

# Неонатальный скрининг жизнеугрожающих состояний – персистирующей легочной гипертензии новорожденных и критических врожденных пороков сердца – методом пульсоксиметрии

Д.И. Садыкова<sup>1</sup>, Д.Р. Сабирова<sup>1</sup>, А.А. Бабинцева<sup>2</sup>, Е.Г. Игнашина<sup>3</sup>, Н.В. Кустова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Казань;

<sup>2</sup>Родильный дом №1 при городской клинической больнице №7 Минздрава Республики Татарстан, Казань;

<sup>3</sup>Отдел организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## Neonatal screening for life-threatening conditions persistent – pulmonary hypertension in newborns and critical congenital heart disease – by the method of pulse oximetry

D.I. Sadykova<sup>1</sup>, D.R. Sabyrova<sup>1</sup>, A.A. Babintseva<sup>2</sup>, E.G. Ignashina<sup>3</sup>, N.V. Kustova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy;

<sup>2</sup>Maternity hospital №1 of the City clinical hospital №7 of Ministry of Health of the Republic of Tatarstan;

<sup>3</sup>Department of organization of medical aid to children and obstetric service of the Ministry of health of the Republic of Tatarstan

**Цель исследования:** оценить диагностическую значимость пульсоксиметрии, проводимой новорожденным на 3-м часу жизни для выявления критических состояний и обосновать целесообразность дальнейшего внедрения этой технологии в работу родовспомогательных учреждений.

**Результаты.** В 5 родовспомогательных учреждениях Республики Татарстан в период с апреля 2016 г. по февраль 2017 г. пульсоксиметрическим скринингом было охвачено 8358 (88,4%) новорожденных. Положительные результаты были получены у 95 (1,14%) пациентов. Благодаря скринингу у 13 новорожденных в первые часы жизни были выявлены врожденные пороки сердца, не диагностированные внутриутробно, из них у 5 они оказались критическими. Все новорожденные с критическими врожденными пороками сердца были успешно оперированы. Кроме того, у 20 пациентов была выявлена персистирующая легочная гипертензия, у 30 – внутриутробная пневмония.

**Выводы.** Измерение сатурации на 3-м часу жизни новорожденного позволяет избежать жизнеугрожающих осложнений у детей с критическими врожденными пороками сердца и персистирующей легочной гипертензией и в стабильном состоянии перевести их на дальнейший этап лечения.

**Ключевые слова:** новорожденные, пульсоксиметрия, ранний скрининг, врожденные пороки сердца, легочная гипертензия, внутриутробная пневмония.

**Для цитирования:** Садыкова Д.И., Сабирова Д.Р., Бабинцева А.А., Игнашина Е.Г., Кустова Н.В. Неонатальный скрининг жизнеугрожающих состояний – персистирующей легочной гипертензии новорожденных и критических врожденных пороков сердца – методом пульсоксиметрии. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 101–105. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–101–105

**Research objective:** to assess the diagnostic significance of the pulse oximetry performed by the newborn for the 3rd hour of life to identify critical conditions and to justify the expediency of further introduction of this technology in the work of obstetric institutions. **Results.** In 5 maternity hospitals of the Republic of Tatarstan, from April 2016 to February 2017, 8358 88.4% of newborns were pulsometrically screened. Positive results were obtained in 95 (1.14%) patients. Because of screening, 13 newborns were diagnosed with congenital heart defects, not diagnosed in utero, in the first hours of life, five of them were critical. All newborns with critical congenital heart defects were successfully operated. Besides, 20 patients had persistent pulmonary hypertension, 30 had intrauterine pneumonia.

**Conclusions.** The measurement of saturation at the 3rd hour of life of a newborn allows avoiding life-threatening complications in children with critical congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension and in a stable state to transfer them to a further treatment stage.

**Key words:** newborns, pulse oximetry, early screening, congenital heart diseases, pulmonary hypertension, intrauterine pneumonia.

**For citation:** Sadykova D.I., Sabyrova D.R., Babintseva A.A., Ignashina E.G., Kustova N.V. Neonatal screening for life-threatening conditions persistent – pulmonary hypertension in newborns and critical congenital heart disease by the method of pulse oximetry. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 101–105 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–101–105

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

Сабирова Дина Рашидовна – к.м.н., асс. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии  
Бабинцева Анна Анатольевна – к.м.н., асс. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

Игнашина Елена Германовна – начальник отдела организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Республики Татарстан

420111 Казань, ул. Островского, д. 11/6

Кустова Наталья Валентиновна – аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

420012 Казань, ул. Муштары, д. 11

**К**ритические врожденные пороки сердца являются ведущей причиной детской смертности в числе врожденных пороков развития. Раннее выявление критических пороков сердца (в течение первых 3 дней жизни) имеет решающее значение для снижения заболеваемости, улучшения исхода оперативных вмешательств, а также повышает качество жизни детей. Несмотря на улучшение в последние десятилетия пренатальной ультразвуковой диагностики и возможностей клинического обследования новорожденных, даже в странах с развитым здравоохранением до 28% детей выписываются из родильного дома с недиагностированными критическими врожденными пороками сердца [1, 2]. Успешное пренатальное выявление этих пороков с помощью ультразвуковой диагностики обеспечивается примерно только в 50% случаев. Даже в клиниках, где применяют аппарат ультразвуковой пренатальной диагностики экспертного класса и получают изображение сердца плода высокого качества, случаи недиагностированных критических пороков сердца достигают 10% [3]. В США в 2015 г. был представлен отчет в области педиатрии, в котором спрогнозирована поздняя диагностика критических врожденных пороков сердца у 1755 новорожденных, половине из них помог бы скрининг пульсоксиметрии [4].

Критическое состояние у новорожденных также может быть вызвано персистирующей легочной гипертензией. Этот синдром характеризуется устойчивым повышением сопротивления легочных сосудов, что приводит к внелегочному шунтированию крови справа налево через открытый артериальный проток и/или открытое овальное окно и сопровождается значительной гипоксемией [5–7]. То есть при персистирующей легочной гипертензии у новорожденного сохраняются признаки кровообращения плода, но отсутствует плацента, которая внутриутробно выполняет функцию газообмена. Частота заболеваемости широко варьирует в разных центрах и составляет от 0,43 до 6,82 на 1000 живорожденных.

Большинство новорожденных с персистирующей легочной гипертензией имеют отягощенный перинатальный анамнез — перинатальную асфиксию, синдром аспирации мекония (у 50% детей околоплодные воды окрашены меконием), респираторный дистресс-синдром, пневмонию, сепсис и другие заболевания. Очень редко персистирующая легочная гипертензия новорожденных может быть идиопатической. В течение первых нескольких часов жизни происходит прогрессивное ухудшение оксигенации.

Уровень летальности от персистирующей легочной гипертензии все еще высок и достигает 48%. До 46% выживших детей имеют неврологические осложнения.

Критические врожденные пороки сердца у новорожденных сопровождаются развитием сердечной недостаточности и гипоксемии, однако при этом может отсутствовать видимый цианоз. Сложность и не-

своевременность диагностики критических пороков сердца и персистирующей легочной гипертензии новорожденных приводят к запоздалой постановке точного диагноза, что является причиной поздней госпитализации в специализированные стационары в тяжелом, а зачастую и критическом состоянии.

Методика пульсоксиметрии позволяет выявлять гипоксемию. Наблюдение за цветом кожи и слизистых оболочек с целью определения наступления цианоза дает недостаточную точность диагностики гипоксемии (до 40% случаев оказываются невыявленными). У новорожденных детей с уверенностью можно говорить о цианозе только после измерения сатурации. Пульсоксиметрия помогает выявить и системную гипоксемию, и постдуктальную десатурацию, характерную как для критических врожденных пороков сердца, так и для персистирующей легочной гипертензии, и может быть использована для скрининга новорожденных на эти состояния. Пульсоксиметрия — легкодоступный, неинвазивный, безболезненный метод, который можно включить в регулярное обследование новорожденных. К преимуществам методики также относится простота и короткое время процедуры.

За рубежом концепция использования пульсоксиметрии как скрининга для выявления критических врожденных пороков сердца у новорожденных при отсутствии других симптомов впервые была предложена более 10 лет назад. Во многих развитых странах использование пульсоксиметрии является стандартом медицинской помощи в плановой оценке состояния новорожденных [8–10]. В 2011 г. в США был принят скрининг по диагностике критических врожденных пороков сердца методом пульсоксиметрии и включен в Recommended Uniform Screening Panel. В России в 2012 г. созданы методические рекомендации «Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца» [11]. Для выявления указанных пороков предложено осуществлять традиционное обследование новорожденных и пульсоксиметрию на правой руке и ноге, в зоне кровоснабжения выше и ниже открытого артериального протока.

Во всех ныне существующих рекомендациях по скринингу первое измерение сатурации крови проводят после 24 ч жизни [12, 13]. Данная методика позволяет заподозрить критические пороки сердца, но для раннего выявления указанных пороков и персистирующей легочной гипертензии проведение пульсоксиметрии на 2-е сутки жизни не является своевременной диагностикой.

**Цель исследования:** раннее выявление жизнеугрожающих состояний у новорожденных — персистирующей легочной гипертензии и критических врожденных пороков сердца с перспективой снижения неонатальной и младенческой смертности в Республике Татарстан и уменьшения стоимости лечения этих новорожденных.

## Материалы и методы исследования

Мы модифицировали методику проведения пульсоксиметрии, отличающейся от предыдущей началом времени измерения сатурации. Скрининг проводят дважды: на 3-м часу жизни ребенка и на 3-й день после рождения или при переводе новорожденного на следующий этап лечения, а также при любых клинических проявлениях критических состояний. В норме показатель  $SpO_2$  должен быть более 95%, а разница между показателями на конечностях менее 3%. В этих случаях результат расценивают как отрицательный и скрининг считают успешно пройденным. Для критических врожденных пороков сердца и персистирующей легочной гипертензии характерны различия сатурации более чем на 3–4% и поэтому без оценки градиента сатурации крови кислородом такие состояния могут быть не замечены.

Результаты замеров сатурации определяют алгоритм действий врача: если  $SpO_2$  более 95%, с разницей показателей на руках и ногах менее 3%, тест отрицательный, данных о критическом состоянии нет; если любое из измерений  $SpO_2$  менее 90% либо  $SpO_2$  90–95% на руке и ноге и разница  $SpO_2$  между конечностями более 3% при двукратном измерении с интервалом в 1 ч, тест считают положительным. У младенца подсчитывают частоту дыхания, измеряют артериальное давление на руках и ногах, его переводят в палату интенсивной терапии с мониторингом частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, артериального давления, проводят эхокардиографию (ЭхоКГ) в кратчайшие сроки. Скрининг на 3-м часу жизни ребенка обеспечивает раннюю диагностику персистирующей легочной гипертензии и критических врожденных пороков сердца.

Второй скрининг осуществляют на 3-й день после рождения, перед проведением прививки против туберкулеза так, чтобы вакцинация не могла ухудшить состояние новорожденного с недиагностированной патологией. Это обеспечивает профилактику развития жизнеугрожающих состояний. Кроме того,

пульсоксиметрию проводят в любое время, если у новорожденного манифестируют любые клинические проявления критических состояний.

## Результаты и обсуждение

За период с апреля 2016 г. по февраль 2017 г. в пяти родовспомогательных учреждениях Республики Татарстан, включенных в пилотный проект, было зарегистрировано 9459 родов. Из исследования были исключены дети, у которых порок сердца был диагностирован пренатально, и новорожденные с гестационным возрастом менее 34 нед. Пульсоксиметрическим скринингом охвачено 8358 (88,4%) новорожденных. Положительные результаты скрининга были получены у 95 (1,14%) пациентов. Всем новорожденным с положительным результатом теста была проведена ЭхоКГ в кратчайший срок. Благодаря скринингу, у 13 новорожденных в первые часы жизни были выявлены врожденные пороки сердца, не диагностированные внутриутробно, у 5 из них они оказались критическими. Все новорожденные с критическими пороками сердца по экстренным показаниям были переведены в отделение кардиохирургии Детской республиканской клинической больницы и успешно оперированы. Среди критических пороков были установлены следующие диагнозы: транспозиция магистральных сосудов – у 3 детей, тотальный аномальный дренаж легочных вен – у 1, аномалия Тауссиг–Бинга – у 1.

Персистирующая легочная гипертензия была выявлена у 20 пациентов. У 30 новорожденных диагностирована внутриутробная пневмония. Раннее выявление жизнеугрожающих состояний позволило вовремя начать терапию, избежать летальных исходов и критических осложнений. Кроме того, во время проведения скрининга были диагностированы и другие состояния, сопровождающиеся гипоксемией (рис. 1).

Хотя проведение скрининга в первые часы жизни после рождения не рекомендуется, так как сатурация не может достигнуть нормальных значений из-за переходных состояний кровообращения [14],

в нашем исследовании у здоровых новорожденных наблюдался нормальный уровень сатурации даже на 3-м часу жизни. Возраст обследованных новорожденных в нашем протоколе был гораздо меньше, чем в предыдущих рекомендациях, что демонстрирует возможность раннего пульсоксиметрического скрининга для диагностики критических состояний. Предуктальная сатурация составила более 95% у 98,86% новорожденных. Все положительные результаты скрининга, которые не были связаны с критическими пороками сердца, не расценивались нами как ложноположительные,



Рис. 1. Обзор положительных результатов скрининга. (Собственные данные)  
ВПС – врожденные пороки сердца. СДР – респираторный дистресс-синдром.  
Fig. 1. Review of positive screening results (own data).

в отличие от других исследований, где все тесты с положительным скринингом без наличия критического врожденного порока сердца были классифицированы как ложноположительные, поскольку целью скрининга были только критические пороки. По нашим данным, проведение пульсоксиметрического скрининга привело к раннему выявлению других потенциально опасных для жизни состояний, таких как персистирующая легочная гипертензия новорожденных и внутриутробная пневмония, особенно после проведения измерения в первые часы после родов. Принимая во внимание важность раннего выявления других значимых заболеваний, мы включили внутриутробную пневмонию и персистирующую легочную гипертензию новорожденных в качестве мишеней для пульсоксиметрического скрининга и не считали эти результаты как ложноположительные. Необходимо отметить, что измерение сатурации на 3-й день жизни новорожденных в нашей работе не привело к существенным результатам, так как все жизнеугрожающие состояния были уже заподозрены и выявлены при выполнении скрининга у детей на 3-м часу их жизни.

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием непараметрических критериев (критерий Манна–Уитни, критерий Фишера). Достоверным для всех используемых процедур статистического анализа считали уровень значимости  $p < 0,05$ . Для оценки качества скрининга использовался ROC-анализ (receiver operating characteristic), как представлено на рис. 2. Значение показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) составило 0,92. Полученные значения площади указывают на высокое качество скрининга, проводимого

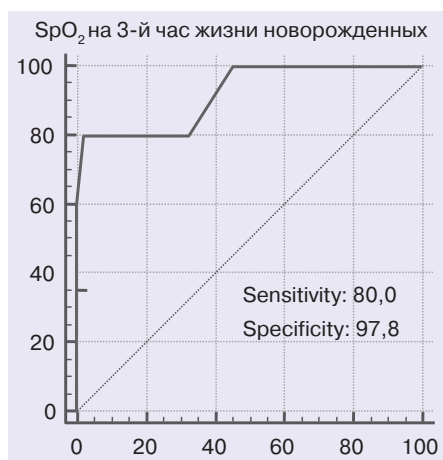


Рис. 2. ROC-кривая диагностической значимости скрининга для выявления критических врожденных пороков сердца, проводимого на 3-м часу жизни. (Собственные данные) SpO<sub>2</sub> – сатурация крови; Sensivity – чувствительность; Specificity – специфичность.

Fig. 2. ROC-curve of diagnostic significance of screening for detection of critical AMS, conducted at the 3rd hour of life (own data).

на 3-м часу жизни, для выявления критических врожденных пороков сердца. В результате проведенного исследования чувствительность ранней пульсоксиметрии для критических пороков сердца составила 80%, специфичность – 97,8%.

Для иллюстрации раннего выявления персистирующей легочной гипертензии и критического врожденного порока сердца приводим клинические наблюдения.

**Клиническое наблюдение 1.** Мальчик П., родился 17.06.2016 г. в 03.00 с массой 3750 г, от первой беременности, протекавшей без особенностей, первых своевременных родов в срок 41–42 нед. Ребенок переведен в физиологическое отделение. На 3-м часу жизни в 06.00 проведен неонатальный скрининг критических состояний новорожденных, на котором был зафиксирован низкий (положительный) результат: SpO<sub>2</sub> 64–60% без видимых клинических нарушений. Согласно алгоритму проведения скрининга критических состояний, ребенок переведен в палату интенсивной терапии с мониторингом частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, артериального давления, сатурации. В 9.00 осуществлена выездная консультация кардиолога с проведением ЭхоКГ, где выявлена персистирующая легочная гипертензия: значительное расширение правых отделов сердца, супрасистемная легочная гипертензия (давление в легочной артерии 85/50 мм рт. ст. при системном артериальном давлении 62/36 мм рт. ст), право-левый сброс по открытому овальному окну. Ребенок находился на самостоятельном дыхании, назначена терапия легочной гипертензии. На 4-е сутки жизни новорожденный переведен в отделение реанимации новорожденных. Выписан из стационара в удовлетворительном состоянии в возрасте 1 мес.

**Клиническое наблюдение 2.** Девочка родилась 19.05.2016 г. в 16.00 с массой 3560 г, от второй беременности (беременность протекала на фоне отеков, анемии, кольпита), вторых своевременных родов на сроке 39 нед, переведена в физиологическое отделение. Врожденный порок сердца пренатально не диагностирован. В 19.00 проведен скрининг, результат «положительный»: SpO<sub>2</sub> 81–87%. Переведена в палату интенсивной терапии, консультирована заочно кардиохирургами, назначена терапия вазопрастаном. 20.05.2016 в 8.30 проведена ЭхоКГ, по результатам которой поставлен диагноз: транспозиция магистральных сосудов простая форма; открытый артериальный проток; дефект межпредсердной перегородки. 20.05.2016 в 11.25 ребенок переведен бригадой реаниматологов в отделение кардиохирургии, где в 15.00 проведена операция «артериальное переключение по Жатене». Послеоперационный период протекал без особенностей, выписана на 10-й день.

## Заключение

По изложенным результатам можно сделать выводы о том, что измерение сатурации на 3-м часу жизни ребенка после рождения позволяет избежать жизнеугрожающих осложнений у детей с критическими врожденными пороками сердца и персистирующей легочной гипертензией новорожденных и в стабильном состоянии перевести их на дальнейший этап лечения. В дополнение к раннему выявлению критических пороков сердца с помощью пульсоксиметрического скрининга возможна диагностика других нозологий, в том числе персистирующей легочной гипертензии новорожденных и внутриутробной пневмонии.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Peterson C., Ailes E., Riehle-Colarusso T., Oster M.E., Olney R.S., Cassell C.H. et al. Late Detection of CCHD among US infants. *JAMA Pediatrics* 2014; 168 (4): 361–370. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.4779
2. Mahle W.T., Newburger J.W., Matherne G.P., Smith F.C., Hoke T.R., Koppel R. et al. Role of Pulse Oximetry in Examining Newborns for Congenital Heart Disease: A Scientific Statement from the AHA and AAP. *Pediatrics* 2009; 124 (2): 823–836. DOI: 10.1542/peds.2009–1397
3. Liberman R.F., Getz K.D., Lin A.E., Higgins C.A., Sekhvat S., Markenson G.R. et al. Delayed diagnosis of critical congenital heart defects: Trends and associated factors. *Pediatrics* 2014; 134: e373. DOI: 10.1542/peds.2013–3949
4. Ailes E.C., Gilboa S.M., Honein M.A., Oster M.E. Estimated Number of Infants Detected and Missed by Critical Congenital Heart Defect Screening. *Pediatrics* 2015; 135 (6): 1000–1008. DOI: 10.1542/peds.2016–3258
5. Буров А.А., Гребенников В.А., Крючко Д.С., Мостовой А.В., Пруткин М.Е., Романенко К.В., Ионов О.В., Карпова А.Л. Клинический протокол по диагностике и терапии персистирующей легочной гипертензии новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение 2014; 1 (3): 145–160. [Burov A.A., Grebennikov V.A., Krjuchko D.S., Mostovoj A.V., Prutkin M.E., Romanenko K.V., Ionov O.V., Karpova A.L. Project clinical practice guideline for persistent pulmonaty hypertension of the newborn: diagnostics and therapy. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2014; 1 (3): 145–160. (in Russ)]
6. Nair J., Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol* 2014; 38: 78–91. DOI:10.1053/j.semperi.2013.11.004
7. Jain A., McNamara P.J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 262–271. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.03.001
8. De-Wahl Granelli A., Wennergren M., Sandberg K., Mellander M., Bejlum C., Ingana S.L. et al. Impact of pulse oximetry screening on the detection of ductdependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39 821 newborns. *BMJ* 2009; 338: a3037. doi: 10.1136/bmj.a3037
9. Kemper A.R., Mahle W.T., Martin G.R., Cooley W.C., Kumar P., Morrow W.R. et al. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics* 2011; 10: 1259–1267. DOI: 10.1542/PEDS.2011-1317
10. Thangaratinam S., Brown K., Zamora J., Khan K.S., Ewer A.K. et al. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379 (9835): 2459–2464. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60107-X
11. Школьников М.А., Бокерия Е.Л., Дегтярева Е.А., Ильин В.Н., Шарыкин А.С., Абдулатипова И.В. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления врожденных пороков сердца. Методические рекомендации (№ 12). М: Департамент здравоохранения города Москвы 2012; 36. [Shkol'nikova M.A., Bokerija E.L., Degtjar'eva E.A., Il'in V.N., Sharykin A.S., Abdulatipova I.V. Neonatal screening for the early detection of congenital heart disease. Guidelines (№ 12). Moscow: Department zdravooxranenija goroda Moskvy 2012; 36. (in Russ)]
12. Kemper A.R., Mahle W.T., Martin G.R., Cooley W.C., Kumar P., Morrow W.R., Kelm K., Pearson G.D., Glidewell J., Grosse S.D., Howell R.R. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics* 2011; 128: 1259–1267. DOI: 10.1542/PEDS.2011-1317
13. Карпова А.Л., Бокерия Е.Л., Николаева Т.Н., Спивак Е.М., Карпов Н.Ю., Мостовой А.В., Марасина А.В. Скрининг сатурации крови кислородом как метод выявления врожденных пороков сердца у новорожденных: современные подходы, проблемы, мнения. *Детские болезни сердца и сосудов* 2015; 4: 30–37. [Karpova A.L., Bokerija E.L., Nikolaeva T.N., Spivak E.M., Karpov N.Yu., Mostovoj A.V., Marasina A.V. Screening of saturation as a method of detection of congenital heart defects in newborns: modern approaches, problems, opinions. *Detskie bolezni serdca i sudov* 2015; 4: 30–37. (in Russ)]
14. Mahle W.T., Martin G.R., Beekman R.H. III, Morrow W.R. Section on Cardiology and Cardiac Surgery Executive Committee. Endorsement of Health and Human Services recommendation for pulse oximetry screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics* 2012; 129: 190–192. DOI:10.1542/peds.2011-3211

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.