

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙРОСИФИЛИСА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

© М.Л. Чухловина, Д.В. Заславский, Е.А. Бичун

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

Поступила в редакцию: 01.03.2016

Принята к печати: 12.06.2016

**Резюме.** Цель исследования — изучение клинических проявлений нейросифилиса у женщин репродуктивного возраста. Диагностика нейросифилиса проводилась на основании жалоб, анамнестических данных, результатов неврологического обследования, консультации дерматовенеролога, результатов серологического исследования крови и ликвора. Всем пациенткам проводилось нейропсихометрическое тестирование. Использовались следующие методики: краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), «Батарея лобной дисфункции», клиническая рейтинговая шкала деменции, тест «Рисования часов», тест «Информация–память–концентрация внимания» и тест Маттиса. Обследовано девять пациенток с ранним нейросифилисом в возрасте от 18 до 40 лет и 8 пациенток с поздним нейросифилисом в возрасте от 28 до 43 лет. У больных с ранним нейросифилисом были выявлены следующие формы заболевания: сифилитический менингит определялся в шести случаях, менингovasкулярный нейросифилис — в трех случаях. У пациенток с поздним нейросифилисом сифилитический менингит был диагностирован в двух случаях, менингovasкулярный нейросифилис был выявлен в двух случаях, прогрессирующий встречался в двух случаях, спинная сухотка отмечалась в одном случае и табопаралич определялся в одном случае. Только у трех пациенток наблюдались специфические проявления сифилиса на коже и слизистых. На всех стадиях нейросифилиса у обследованных пациенток были выявлены умеренные когнитивные нарушения. Легкая деменция была диагностирована в одном случае у пациентки с ранним менингovasкулярным нейросифилисом и в одном случае у пациентки с прогрессирующим параличом. В статье рассмотрен клинический пример пациентки с ранним сифилитическим менингитом, родившей ребенка с врожденным сифилисом.

**Ключевые слова:** нейросифилис; клинические проявления; врожденный сифилис.

## CLINICAL MANIFESTATIONS OF NEUROSYPHILIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

© M.L. Chuhlovina, D.V. Zaslavsky, E.A. Bichun

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):57-62

Received: 01.03.2016

Accepted: 12.06.2016

**Abstract.** The research objective is investigation of clinical manifestations of neurosyphilis in women of reproductive age. The diagnoses were based on complaints, anamnestic information, neurological examinations, dermatovenerology consultations, serological blood and liquor tests. All the patients underwent psychometric tests. The following methods were used: mini-mental state examination (MMSE), "Frontal Assessment Battery", Clinical Dementia Rating scale, Clock drawing test, "Information–Memory–Consideration Concentration" test, Mattis Dementia Rating Scale. Nine patients with early neurosyphilis (between the ages of 18 to 40) and eight patients with late neurosyphilis (between the ages of 28 to 43) were surveyed. Syphilitic meningitis (six cases), meningovascular neurosyphilis (three cases) were found in patients with early neurosyphilis. As for the patients with late neurosyphilis, two of them were diagnosed to have syphilitic meningitis, two patients had meningovascular neurosyphilis, two had progressive paralysis, tabes dorsalis was identified in one patient, one had taboparalysis. Only three patients showed specific skin and mucic manifestations. The patients at all the stages of neurosyphilis demonstrated mild cognitive impairments. Moderate dementia was found in one patient with early meningovascular neurosyphilis and one patient with progressive paralysis. This article considers a clinical case of a female patient with early syphilitic meningitis who had a baby with congenital syphilis.

**Keywords:** neurosyphilis; Clinical manifestations; congenital syphilis.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в России на фоне постепенного снижения заболеваемости сифилисом отмечается увеличение количества зарегистрированных случаев нейросифилиса [5]. В связи со стертой клинической картины как ранних, так и поздних форм нейросифилиса и преобладанием в структуре позднего нейросифилиса менинговаскулярных форм диагностика нейросифилиса, особенно на ранних стадиях заболевания, становится достаточно сложной [3, 6]. У женщин репродуктивного возраста, больных нейросифилисом и не получавших соответствующей антибактериальной терапии, возникает риск рождения ребенка с врожденным сифилисом. В нашей стране в последние годы отмечается уменьшение количества случаев врожденного сифилиса [4]. Однако в современных публикациях описаны случаи врожденного сифилиса, характеризующиеся тяжелыми осложнениями, в частности внутриутробной гибелью плода [2]. У пациенток, перенесших сифилис в течение беременности, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, в 2,5 раза по сравнению со здоровыми женщинами увеличивается риск мертворождения [1].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании выполнялось изучение клинических проявлений нейросифилиса у пациенток репродуктивного возраста, находившихся на обследовании и лечении в Ленинградском областном центре специализированных видов медицинской помощи (ЛОЦ) и в Санкт-Петербургской городской Мариинской больнице с 2011 по 2014 год. В России, согласно документу «Охрана репродуктивного здоровья работников. Основные термины и понятия»<sup>1</sup>, репродуктивным возрастом женщины считается возраст от 15 до 45 лет. Диагностика нейросифилиса проводилась на основании жалоб, анамнестических данных, неврологического и дерматовенерологического осмотра, данных серологического исследования крови и ликвора. Пациенткам проводилось нейропсихометрическое тестирование: использовались краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тест «Батарея лобной дисфункции», тест «Рисование часов», тест «Информация – память – концентрация внимания», тест Маттиса. Для исключения влияния депрессивных эпизодов на выполнение заданий проводились тесты для выявления депрессии, ис-

пользовались шкала депрессий Центра эпидемиологических исследований и шкала депрессии Монтгомери–Асберга.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Нами было обследовано 16 женщин с ранним нейросифилисом и 17 женщин с поздним нейросифилисом. Среди пациенток с ранним нейросифилисом было 9 женщин репродуктивного возраста (56,25%): от 18 до 40 лет (медиана — 29). Среди пациенток с поздним нейросифилисом было 8 женщин детородного возраста (47,06%): от 28 до 43 лет (медиана — 39).

У пациенток репродуктивного возраста с ранним нейросифилисом были выявлены следующие клинические формы заболевания: в шести случаях (66,67%) определялся сифилитический менингит и в трех случаях (33,33%) был диагностирован менинговаскулярный нейросифилис. В структуре сифилитического менингита базальный менингит выявлялся в пяти случаях (83,33%), латентный менингит отмечался только в одном случае (16,67%). Из гинекологического анамнеза пациенток с сифилитическим менингитом известно, что у трех пациенток данной группы были роды за несколько лет до выявления сифилиса и у двух пациенток впервые положительные результаты серологического исследования крови на сифилис были выявлены в роддоме. Для пациенток с базальным менингитом были характерны жалобы на головную боль, головокружение, шаткость при ходьбе, ухудшение зрения. Важно отметить, что все пациентки ранее не обращались к врачам по поводу вышеуказанных жалоб. Впервые положительные результаты серологического исследования крови на сифилис были выявлены у них во время обследования и лечения в терапевтических и гинекологических стационарах или во время обследования в ЛОЦ в качестве половых партнеров пациентов с впервые диагностированным сифилисом. В неврологическом статусе у больных данной группы отмечались нарушения зрачковой иннервации в виде анизокории и/или сниженной фотореакции. Патогномоничный для нейросифилиса прямой симптом Аргайла Робертсона (отсутствие реакции зрачков на свет при сохраненной реакции на конвергенцию и аккомодацию) выявлялся только в двух случаях. Менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, симптомы Брудзинского верхний, средний и нижний) у всех пациенток данной группы отсутствовали. Специфические поражения кожи и слизистых в виде папулезной сыпи в области языка, туловища, ладоней и подошв, рубцовых изменений перианальной области встре-

<sup>1</sup> Приказ Минздрава «Охрана репродуктивного здоровья работников. Основные термины и понятия» (утвержден Минздравом РФ 02.10.2003 № 11-8/13-09).

чались только в двух случаях. При выполнении психометрического тестирования суммарный балл по КШОПС у пациенток данной группы колебался от 25 до 30 (медиана — 27), что соответствует умеренным когнитивным нарушениям. Суммарный балл по тесту «Батарея лобной дисфункции» варьировал от 16 до 18 (медиана — 16), что также свидетельствует о наличии умеренных когнитивных нарушений. Суммарный балл по тесту «Рисование часов» изменялся от 8 до 10 (медиана — 9), что указывает на легкие когнитивные нарушения при выполнении задания. Суммарный балл по тесту «Информация–память–концентрация внимания» колебался от 28 до 30 (медиана — 30), что также свидетельствует о легких когнитивных нарушениях, суммарный балл по тесту Маттиса изменялся от 77 до 83 (медиана — 79), что соответствует умеренным когнитивным нарушениям.

Асимптомный менингит был диагностирован только у одной пациентки 26 лет. Особенность клинической картины у данной больной заключалась в отсутствие жалоб и неврологической симптоматики. Впервые положительные результаты серологического обследования крови на сифилис были выявлены во время прохождения медицинской комиссии на работе, ранее пациентка обследовалась на сифилис около года назад. Для дальнейшего обследования пациентка была направлена в ЛОЦ. При первичном осмотре дерматовенерологом специфические проявления сифилиса на коже и слизистых не выявлялись. В связи с тем что срок заболевания более одного месяца, для исключения специфического поражения нервной системы пациентке была выполнена люмбальная пункция с последующим выполнением общего анализа ликвора и серологического исследования ликвора на сифилис. Результат общего анализа ликвора: лимфоцитарный цитоз  $5,67 \times 10^6/\text{л}$ , белок 0,8 г/л. Результат серологического исследования ликвора: RW с кардиолипидным антигеном (–), RW с трепонемным антигеном 4+, МР(–), РИТ (–), РИФаБс 4+. Таким образом, на основании серологического исследования ликвора пациентке был установлен диагноз: «Ранний нейросифилис. Асимптомный менингит».

Среди пациентов с ранним менингосифилисом роды были только у одной пациентки за несколько лет до выявления сифилиса. При поступлении больные данной группы жаловались на повышенную утомляемость, головную боль, головокружение, ухудшение зрения, шаткость при ходьбе. В неврологическом статусе выявлялись симптомы нарушения зрачковой иннервации, прямой симптом Аргайла Робертсона встречался только в одном случае, также отмечались асим-

метрия лица, девиация языка, симптомы орального автоматизма, анизорефлексия, патологические стопные знаки, односторонняя или двусторонняя мозжечковая симптоматика. У одной пациентки менингосифилис проявлялся перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в левом каротидном бассейне. Больная при поступлении предъявляла жалобы на ограничение движений в правых конечностях. В неврологическом статусе отмечались нарушения зрачковой иннервации в виде анизокории, асимметрии лица за счет сглаженности правой носогубной складки, правосторонний гемипарез до 3,5 балла. Пациентка страдала гепатитом С, В-23, в прошлом была героиновой наркоманкой. При проведении психометрического тестирования суммарный балл по КШОПС у данной больной был равен 23, что соответствует деменции легкой степени выраженности, по клинической рейтинговой шкале деменции суммарный балл был равен единице, что также указывает на наличие легкой деменции. По шкале «Батарея лобной дисфункции» суммарный балл был равен 13, что свидетельствует о наличии умеренных когнитивных нарушений. По тесту «Рисование часов» суммарный балл равен пяти, что соответствует тяжелым когнитивным нарушениям, по тесту «Информация–память–концентрация внимания» суммарный балл равен 20 и по тесту Маттиса суммарный балл равен 67, что также указывает на наличие тяжелого когнитивного дефицита. Манифестные проявления сифилиса на коже и слизистых в группе пациентов с ранним менингосифилисом были выявлены только у одной больной в виде рубца в области влажной губы.

У пациенток с поздним нейросифилисом выявлялись следующие клинические формы заболевания: сифилитический базальный менингит был диагностирован в двух случаях, менингосифилис определялся в двух случаях, прогрессирующий паралич — в двух случаях, спинная сухотка — в одном случае и табопаралич — в одном случае.

У одной из пациенток с поздним сифилитическим менингитом были роды за несколько лет до выявления сифилиса. Обе больные, так же как и пациентки с ранним сифилитическим менингитом, жаловались на головную боль и ухудшение зрения. В неврологическом статусе у пациенток данной группы отмечались нарушения зрачковой иннервации, прямой симптом Аргайла Робертсона встречался только в одном случае, также у одной из больных выявлялся периферический парез мимических мышц. При проведении психометриче-

ского тестирования суммарный балл по КШОПС был равен 24, что соответствует умеренным когнитивным нарушениям, и 30, что соответствует норме. Суммарный балл по тесту «Батарея лобной дисфункции» был равен 13, что свидетельствует о наличии умеренных когнитивных нарушений, и 17, что соответствует норме. Суммарный балл по тесту «Рисование часов» был равен 8, что указывает на наличие умеренных когнитивных нарушений, и 10, что соответствует норме. Суммарный балл по тесту «Информация – память – концентрация внимания» был равен 30, что указывает на наличие легких когнитивных нарушений, и 32, что соответствует норме. Суммарный балл по тесту Маттиса равен 77, что указывает на наличие умеренных когнитивных нарушений, и 83, что соответствует норме.

У одной из пациенток с поздним менинговаккулярным нейросифилисом дважды были роды за несколько лет до выявления сифилиса. Пациентки при поступлении жаловались на головную боль, головокружение, шаткость при ходьбе. В неврологическом статусе выявлялся прямой симптом Аргайла Робертсона, асимметрия лица, девиация языка, симптомы орального автоматизма, анизо-рефлексия, патологические стопные знаки. Одна из пациенток длительное время употребляла галоперидол. В неврологическом статусе при поступлении у данной больной отмечался тетрапарез и повышение мышечного тонуса преимущественно по экстрапирамидному типу. При выполнении психометрического тестирования суммарный балл по КШОПС был равен 12, что соответствует умеренной деменции, суммарный балл по тесту «Батарея лобной дисфункции» был равен двум, что свидетельствует о наличии деменции лобного типа. По клинической рейтинговой шкале деменции суммарный балл был равен двум, что соответствует умеренной деменции. Суммарный балл по тесту «Информация – память – концентрация внимания» был равен 10, что также указывает на наличие тяжелых когнитивных нарушений.

У обеих пациенток с прогрессирующим параличом беременностей не было. Больные жаловались на общую слабость, повышенную утомляемость и ухудшение зрения. Одна из пациенток за месяц до госпитализации в ЛОЦ находилась на лечении в психиатрической больнице в связи с галлюцинаторным синдромом. В неврологическом статусе у пациенток отмечались нарушения зрачковой иннервации в виде анизокории, асимметрия лица, девиация языка, симптомы орального автоматизма, анизо-рефлексия, патологические стопные знаки, двусторонняя мозжечковая симптоматика. При вы-

полнении психометрического тестирования суммарный балл по КШОПС был равен 25, что соответствует умеренным когнитивным нарушениям. Суммарный балл по тесту «Батарея лобной дисфункции» у одной пациентки был равен 10, что соответствует норме, у другой пациентки — 11, что свидетельствует о наличии деменции лобного типа, по клинической рейтинговой шкале деменции суммарный балл у данной больной был равен единице, что указывает на наличие легкой деменции. Суммарный балл по тесту «Рисование часов» у пациенток с прогрессирующим параличом был равен 10, что соответствует норме, и 9, что свидетельствует о легких когнитивных нарушениях. Суммарный балл по тесту «Информация – память – концентрация внимания» был равен 23 и 25, что соответствует умеренным когнитивным нарушениям, суммарный балл по тесту Маттиса был равен 75, что также трактуется как наличие умеренных когнитивных нарушений.

У пациентки со спинной сухоткой в анамнезе беременностей не было. При поступлении больная жаловалась на неуверенность при ходьбе, особенно в темноте и по лестнице. В неврологическом статусе у пациентки отмечалась гипотония в мышцах нижних конечностей, отсутствие коленных рефлексов, нарушение глубокой чувствительности в пальцах стоп, «штампующая» походка. При проведении психометрического тестирования суммарный балл по КШОПС был равен 28, что соответствует норме, суммарный балл по тесту «Батарея лобной дисфункции» был равен 17, что также соответствует норме. По тесту «Рисование часов» суммарный балл был равен семи, что указывает на наличие умеренных когнитивных нарушений, по тесту «Информация – память – концентрация внимания» и по тесту Маттиса суммарный балл был равен 28 и 78 соответственно, что также свидетельствует о наличии умеренных когнитивных нарушений.

У пациентки с табопараличом дважды были роды за несколько лет до выявления сифилиса. При поступлении пациентка жаловалась на повышенную утомляемость. В неврологическом статусе у больной отмечались прямой симптом Аргайла Робертсона, анизо-рефлексия, отсутствие коленных рефлексов, нарушение глубокой чувствительности в пальцах ног, патологические стопные знаки, правосторонняя мозжечковая симптоматика. При выполнении психометрического тестирования суммарный балл по КШОПС у пациентки был равен 28, что соответствует норме, по тесту «Батарея лобной дисфункции» — 17, что также соответствует норме. По тесту «Рисование часов» суммарный балл был



равен 8, что свидетельствует о наличии умеренных когнитивных нарушений. Суммарный балл по тесту «Информация – память – концентрация внимания» был равен 32, что соответствует норме, и по тесту Маттиса суммарный балл был равен 84, что также соответствует норме.

Приведем один клинический пример пациентки с нейросифилисом, у которой положительные результаты серологического исследования крови на сифилис были впервые выявлены перед родами.

Больная Г., 29 лет, поступила в ЛОЦ на 4-е сутки после родов по направлению ЦРБ, где находилась на послеродовом отделении. Около года назад пациентка проходила медицинское обследование, результат серологического исследования крови на сифилис был отрицательным. На учете в женской консультации по поводу настоящей беременности пациентка не состояла. При поступлении в ЦРБ у пациентки впервые были выявлены положительные результаты серологического исследования крови на сифилис. На сроке 32 недели у больной родился ребенок весом 2 кг с проявлениями раннего врожденного сифилиса в виде сифилитической пузырчатки. При рождении у ребенка отмечались кожные проявления на ладонях и подошвах — пузыри диаметром 0,5–1,0 см. Пузыри имели плотную покрывку, были расположены на инфильтрированном основании, содержали серозную жидкость. Ребенок получил курс лечения по поводу врожденного сифилиса в роддоме. У пациентки манифестных проявлений сифилиса на коже и слизистых не было. В ЛОЦ пациентка была осмотрена неврологом, выявлено нарушение зрачковой иннервации в виде патогномичного для нейросифилиса прямого симптома Аргайла Робертсона: вялые реакции зрачков на свет при сохраненной реакции на конвергенцию и аккомодацию. Других общемозговых и очаговых неврологических симптомов не отмечалось. Для исключения нейросифилиса пациентке была выполнена люмбальная пункция с последующим проведением общего анализа ликвора и серологического исследования. Результат общего анализа ликвора: лимфоцитарный цитоз  $25 \times 10^6/\text{л}$ , белок 0,5 г/л. Результаты серологического исследования ликвора: RW 4+ с кардиолипиновым антигеном, с трепонемным антигеном (–), МР (–), РИТ (–) РИФаБс (–). На основании данных анамнеза, неврологического осмотра и лабораторных исследований установлен диагноз: «Ранний нейросифилис, специфический базальный менингит». Проведен курс антибактериальной терапии. Таким образом, наличие сифилиса у женщин репродуктивного возраста приводит не только к поражению у них нервной системы, но и к развитию врожденного сифилиса у детей.

## ВЫВОДЫ

В связи с ростом количества случаев нейросифилиса, характеризующихся стертыми клиническими проявлениями, требуется совершенствование диагностики данного заболевания. При выявлении у женщин репродуктивного возраста острого нарушения мозгового кровообращения или энцефалопатии неясного генеза необходимо проводить дифференциальный диагноз с нейросифилисом для своевременного проведения рациональной антибактериальной терапии и профилактики врожденного сифилиса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная ликвидация врожденного сифилиса: обоснование и стратегия действий / ВОЗ. Женева, 2008 [Global'naya likvidatsiya vrozhdennogo sifilisa: obosnovanie i strategiya deystviy. VOZ. Zheneva; 2008 (In Russ).]
2. Колобов А.В., Карев В.Е., Воробцова И.Н., Орёл В.И. Неиммунный отек плода при внутриутробной инфекции // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5. – № 2. – С. 109–112. [Kolobov AV, Karev VE, Vorobtsova IN, Orel VI. Neimmunnyj otek ploda pri vnutriutrobnoj infekcii. *Zhurnal infektologii*. 2013;5(2):109-112 (In Russ).]
3. Мавлютова Г.И., Кочергина О.С., Рахматуллина Э.Ф. Нейросифилис // Практическая медицина: Практика. – 2014. – Т. 2. – С. 31–36. [Mavlyutova GI, Kochergina OS, Rakhmatullina EF. Neyrosifilis. *Prakticheskaya meditsina: Praktika*. 2014;2:31-36. (In Russ).]
4. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации. – М.: ДЭКС-ПРЕСС, 2012. [Rossiyskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Vedenie bol'nykh infektsiyami, peredavaemymi polovym putem, i urogenital'nymi infektsiyami: Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: DEKS-PRESC; 2012. (In Russ).]
5. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. – М., 2015. [Rossiyskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh sifilisom. Moscow; 2015. (In Russ).]. Доступен по: [http://cnikvi.ru/docs/clinic\\_rec/sifilisii-peredavaemye-polovym-putem/](http://cnikvi.ru/docs/clinic_rec/sifilisii-peredavaemye-polovym-putem/) (дата обращения 13.12.2015).
6. Шишов А.С., Саврасова Н.М., Титова Т.А., Куприянова Л.В., Рудометов Ю.П. Обусловленные сифилисом поражения головного и спинного мозга // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – Т. 3. – С. 14–23.

[Shishov AS, Savrasova NM, Titova TA, Kupriyanova LV, Rudometov YP. Obuslovlennyye sifilisom porazheniya golovnogogo i spinnogo mozga. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2014;3:14-23. (In Russ).]

---

◆ Информация об авторах

*Мария Лазаревна Чухловина* — д-р мед. наук, профессор, кафедра нервных болезней. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alexei.chukh@mail.ru.

*Денис Владимирович Заславский* — д-р мед. наук, профессор, кафедра дерматовенерологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: venerology@gmail.com.

*Екатерина Антоновна Бичун* — аспирант, кафедра нервных болезней. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: katyabi@mail.ru.

---

◆ Information about the authors

*Maria L. Chuhlovina* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Nervous Diseases. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: alexei.chukh@mail.ru.

*Denis V. Zaslavsky* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Dermatovenereology. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: venerology@gmail.com.

*Ekaterina A. Bichun* — Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: katyabi@mail.ru.