купирования обострений. Так, в 2021 г. у пациента не отмечалось потребности в глазных каплях с кромогликатом натрия и пероральных антигистаминах, а применение интраназальных стероидов сократилось до 1 нед (в 8 раз короче, чем в 2019 г.) (рисунок).

За время проведения СЛИТ лечебным аллергеном у пациента не отмечено ухудшений в течение СД1; случаи не спровоцированной диетической погрешностью гипергликемии (вызванные физической нагрузкой или эмоциональными переживаниями, а также обострением основного аллергического заболевания) возникали значительно реже в сезон 2020 г. (3–4 раза/мес) и почти отсутствовали в 2021 г. (1 раз/мес).

Пациент продолжает наблюдение у аллерголога; инициирован завершающий курс иммунобиологического препарата в феврале-июле 2022 г.

Таблица. Результаты аллергологического обследования

Table. Allergen testing results

Аллерген	Кожная скарификационная проба, мм волдырь/гиперемия	Оценка результата [1]	sIgE, ImmunoCap, КЕ/л	Оценка результата
Гистамин 0,01%	5/25	+++	нп	нп
Тест-контрольная жидкость	0/0	-	нп	нп
Амброзия	2/10	+/-	нд	нд
Ежа	4/25	++	61,1	5-й класс
Мялик	8/40 ps	+++	81,3	5-й класс
Райграс	8/30	+++	нд	нд
Пырей	4/30	++	нд	нд
Рожь	5/30	+++	нд	нд
Костёр	5/30	+++	нд	нд
Овсяница	5/25 ps	+++	76,3	5-й класс
Лисохвост	5/30 ps	+++	60,3	5-й класс
Тимофеевка	8/30	+++	72,7	5-й класс
Берёза	0/0	-	нд	нд
Ольха	0/0	-	нд	нд
Лещина	0/0	-	нд	нд
Полынь	0/0	-	нд	нд

Примечание. нп — неприменимо; нд — нет данных.

Note: нп — not applicable; нд — no data.

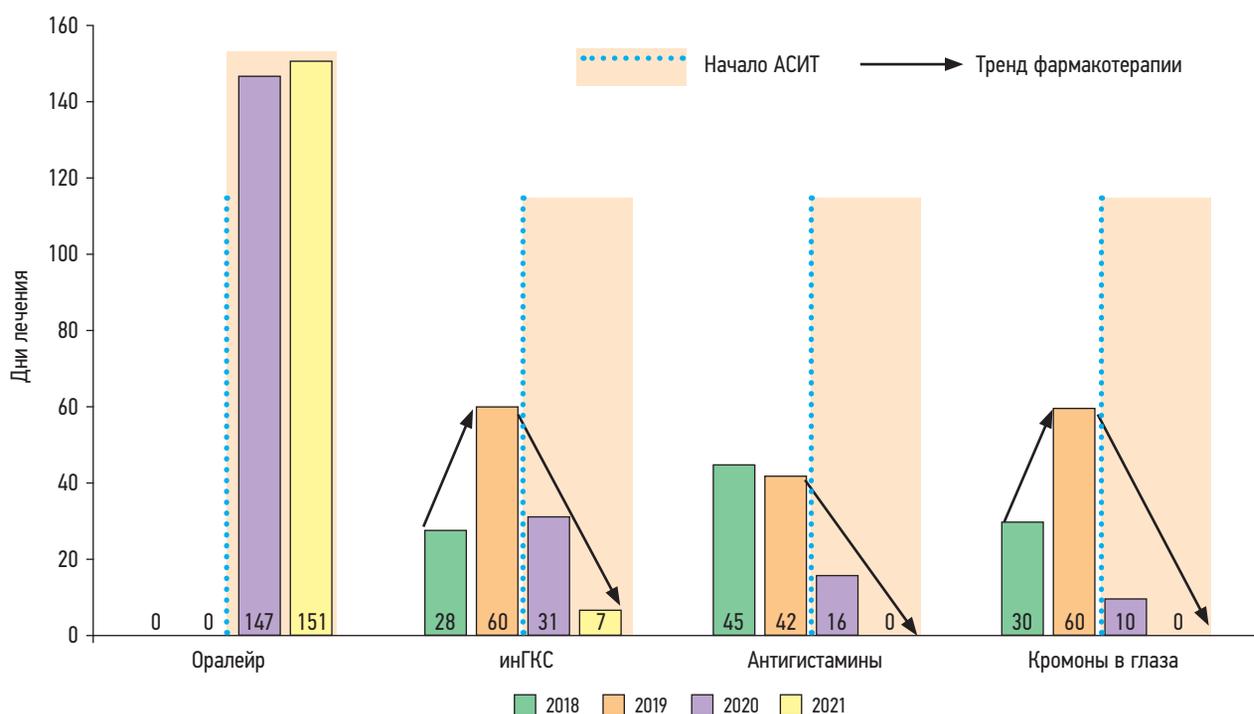


Рис. Динамика объёма лекарственной нагрузки и длительность приёма сублингвальной аллергенспецифической терапии по годам наблюдения.

Примечание. АСИТ — аллергенспецифическая терапия; инГКС — интраназальные глюкокортикоиды.

Fig. Medication load and sublingual AIT duration per years of observation.

Note: АСИТ — allergen-specific immunotherapy; инГКС — intranasal steroids.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время мало изучен вопрос о возможной связи аллергии и СД1. Многие авторы считают, что сочетание этих двух состояний — редкое и нетипичное явление. Другие придерживаются противоположного мнения [5].

Случаи проведения аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с СД1 по-прежнему единичные в масштабах всего мира и заслуживают особого внимания. Помимо тщательной оценки безопасности проводимой терапии в отношении течения диабета, необходимо уделять внимание преимуществам СЛИТ, одним из которых является значительное снижение потребности в фармакотерапии обострений, включающей топические глюкокортикостероиды. Конечная цель СЛИТ — стойкая безмедикаментозная ремиссия аллергического заболевания, которая сохраняется после окончания СЛИТ в течение нескольких лет [2].

В представленном клиническом случае продемонстрировано сочетание у пациента СД1 и поллиноза: оба заболевания подтверждены результатами соответствующего обследования и протекают в типичной форме. Назначение СЛИТ с аллергенами пыльцы трав привело к значительному улучшению течения аллергического заболевания — уменьшению выраженности симптомов и потребности как в экстренных, так и контролируемых препаратах (краткосрочный результат). В настоящее время у пациента продолжается лечение методом СЛИТ с целью получения максимально долгосрочного результата лечения.

Применение СЛИТ не оказало какого-либо негативного влияния на течение и терапию СД1. Мы не предполагаем прямого влияния СЛИТ на контроль гликемии, однако, по субъективному мнению семьи пациента и наблюдающего эндокринолога, сезоны 2020 и 2021 г. уверенно оцениваются как более контролируемые также в отношении течения СД1, чем сезоны 2018–2019 гг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Авторы уверены, что именно трудные для ведения коморбидные пациенты при отсутствии противопоказаний могут получить максимальную пользу от эффективного нефармакологического метода контроля аллергического воспаления — СЛИТ. В случае коморбидности прямая эффективность СЛИТ в отношении проявлений поллиноза может дополняться снижением медикаментозной нагрузки (отмена интраназальных стероидов, уменьшение потребности в антигистаминах), улучшением контроля (например, СД1) за счёт устранения фактора риска в виде обострений аллергического заболевания и избыточной эмоциональной нагрузки ребёнка на пиках цветения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.М. Гайдук — обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи; О.В. Трусова — разработка дизайна публикации, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи; А.В. Камаев — разработка дизайна публикации, написание и редактирование текста рукописи; Р.Н. Аракелян — предоставление клинического случая, проверка критически важного содержания статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы подтверждают, что законные представители пациента добровольно подписали форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в Российском аллергологическом журнале.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зисельсон А.Д. Поллиноз у детей. Ленинград: Медицина, 1989. 160 с.
2. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M., et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide // *Pediatr Allergy Immunol.* 2020. Vol. 31, Suppl. 25. P. 1–101. doi: 10.1111/pai.13189
3. Pitsios C., Demoly P., Bilo M.B., et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper // *Allergy.* 2015. Vol. 70, N 8. P. 897–909. doi: 10.1111/all.12638

REFERENCES

1. Ziselson AD. Poliinososis in children. Leningrad: Meditsina; 1989. 160 p. (In Russ).
2. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31(Suppl. 25):1–101. doi: 10.1111/pai.13189
3. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015; 70(8):897–909. doi: 10.1111/all.12638

ОБ АВТОРАХ

* **Гайдук Ирина Михайловна**, д.м.н.;
адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3633-4662>;
eLibrary SPIN: 5207-5355; e-mail: sheveluk@inbox.ru

Трусова Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>;
eLibrary SPIN: 3938-4377; e-mail: o-tru@mail.ru

Камаев Андрей Вячеславович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>;
eLibrary SPIN: 8554-8565; e-mail: andykkam@mail.ru

Аракелян Рената Николаевна, врач аллерголог-иммунолог высшей квалификационной категории;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4544-9923>;
eLibrary SPIN: 3898-6385; e-mail: arakeljanrenata@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This publication was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. I.M. Gaiduk — review of publications on the topic of the article, editing the text of the manuscript; O.V. Trusova — development of publication design, review of publications on the topic of the article, writing and editing the text of the manuscript; A.V. Kamaev — development of publication design, writing and editing of the text of the manuscript; R.N. Arakelyan — providing a clinical case, checking the critical content of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient's legal representatives for publication of relevant medical information within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

4. Курбачева О.М., Павлова К.С., Галицкая М.А. Клинические противопоказания к АСИТ // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14, № 2. С. 10–21. doi: 10.36691/RJA319
5. Klamt S., Vogel M., Kapellen T.M., et al. Association between IgE-mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents // *Pediatr Diabetes.* 2015. Vol. 16, N 7. P. 493–503. doi: 10.1111/pedi.12298

4. Kurbacheva OM, Pavlova KS, Galitskaya MA. Clinical contraindications to allergen immunotherapy. *Russian Journal of Allergy.* 2017;14(2):10–21. doi: 10.36691/RJA319
5. Klamt S, Vogel M, Kapellen TM, et al. Association between IgE-mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(7):493–503. doi: 10.1111/pedi.12298

AUTHORS' INFO

* **Irina M. Gaiduk**, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: 2, Litovskay street, Saint-Peterburg, 194100, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3633-4662>;
eLibrary SPIN: 5207-5355; e-mail: sheveluk@inbox.ru

Olga V. Trusova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>;
eLibrary SPIN: 3938-4377; e-mail: o-tru@mail.ru

Andrey V. Kamaev, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>;
eLibrary SPIN: 8554-8565; e-mail: andykkam@mail.ru

Renata N. Arakelyan, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4544-9923>;
eLibrary SPIN: 3898-6385;
e-mail: arakeljanrenata@rambler.ru