



ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

© Е. А. Шлойдо¹, И. А. Пятриченко¹, В. В. Зверева¹, Ю. Р. Ковалев², А. В. Сизов²

¹СПБ ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Стеноз аортального клапана — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний из группы приобретенных пороков сердца, особенно у пациентов старческого возраста. Протезирование аортального клапана стало «золотым стандартом» и дает отличные результаты во всех возрастных группах больных. На протезирование аортального клапана направляется всего лишь треть больных из-за высокого риска, обусловленного возрастом, тяжестью порока, сниженной сократимостью левого желудочка, легочной гипертензией и другой сопутствующей патологией. Одна из попыток снизить частоту осложнений и летальность в этой группе пациентов, а также в последующем сделать возможным выполнение других оперативных вмешательств, в том числе протезирование аортального клапана, у считающихся неоперабельными больных — это проведение менее травматичной операции — аортальной катетерной баллонной вальвулопластики. В приведенном клиническом наблюдении рассматривается случай заболевания сердца — критический аортальный стеноз, ишемическая болезнь сердца, осложненные легочной гипертензией и выраженной сердечной недостаточностью, в сочетании с гинекологической патологией (миома матки, гиперплазия эндометрия в постменопаузе), осложненной маточными кровотечениями и постгеморрагической анемией. Рассмотрены риски различных оперативных вмешательств. Показана возможность современной эндоваскулярной помощи пациентам в описанной ситуации — одномоментное выполнение операции по эмболизации маточных артерий, коронарной ангиопластике со стентированием и аортальной катетерной баллонной вальвулопластике. Также приведены ближайшие и отдаленные результаты проведенного оперативного вмешательства.

Ключевые слова: аортальный стеноз; аортальная баллонная катетерная вальвулопластика; коронаропластика со стентированием; эмболизация маточных артерий.

ENDOVASCULAR TREATMENT IN PATIENTS WITH COMBINED PATHOLOGY

© E. A. Shloydo¹, I. A. Pyaterichenko¹, V. V. Zvereva¹, Yu. R. Kovalev², A. V. Sizov²

¹Saint Petersburg State City Hospital N 2, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. Aortic valve stenosis is one of the most common diseases from the group of acquired heart disease, especially in elderly patients. Aortic valve replacement has become the “gold standard” and gives excellent results in all age groups of patients. For aortic valve replacement is sent to only one third of patients due to high risk due to age, severity of the defect, reduced contractility of the left ventricle, pulmonary hypertension and other comorbidities. One of the attempts to reduce the frequency of complications and mortality in this group of patients, and subsequently to make it possible to perform other surgical interventions, including aortic valve replacement, which is considered inoperable patients is holding a less traumatic surgery — aortic balloon catheter valvuloplasty. In the clinical observation deals with the case of heart disease — critical aortic stenosis, ischemic heart disease complicated by pulmonary hypertension and severe heart failure, in combination with gynecological diseases (uterine fibroids, endometrial hyperplasia in postmenopausal women), complicated by uterine bleeding and hemorrhagic anemia. Consider the risks of different surgical interventions. The possibility of modern endovascular care of patients in this situation simultaneously perform operations on uterine artery embolization, coronary angioplasty with stenting and aortic catheter balloon valvuloplasty. Also shown is the nearest and remote results of operative intervention.

Key words: aortic stenosis; aortic balloon catheter valvuloplasty; percutaneous coronary intervention; uterine artery embolization.

Стеноз аортального клапана — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний из группы приобретенных пороков сердца. Частота обнаружения стеноза аортального клапана среди лиц в возрасте 65 лет составляет около 25%, а после достижения возраста 75 лет — увеличивается до 48%, что свидетельствует о роли возрастных изменений клапанного аппарата [3, 5]. Протезирование аортального клапана стало «золотым стандартом» и дает отличные результаты во всех возрастных группах больных [1, 2]. Однако на протезирование аортального клапана направляется всего лишь треть больных из-за высокого риска, обусловленного возрастом, тяжестью порока, сниженной сократимостью левого желудочка (ЛЖ), легочной гипертензией и другой сопутствующей патологией. Часто риск стандартной операции у таких больных чрезвычайно высок [4, 6, 7]. Одна из попыток снизить частоту осложнений и летальность в этой группе пациентов, а также в последующем сделать возможным выполнение других оперативных вмешательств, в том числе протезирование аортального клапана, у считающихся неоперабельными больных — это проведение менее травматичной операции — аортальной катетерной баллонной вальвулопластики [8, 9, 10].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная П., 77 лет, была госпитализирована в клинику 3 апреля 2015 года с жалобами на тяжесть за грудиной, одышку инспираторного характера, возникающие при минимальной физической нагрузке (ходьба около 15 метров) и купирующиеся в покое, отеки нижних конечностей, повторные маточные кровотечения и выраженную утомляемость.

Из анамнеза болезни известно, что пациентка длительно, более 10 лет, страдает гипертонической болезнью, с максимальным артериальным давлением 180 и 100 мм рт. ст. (обычным — 150 и 80 мм рт. ст.) острую недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК) отрицает. Одышку и тяжесть за грудиной отмечает в течение последних 5 лет, со значительным нарастанием этих жалоб к лету 2014 года, с которыми обратилась в поликлинику. При обследовании был выявлен склеро-дегенеративный порок сердца — тяжелый аортальный стеноз. Данные эхокардиографии: аортальный клапан: максимальный градиент — 88 мм рт. ст., средний градиент — 52 мм рт. ст., V потока — 4,7 м/с, левый желудочек — 43/23 мм, межжелудочковая перегородка — 17 мм, задняя стенка — 14 мм, фракция выброса ЛЖ — 55%, давление в легочной артерии — 45 мм рт. ст. Была назначена терапия: бисопролол (2,5 мг в сутки), торасемид (5 мг в сутки), спиронолактон (25 мг в сутки), ацетилсалициловая кислота (75 мг в сутки),

на фоне которой одышка и тяжесть за грудиной стали беспокоить меньше. Начиная с осени 2014 года, у больной вновь нарастает одышка, чаще возникает тяжесть за грудиной при ходьбе и появляются маточные кровотечения. В связи с этими жалобами пациентка дважды госпитализировалась в Санкт-Петербургскую клиническую больницу РАН (ноябрь 2014 года и март 2015 года). При обследовании была выявлена постгеморрагическая анемия тяжелой степени, причиной которой послужило маточное кровотечение. На УЗИ и МРТ органов малого таза обнаружена миома матки и гиперплазия эндометрия в постменопаузе (матка размерами 75 × 87 × 73 мм, контуры четкие неровные, тело матки деформировано за счет множественных узлов; структура миометрия неоднородная за счет интрамуральных миоматозных узлов, формирующих по передней поверхности конгломерат размерами до 73 × 56 × 39 мм; эндометрий гиперэхогенный 6,5 мм с нечетким неровным контуром; яичники без особенностей; нельзя исключить новообразование). Обнаружено повышение онкомаркеров: СА-19-9—72 IU/mL (норма 0–37), СА-125—89,7 IU/mL (норма 0–35). Также был подтвержден диагноз склеро-дегенеративный порок аортального клапана — тяжелый аортальный стеноз (АС). Во время госпитализации в марте 2014 года на основании клинической картины (эпизод затяжных болей за грудиной), динамики ЭКГ и повышения кардиоспецифических маркеров (МВ-КФК и тропонин I) был диагностирован острый непроникающий инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка. Проводилось лечение: повторные вливания эритроцитарной массы; внутривенная инфузия транексама; внутримышечное введение этамзилата; терапия бисопрололом, торасемидом, спиронолактоном была продолжена; ацетилсалициловая кислота — отменена. На фоне проводимой терапии была достигнута стабилизация состояния больной: уменьшились симптомы сердечной недостаточности, степень тяжести анемии (гемоглобин 69 → 90 → 101 г/л), однако оперативное лечение как кардиологической, так и гинекологической патологии не рассматривалось. Настоящее ухудшение имело место в течение последних двух недель в виде значимого прогрессирования вышеописанных жалоб.

Анамнез жизни. Более 20 лет имеет ожирение 1–2-й степени. В течение 7 лет страдает сахарным диабетом 2-го типа, принимает гликлазид (120 мг в сутки); гликозилированный гемоглобин от ноября 2014 года составлял 6,1%. Около 5 лет назад выявлен диффузно-узловой зоб с гипопункцией щитовидной железы, в связи с которой назначен левотироксин 25 мкг в сутки. Уровень ТТГ от ноября 2014 года со-

ставлял 4,58 uIU/mL. Много лет наблюдается у сосудистого хирурга по поводу варикозной болезни нижних конечностей, осложненной трофической язвой левой голени. Также страдает хроническим гастродуоденитом, дистальным рефлюкс-эзофагитом и дегенеративно-дистрофическим заболеванием позвоночника. Эпидемиологический анамнез спокойный. Гинекологический анамнез: беременность — 1, роды — 1; миома матки, гиперплазия эндометрия в постменопаузе (менопауза в 50 лет), рецидивирующие маточные кровотечения с 2014 года. Непереносимость (кашель) ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Наследственный анамнез отягощен со стороны матери, у которой имели место гипертоническая болезнь, ИБС (ишемическая болезнь сердца), инфаркт миокарда. Вредные привычки отрицает. Профессиональные вредности отрицает. Работала учителем математики.

Объективно. Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Занимает вынужденное положение в постели — лежит с возвышенным изголовьем или сидит. Конституция — гиперстеническая. Кожные покровы бледные, сухие. Трофические изменения кожи в области нижней трети левой голени — язвенный дефект, диаметром 5 см. Отеки нижних конечностей. Пульсация сосудов стоп ослаблена. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Молочные железы без особенностей. Пульс 96 в минуту, ритмичный, симметричный, удовлетворительных качеств. Артериальное давление — 130 и 65 мм рт.ст. Границы сердца расширены влево на 2 см. Тоны сердца приглушены: ослабление 1-го тона, акцент 2-го тона над легочной артерией. Во всех точках аускультации выслушивается грубый систолический шум с *punctum maximum* на аорте, проводящийся на крупные сосуды. Грудная клетка правильной формы. Перкуторный звук — ясный, легочный. Дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах легких, там же выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхательных движений — 22 в минуту. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см, край ровный, плотно-эластической консистенции, безболезненный. Почки не пальпируются. Поколачивание по поясничной области — безболезненно. Диурез снижен.

Данные лабораторных исследований

Клинический анализ крови: эритроциты — $2,7 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин — 71,9 г/л, гематокрит — 24,2%, лейкоциты — $7,3 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы — 75%, лимфоциты — 18%, моноциты — 4,5%, эозинофилы — 2,0%, базофилы — 0,5% тромбоциты — $249 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 75 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза — 5,7 mmol/L, АЛТ — 16 U/L, АСТ — 22 U/L, креатинфосфокиназа — 78 U/L, общий белок — 70 g/L, креатинин — 97 $\mu\text{mol/L}$ (скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD — 51 мл/мин), билирубин — 5,4 $\mu\text{mol/L}$, холестерин — 3,69, триглицериды — 1,12 mmol/L, мочевая кислота — 597 $\mu\text{mol/L}$, железо сыворотки — 4,6 $\mu\text{mol/L}$, калий — 4,5 mmol/L, натрий — 138 mmol/L.

Коагулограмма: ПТИ — 93,9%, МНО — 1,03, АПТВ — 26,6 с.

HBs-Ag, anti-HCV, HIV-1/2, VИH-1/2 — отрицательные.

Цитологическое исследование мазка из цервикального канала. Заключение: кровь, пласты эпителия канала без атипии, очаговые скопления лейкоцитов.

Данные инструментальных исследований

Электрокардиография. P=120 мс, PQ=220 мс, QRS=90 мс, QT=380 мс. Синусовый ритм 88 ударов в минуту. Горизонтальное положение электрической оси сердца. AV-блокада 1-й степени. Гипертрофия левого желудочка с систолической перегрузкой. Нарушение процессов реполяризации ниже-боковой области и верхушки левого желудочка.

Эхокардиография. ПЖ — 30 мм, МЖП — 17 мм, ЗС — 15 мм, КДР ЛЖ — 46 мм, КСР ЛЖ — 28 мм, Аорта — 28 мм, Аортальное кольцо — 28 мм, ЛП — 42 мм, ПП — 46 мм, ЛА — 20 мм, ФВ (S) — 50%, КДО — 91 мл, КСО — 34 мл. Аортальный клапан: кальциноз створок с резким ограничением их подвижности, S — 0,5 см², V — 4,6 м/с, максимальный градиент — 85 мм рт.ст., средний градиент — 49 мм рт.ст., регургитация — 0–1-й степени. Митральный клапан фиброзирован, максимальный градиент — 4,1 мм рт.ст., регургитация — 2-й степени. Трикуспидальный клапан: максимальный градиент — 3,9 мм рт.ст., регургитация 1–2-й степени. Давление в легочной артерии — 60 мм рт.ст. Зон нарушения сократимости нет. Перикард без особенностей.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Корни не расширены. Легочный рисунок не усилен. Диафрагма расположена правильно. Сердце увеличено в размерах за счет левого желудочка. Аорта развернута. Распространенные дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника.

УЗИ брюшной полости и почек выявило диффузные изменения паренхимы печени (жировая инфильтрация) и ткани поджелудочной железы.

Консультация гинеколога

Диагноз: Метроррагии в менопаузе. Миома матки. *Suspicio cancer corpus uteri*. Рекомендована гемостатическая терапия.

Таким образом, у пациентки имелась сочетанная патология: заболевание сердца — критический аортальный стеноз, осложненный легочной гипертензией и бивентрикулярной сердечной недостаточностью, стенокардическим синдромом, последний не исключал наличие ИБС, а также гинекологическая патология — миома матки, гиперплазия эндометрия в постменопаузе, подозрение на рак матки, рецидивирующие маточные кровотечения с постгеморрагической анемией средней степени тяжести.

Проведение открытой операции на сердце (протезирование аортального клапана) на фоне рецидивирующего маточного кровотечения, анемии среднетяжелой степени у пациентки с декомпенсированной сердечной недостаточностью было невозможным. В то же время выполнение гинекологической операции (гистерэктомии), в связи с вышеуказанными причинами, также предполагало крайне высокий риск. Риск оперативного вмешательства по шкале EuroSCORE II составил 68,2%.

Больная консультирована со специалистами отделения рентгено-эндоваскулярной диагностики и лечения. Было принято решение о проведении аортальной катетерной баллонной вальвулопластики (АКБВ) с предварительной коронаровентрикулографией, также рассматривалась возможность эмболизации маточных артерий.

При достижении субкомпенсации сердечной недостаточности на фоне терапии β -адреноблокаторами и комбинированными диуретиками пациентке была выполнена коронаровентрикулография.

Коронаровентрикулография. Левая коронарная артерия (ствол) диаметром 4,0 мм, а также передняя межжелудочковая артерия и диагональные ветви — без стенозов. Огибающая артерия — стеноз 70% в средней трети. Субокклюзия устья крупной (диаметр 3,5 мм) правой коронарной артерии. Максимальный градиент на аортальном клапане — 90 мм рт. ст., средний — 55 мм рт. ст.

Таким образом, коронарография выявила гемодинамически значимое поражение коронарного русла и подтвердила наличие второго заболевания сердца — ишемической болезни, которая препятствовала выполнению АКБВ из-за риска развития острой коронарной недостаточности, поскольку для позиционирования баллонного катетера в створе аортального клапана необходима высокочастотная электрокардиостимуляция (200 в 1 минуту), значительно увеличивающая потребность миокарда в кислороде. Для проведения запланированной опе-

рации (АКБВ) требовалось выполнить реваскуляризацию миокарда посредством коронаропластики и стентирования правой коронарной артерии. Однако эта процедура требовала назначения двойной антиагрегантной терапии, включающей клопидогрель и ацетилсалициловую кислоту, что неизбежно могло привести к массивному маточному кровотечению.

Учитывая вышесказанное, одномоментно была выполнена операция, включающая три этапа. Первый этап — эмболизация маточных артерий с целью предотвращения маточного кровотечения. Была выполнена селективная катетеризация маточных артерий и эмболизация их эмболосферами 500–700 мкм. Второй этап — коронаропластика и стентирование правой коронарной артерии с предварительной нагрузочной дозой клопидогреля. В устье правой коронарной артерии (место субокклюзии) после его дилатации был имплантирован стент с лекарственным покрытием. Третий этап — аортальная катетерная баллонная вальвулопластика. Операция прошла без осложнений. Маточное кровотечение не рецидивировало. Достигнуто восстановление кровотока по правой коронарной артерии. Градиент давления на аортальном клапане, при прямом его измерении, снизился и составил: максимальный — 30 (исходно 90) мм рт. ст., средний — 17 (исходно 55) мм рт. ст., при этом аортальная регургитация не превысила 1-ю степень. При эхокардиографии данных за гемоперикард не получено.

В послеоперационном периоде на фоне проводимой комплексной терапии: бисопролол (2,5 мг в сутки), ацетилсалициловая кислота (100 мг в сутки), клопидогрель (75 мг в сутки), спиронолактон (25 мг в сутки), торасемид (10 мг в сутки), внутривенные инфузии железа (III) гидроксида, цефтриаксон (2 гр в сутки) — была достигнута компенсация сердечной недостаточности — значимое снижение одышки и утомляемости, исчезновение отеков, уменьшение размеров печени. Стенокардитические боли не возобновлялись. Маточные кровотечения не рецидивировали. В клиническом анализе крови уменьшилась степень анемии со среднетяжелой до легкой: эритроциты — 2,7 → 3,29, гемоглобин — 71,9 → 90,7 г/л. Контрольная эхокардиография показала уменьшение степени выраженности аортального стеноза: снижение максимально и среднего градиентов на аортальном клапане, соответственно, 85 → 45 мм рт. ст. и 49 → 24 мм рт. ст. Тест 6-минутной ходьбы к моменту выписки составил 300 метров.

Катамнез. Спустя полтора месяца пациентка была осмотрена повторно. Беспокоит легкая одышка и утомляемость при повседневной физической активности. Стенокардитические боли, маточ-

ные кровотечения не возобновлялись. Увеличился уровень эритроцитов ($3.8 \cdot 10^{12}/л$) и гемоглобина (108 г/л). По данным электрокардиографии признаков АВ-блокады нет, уменьшилась нагрузка на левый желудочек. По данным эхокардиографии сохраняется результат, достигнутый аортальной катетерной баллонной вальвулопластикой. От предложенной гинекологической операции (гистерэктомии) больная в настоящее время отказалась, поскольку при повторном гистологическом исследовании материала, полученном при диагностическом выскабливании матки, атипичных клеток не обнаружено.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении продемонстрированы возможности современной эндоваскулярной помощи (эмболизация маточных артерий, коронарная ангиопластика и стентирование, аортальная баллонная катетерная вальвулопластика) больным с тяжелой сочетанной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бураковский В.А. и др. Сердечно-сосудистая хирургия. М.: Медицина; 1989.
2. Кэм А.Д., Люшер Т.Ф. и др. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. Перевод с английского под редакцией Шляхто Е.В. ГЭОТАР-Медиа; 2015.
3. Подзолков В.П. и др. Особенности течения врожденных пороков сердца у взрослых больных. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2009; № 2.
4. Kaneko T., Loberman D. et al. Reoperative aortic valve replacement in the octogenarians-minimally invasive technique in the era of transcatheter valve replacement. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014; 147: 155–62.
5. Langanay T., Verhoye J.P. et al. Current hospital mortality of aortic valve replacement in octogenarians. J. Heart Valve Dis. 2006; 15: 630–637.
6. Phan K., Zhou J. J. et al. Minimally invasive reoperative aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. Annals of Cardiothoracic Surgery. 2015; 4 (1): 15–25.
7. Potter D.D., Sundt T.M. et al. Operative risk of reoperative aortic valve replacement. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005; 129: 94–103.
8. Sedaghat A., Rashid F. et al. Outcome in TAVI patients with symptomatic aortic stenosis not fulfilling PARTNER study inclusion criteria. Catheter Cardiovasc Interv. 2015; 29: 7–14.
9. Guidelines on the management of valvular heart disease. European Heart Journal. 2012; 33 (19): 2451–2496.
10. Guideline for the management of patients with valvular heart disease. Journal of the American College of Cardiology. 2014; 63 (22): 57–185.

◆ Информация об авторах

Шлойдо Евгений Антонович — канд. мед. наук, заведующий отделением, отделение рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения. СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2». 194354, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Shloydo Evgeny Antonovich — MD, PhD, Chief, Dept. of Endovascular Diagnosis and Treatment. St. Petersburg State City Hospital N 2. 5, Uchebnyi pereulok, St. Petersburg, 194354, Russia. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Пятериченко Игорь Александрович — канд. мед. наук, доцент, заместитель главного врача по хирургии. СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2». 194354, Санкт-Петербург, Учебный переулоч, д. 5. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Зверева Виктория Валентиновна — врач-кардиолог, отделение кардиологии № 1. СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2». 194354, Санкт-Петербург, Учебный переулоч, д. 5. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Ковалев Юрий Романович — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Сизов Алексей Викторович — канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Pyaterichenko Igor Alexandrovich — MD, PhD, Associate Professor, Deputy Chief of Surgery St. Petersburg State City Hospital N 2. 5, Uchebnyi pereulok, St. Petersburg, 194354, Russia. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Zvereva Victoria Valentinovna — Cardiologist, Department of Cardiology N 1. St. Petersburg State City Hospital N 2. 5, Uchebnyi pereulok, St. Petersburg, 194354, Russia. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Kovalev Yuriy Romanovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Faculty Therapy named after professor. V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Sizov Alexey Viktorovich — MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy named after professor. V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.