

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13243-48>

Научная статья

СОСТОЯНИЕ КРОВОТОКА МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ГОЛОВЫ У ДЕТЕЙ С НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ И ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© В.Г. Арсентьев¹, С.Б. Калядин¹, Ж.Н. Терентьева¹, М.А. Пахомова²¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Арсентьев В.Г., Калядин С.Б., Терентьева Ж.Н., Пахомова М.А. Состояние кровотока магистральных артерий головы у детей с нейроциркуляторной дисфункцией и дисплазией соединительной ткани // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 2. – С. 43–48. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13243-48>

Актуальность. Статья посвящена исследованию взаимосвязи дисплазии соединительной ткани и нейроциркуляторной дисфункции. Их объединяет системность и полиорганность жалоб и нарушений. Частота встречаемости нейроциркуляторной дисфункции при дисплазии соединительной ткани зависит от степени выраженности фенотипических признаков и составляет 23,5–31,1 %.

Цель – сопоставление результатов дуплексного сканирования магистральных сосудов головного мозга с данными нейросонографии, рентгенографии шейного отдела позвоночника у детей с признаками нейроциркуляторной дисфункции и дисплазии соединительной ткани.

Материалы и методы. Методом дуплексного сканирования проведено исследование магистральных сосудов шеи, обеспечивающих кровоснабжение головного мозга (общих и внутренних сонных, позвоночных артерий) у 240 детей, госпитализированных по поводу функциональных заболеваний.

Результаты. Установлено наличие диагностически значимых изменений шейного отдела позвоночника у 111 детей (46,3 %): гипоплазия позвонков С1 или СII с краниальными подвывихами, нестабильность шейного отдела, юношеский остеохондроз. У детей с диагнозом нейроциркуляторной дисфункции без признаков дисплазии соединительной ткани преобладали нарушения в виде асимметрии кровотока по ходу всей позвоночной артерии. У пациентов с выраженными признаками дисплазии соединительной ткани чаще встречались особенности строения шейного отдела позвоночника (гипоплазия позвонков С1 или СII с краниальными подвывихами, нестабильность, юношеский остеохондроз) и нарушения кровотока магистральных артерий.

Выводы. По данным дуплексного сканирования магистральных артерий шеи достоверно чаще встречаются нарушения в виде гемодинамически значимой асимметрии кровотока по позвоночным артериям на разных уровнях. У пациентов с выраженными признаками дисплазии соединительной ткани значимо чаще выявляются особенности строения шейного отдела позвоночника и нарушения кровотока магистральных артерий шеи. Наличие дисплазии соединительной ткани может быть одной из причин вышеуказанных нарушений.

Ключевые слова: нейроциркуляторная дисфункция; дисплазия соединительной ткани; шейный отдел позвоночника; доплерография сосудов.

Поступила: 10.02.2022

Одобрена: 23.03.2022

Принята к печати: 29.04.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13243-48>
Research Article

THE STATE OF BLOOD FLOW OF THE MAIN ARTERIES OF THE HEAD IN CHILDREN WITH NEUROCIRCULATORY DYSFUNCTION AND CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

© Vadim G. Arsentev¹, Sergey B. Kalyadin¹, Janna N. Terenteva¹, Mariya A. Pakhomova²

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Arsentev VG, Kalyadin SB, Terenteva JaN, Pakhomova MA. The state of blood flow of the main arteries of the head in children with neurocirculatory dysfunction and connective tissue dysplasia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):43-48. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13243-48>

BACKGROUND: The article studies the relationship between connective tissue dysplasia and neurocirculatory dysfunction. They are united by a systematic and multi-organ nature of complaints and violations. The frequency of occurrence of neurocirculatory dysfunction in connective tissue dysplasia depends on the severity of phenotypic signs and is 23.5–31.1%.

AIM: The aim of this study is to evaluate the significance of the method of duplex scanning of the main cerebral vessels, as well as to evaluate the relationship of the obtained parameters with the data of neurosonography, radiography of the cervical spine in children with signs of neurocirculatory dysfunction and connective tissue dysplasia.

MATERIALS AND METHODS: The duplex scanning method was used to study the main vessels of the neck that provide blood supply to the brain: common and internal carotid, vertebral arteries in 240 children hospitalized for somatic various diseases.

RESULTS: The presence of diagnostically significant changes in the cervical spine was found in 111 of them (46.3%): hypoplasia of the C1 or C2 vertebrae with cranial subluxations, instability of the cervical spine, and juvenile osteochondrosis. In children diagnosed with neurocirculatory dysfunction without signs of connective tissue dysplasia, disturbances in the form of asymmetry of blood flow along the entire vertebral artery prevail in comparison with the comparison group. In patients with more pronounced signs of connective tissue dysplasia, structural features of the cervical spine (hypoplasia of the C1 or C2 vertebrae with cranial subluxations, instability, juvenile osteochondrosis) and impaired blood flow of the main arteries are significantly more common.

CONCLUSIONS: According to the data of duplex scanning of the main arteries of the neck, disorders in the form of hemodynamically significant asymmetry of blood flow in the vertebral arteries at different levels are significantly more common. In patients with pronounced signs of connective tissue dysplasia, structural features of the cervical spine and impaired blood flow of the main arteries of the neck are significantly more common. The presence of connective tissue dysplasia may be one of the causes of the above disorders.

Keywords: neurocirculatory dysfunction; connective tissue dysplasia; cervical spine; vascular dopplerography.

Received: 10.02.2022

Revised: 23.03.2022

Accepted: 29.04.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейроциркуляторная дисфункция (НЦД) — функциональное нарушение органов и систем организма, возникающее в результате расстройства адекватного взаимодействия процессов нервной регуляции [8].

Выделяют три уровня регуляции и взаимодействия по принципу обратной связи:

- надсегментарный уровень (лимбико-ретикулярный комплекс и кора головного мозга);
- сегментарный уровень (ядра, волокна, рецепторы соматической и вегетативной нервных систем), взаимодействие симпатического и парасимпатического отделов вегетативного отдела нервной системы;
- подсегментарный уровень (органы и системы органов, тканевой обмен веществ, субклеточные образования, молекулярные взаимодействия и др.).

Такая сложность организации регуляции определяет многообразие этиологических факторов и соответственно приводит к полиорганности нарушений и жалоб.

Одной из причин НЦД могут быть резидуально-органические поражения центральной нервной системы:

- последствия перинатальных повреждений головного и спинного мозга;
- последствия травм, инфекций или токсикозов в постнатальном периоде;
- изменения шейного и других отделов позвоночника (нередко на фоне дисплазии соединительной ткани) [8].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — гетерогенная группа заболеваний соединительной ткани полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе внешних и висцеральных признаков [3]. НЦД и ДСТ объединяет системность и полиорганность жалоб и нарушений. Частота встречаемости НЦД в качестве основного диагноза при ДСТ зависит от степени выраженности признаков и составляет 23,5–31,1 % [3].

При подозрении на резидуально-органическое поражение центральной нервной системы проводят следующие исследования: нейросонографию, доплерографию сосудов головного мозга, рентгенографию черепа, магнитно-резонансную или компьютерную томографию головного мозга, осмотр офтальмолога.

При вертебральных нарушениях наиболее тщательно исследуют шейный отдел позвоночника (ШОП) с использованием: доплерографии сосудов шеи, рентгенографии ШОП с функциональными пробами на сгибание и разгибание голо-

вы [1, 2, 4–6]. При пароксизмальном течении НЦД проводят нейрофизиологические исследования, например электроэнцефалографию.

Метод дуплексного сканирования магистральных сосудов головного мозга сочетает в себе визуализацию сосуда и изучение показателей кровотока (систолической скорости, средней скорости, резистивный и пульсативный индексы) [2–7].

Цель данного исследования — сопоставление результатов дуплексного сканирования магистральных сосудов головного мозга с данными нейросонографии, рентгенографии шейного отдела позвоночника у детей с признаками нейроциркуляторной дисфункции и дисплазии соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом дуплексного сканирования проведено исследование магистральных артерий шеи, обеспечивающих кровоснабжение головного мозга — общих сонных (ОСА), внутренних сонных (ВСА), позвоночных (ПА) — у 240 детей, госпитализированных по поводу функциональных заболеваний. Установлено наличие диагностически значимых изменений у 111 детей (46,3 %): по ПА — $39,6 \pm 3,2$ % (здесь и далее $M \pm m$), ВСА — $5,0 \pm 1,4$ %, ПА и ВСА одновременно — $1,3 \pm 0,7$ %, ОСА — $0,4$ %. Достоверно преобладают значимые изменения в кровотоке ПА ($p < 0,05$). Они выявлены у 95 детей в виде гемодинамически значимой асимметрии кровотока — $92,6$ %, гипоплазии ПА в сочетании с асимметрией кровотока — $7,4$ %. Статистически значимых различий по полу не выявлено.

Далее проведен сравнительный анализ изменений у 79 детей с диагнозом НЦД без ДСТ и у 31 ребенка без признаков НЦД (группа сравнения). Нарушения кровотока по ПА выявлены у 47 детей ($59,5 \pm 5,5$ %) с НЦД, у 11 детей ($35,5 \pm 8,6$ %) в группе сравнения, что показывает значимое преобладание выявляемых нарушений у детей с НЦД в 1,8 раза ($\chi^2 = 9,68$, $p < 0,005$). Нарушения кровотока по ПА встречаются в виде: гемодинамически значимой асимметрии кровотока по ходу всего сосуда, в устье, субкраниально, снижение скорости кровотока по ходу ПА, гипоплазии артерии с асимметрией кровотока. У детей с НЦД существенно преобладает гемодинамически значимая асимметрия кровотока по ходу всей ПА — $51,1 \pm 7,3$ %. У детей в группе сравнения преобладает гемодинамически значимая асимметрия кровотока по ПА субкраниально — $54,5 \pm 8,9$ %.

Проведено сопоставление результатов дуплексного сканирования и данных других методов исследования состояния центральной нервной системы и вегетативного отдела нервной системы.

Нейросонографию (НСГ) широко используют для диагностики патологических изменений головного мозга у детей. Проанализированы результаты обследования 51 ребенка с НЦД в возрасте от 5 до 16 лет. Резидуально-органические изменения головного мозга выявлены у 20 детей (39,3 %) в виде дилатации боковых желудочков. Значимо чаще в данной группе отягощен акушерский анамнез и имела патология периода родов и новорожденности ($63,2 \pm 11,4$ %) по сравнению с группой с нормальной НСГ ($22,6 \pm 7,5$ %).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения кровотока магистральных артерий шеи выявляли в группе с резидуально-органическими изменениями у 14 детей ($70,0 \pm 10,5$ %). Достоверных различий с группой детей, у которых НСГ без особенностей, не установлено ($67,7 \pm 8,4$ %). Основные нарушения кровотока магистральных артерий шеи в обеих группах выявлены в виде гемодинамически значимой асимметрии кровотока по ПА $64,3 \pm 13,3$ и $76,2 \pm 9,5$ %, по ВСА $21,4 \pm 11,4$ и $9,5 \pm 6,5$ % соответственно. Остальные нарушения кровотока встречались в виде асимметрии одновременно по нескольким сосудам. Таким образом, различий в состоянии кровотока у детей с диагнозом НЦД в зависимости от резидуально-органических изменений головного мозга не выявлено.

В настоящее время уделяется большое внимание состоянию ШОП у детей с НЦД [7]. Анатомические изменения позвоночника принято обозначать термином «краниовертебральная патология» [4]. Проанализированы результаты обследования 47 детей в возрасте от 5 до 17 лет с диагнозом НЦД — 1-я группа, и 16 детей без признаков НЦД — 2-я группа.

Изменения позвоночника по данным рентгенологического исследования выявлены у $70,2 \pm 6,7$ % пациентов 1-й группы и $68,8 \pm 1,9$ % пациентов 2-й группы. Они представлены в $48,5$ % случаев гипоплазиями позвонков С1 и С2 с краниальными подвывихами, в $27,3$ % — признаками нестабильности ШОП, в $18,2$ % — признаками юношеского остеохондроза у детей с НЦД. Достоверных различий со 2-й группой не выявлено.

Нарушения кровотока магистральных артерий шеи выявляли в 1-й группе у $72,2 \pm 7,5$ % обследованных, во 2-й группе — у $56,3 \pm 12,8$ %. У детей с НЦД нарушения кровотока магистральных артерий шеи представлены гемодинамически значимой асимметрией кровотока по ПА в $72,2$ % случаев, гемодинамически значимой асимметрией кровотока по ВСА в $13,9$ % случаев. Остальные нарушения

кровотока встречались в виде асимметрии одновременно по нескольким сосудам. Достоверных различий со 2-й группой не выявлено.

В обеих группах преобладали пациенты, у которых имелись патологические изменения позвоночника в сочетании с нарушениями кровотока магистральных артерий шеи, $48,9 \pm 7,3$ и $56,3 \pm 12,8$ % соответственно. Разница состояла в наличии в 1-й группе пациентов, у которых имелись гемодинамически значимые нарушения кровотока магистральных артерий головного мозга (у $21,3 \pm 6,0$ % обследованных) без изменений ШОП, при отсутствии таковых во 2-й группе. Данный факт можно объяснить нарушениями вегетативной регуляции при НЦД.

В настоящее время уделяется большое внимание особенностям течения заболеваний в зависимости от наличия у пациентов признаков ДСТ и взаимосвязи последних с НЦД. У 31 ребенка, находившегося на обследовании в клинике с диагнозами «НЦД» и «бронхиальная астма», проведены исследования на наличие признаков ДСТ, рентгенография ШОП, НСГ, дуплексное сканирование магистральных артерий шеи. Признаки ДСТ оценивались в баллах [3]. По количеству баллов выделены три группы: I — до 20 баллов (с нормальными показателями) — 6 (19,4 %) пациентов, II — от 20 до 30 баллов (повышенная диспластическая стигматизация) — 9 (29,0 %), III — более 30 баллов (с диагностически значимыми показателями) — 16 (51,6 %) детей. Изменения ШОП выявлены в виде гипоплазии позвонков С1 или С2 с краниальными подвывихами, нестабильности ШОП, юношеского остеохондроза. В I группе преобладания изменений в ШОП не выявлено. Во II и III группах достоверно чаще происходят изменения в ШОП — $28,0 \pm 9,2$ и $36,0 \pm 9,8$ % соответственно. Резидуально-органические изменения головного мозга по данным НСГ выявлялись в виде дилатации боковых желудочков. В I группе различий в частоте встречаемости нормальных и патологических показателей не выявлено. Во II и III группах достоверно реже выявлялись резидуально-органические изменения головного мозга — $6,9 \pm 4,8$ и $13,9 \pm 6,5$ % соответственно.

ВЫВОДЫ

1. По данным дуплексного сканирования магистральных артерий шеи достоверно у детей с функциональной патологией чаще встречаются нарушения в виде гемодинамически значимой асимметрии кровотока по позвоночным артериям на разных уровнях.

2. У детей с диагнозом нейроциркуляторная дисфункция преобладает гемодинамически значимая асимметрия кровотока по ходу всей позвоночной артерии в сравнении с детьми без признаков нейроциркуляторной дисфункции.

3. Резидуально-органические изменения головного мозга у детей с нейроциркуляторной дисфункцией могут быть связаны с неблагоприятным течением родов и патологией периода новорожденности.

4. Методом дуплексного сканирования магистральных сосудов головы не выявлено различий в состоянии кровотока у детей с диагнозом «нейроциркуляторная дисфункция» в зависимости от резидуально-органических изменений головного мозга.

5. Гемодинамически значимая асимметрия кровотока магистральных артерий шеи у детей с нейроциркуляторной дисфункцией может быть связана как с патологическими изменениями шейного отдела позвоночника, так и с нарушениями вегетативной регуляции сосудов.

6. У пациентов с более выраженными признаками дисплазии соединительной ткани чаще встречаются особенности строения шейного отдела позвоночника и нарушения кровотока магистральных артерий шеи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с диагнозом нейроциркуляторной дисфункции без признаков дисплазии соединительной ткани преобладали нарушения в виде асимметрии кровотока по ходу всей позвоночной артерии. У пациентов с выраженными признаками дисплазии соединительной ткани чаще встречались особенности строения шейного отдела позвоночника (гипоплазия позвонков С1 или С2 с краниальными подвывихами, нестабильность, юношеский остеохондроз) и нарушения кровотока магистральных артерий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisi-

tion, 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.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арсентьев В.Г., Асеев М.В., Баранов В.С., и др. Дисплазия соединительной ткани – конституциональная основа полиорганных нарушений у детей. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. Москва; Тверь; Санкт-Петербург: ПРЕ 100, 2010. С. 335–341.
2. Арсентьев В.Г., Волошина Е.А., Калядин С.Б., и др. Диагностическая ценность ультрасонографического исследования при функциональной головной и абдоминальной боли у подростков с позиций доказательной медицины // Детская больница. 2014. № 2. С. 22–28.
3. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные нарушения соединительной ткани как конституциональная основа полиорганной патологии у детей. 2-е изд. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2019. 239 с.
4. Баринев Г.А., Андрианов В.Л., Райе Р.Э., Садофьева В.И. Заболевания и повреждения позвоночника у детей и подростков. Ленинград: Медицина, 1982.
5. Бек Э., ван Рейн Р. Ультразвуковая диагностика у детей / под ред. М.И. Пыкова, А.Ю. Фатеевой; пер. с англ. В.Ю. Халатова. Москва: МЕДпресс-информ, 2020. С. 48–191.
6. Детская ультразвуковая диагностика / под ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина. Москва: Видар, 2001. 612 с.
7. Калядин С.Б., Арзуманова Т.И. Состояние кровотока магистральных артерий шеи в зависимости от патологических изменений шейного отдела позвоночника у детей с нейроциркуляторной дисфункцией // Материалы конференции «Педиатрия: из XIX в XXI век». Санкт-Петербург: ВМедА, 2005. 85 с.
8. Середина Ю.В., Шабалов Н.П. Нейроциркуляторная дисфункция. Детские болезни. 9-е изд. В 2 т. Т. 2 / под ред. Н.П. Шабалова Санкт-Петербург: Питер, 2021. С. 684–710.

REFERENCES

1. Arsentiev VG, Aseev MV, Baranov VS, et al. Displaziya soedinitelnoi tkani – konstitutsional'naya osnova poliorgannykh narushenii u detei. Gnusaev SF, Ka-

- durina TI, Semyachkina AN, editors. *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noi tkani. Dostizheniya i perspektivy*. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100, 2010. P. 335–341. (In Russ.)
2. Arsentiev VG, Voloshina EA, Kalyadin SB, et al. Diagnostic value of ultrasonographic examination for functional head ache and abdominal ache in the adolescents from the perspective of evidence-based medicine. *Detskaya bolnitsa*. 2014;(2):22–28. (In Russ.)
 3. Arsentiev VG, Baranov VS, Shabalov NP. *Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noi tkani kak konstitutsional'naya osnova poliorgannoi patologii u detei. 2-e izd.* Saint Petersburg: SpetsLit, 2019. 239 p. (In Russ.)
 4. Barinov GA, Andrianov VL, Raie REh, Sadofeva VI. *Zabolevaniya i povrezhdeniya pozvonochnika u detei i podrostkov*. Leningrad: Meditsina, 1982. (In Russ.)
 5. Bek Eh, van Rein R. *Ultrazvukovaya diagnostika u detei*. Pykov MI, Fateeva AYu, editors. Khalatov VYu, translate. Moscow: MEDpress-inform, 2020. P. 48–191. (In Russ.)
 6. Pykov MI, Vatolin KV, editors. *Detskaya ultrazvukovaya diagnostika*. Moscow: Vidar, 2001. 612 p. (In Russ.)
 7. Kalyadin SB, Arzumanova TI. Sostoyanie krovotoka magistralnykh arterii shei v zavisimosti ot patologicheskikh izmenenii sheinogo otdela pozvonochnika u detei s neirotsirkulyatornoi disfunktsiei. Proceeding of the conference “*Pediatrica: iz XIX v XXI vek*”. Saint Petersburg: VMeDA, 2005. 85 p. (In Russ.)
 8. Sereda YuV, Shabalov NP. Neirotsirkulyatornaya disfunktsiya. Shabalov NP, editor. *Detskie bolezni. 9-e izd. V 2 t. Vol. 2*. Saint Petersburg: Piter, 2021. P. 684–710. (In Russ.)

◆ Информация об авторах

*Вадим Геннадиевич Арсентьев – д-р мед. наук, заведующий кафедрой детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: rainman63@mail.ru

Сергей Борисович Калядин – канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: s.kaliadin@yandex.ru

Жанна Николаевна Терентьева – канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: zhanna-ter@mail.ru

Мария Александровна Пахомова – старший научный сотрудник научно-исследовательского центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: scrcenter@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

*Vadim G. Arsentev – MD, PhD, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Children's Diseases. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rainman63@mail.ru

Sergey B. Kalyadin – MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Children's Diseases. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: s.kaliadin@yandex.ru

Janna N. Terenteva – MD, PhD, Senior lecturer of the Department of Children's Diseases. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zhanna-ter@mail.ru.

Mariya A. Pakhomova – Senior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: scrcenter@mail.ru