

## ПРОГРАММИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Устюжанина М.А., Ковтун О.П., Царькова С.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Уральский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
г. Екатеринбург

## PROGRAMMING OF CHRONIC DISEASES IN CHILDREN

Ustiuzhanina M.A., Kovtun O.P., Tsarkova S.A.

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education  
«Ural state medical university» of the Ministry of Health  
of the Russian Federation, Yekaterinburg

**Аннотация.** Цель настоящего исследования – оценить связь избыточного набора массы тела в раннем возрасте у доношенных детей с хроническими заболеваниями в подростковом периоде. В исследование был включен 51 подросток (средний возраст  $13,84 \pm 1,97$  лет), страдающий ожирением, и 49 здоровых детей (средний возраст  $13,58 \pm 2,029$  лет), сравнимых по полу и возрасту. К критериям отбора для включения в основную группу относилась также избыточная прибавка массы тела от рождения до 18 мес. Нами установлено, что избыточная скорость набора массы тела в раннем возрасте связана с развитием ожирения и артериальной гипертензии в подростковом возрасте. Каждый лишний килограмм массы тела в возрасте до 1 года 6 мес. увеличивает риск возникновения ожирения в подростковом периоде в 3 раза; данных, свидетельствующих о прямой связи с атерогенезом, получено не было. Чем меньше масса тела ребенка при рождении и больше длина, чем раньше введен прикорм и закончено исключительно грудное вскармливание, тем избыточнее прибавка массы тела ребенка в первые 18 мес. жизни.

**Ключевые слова:** доношенные дети, ожирение, артериальная гипертензия, атерогенез, программирование хронических заболеваний.

**Annotation.** The purpose of this study is to evaluate the association of excessive body weight gain at an early age in full – term children with chronic diseases in the adolescent period. The study included 51 obese adolescents (average age  $13.84 \pm 1.97$  years) and 49 healthy children (average age  $13.58 \pm 2.029$  years), comparable by gender and age. The selection criteria for inclusion in the main group also included excessive weight gain from birth to 18 months. We have found that the excessive rate of body weight gain at an early age is associated with the development of obesity and arterial hypertension in adolescence. Every extra kilogram of body weight under the age of 1 year 6

months increases the risk of obesity in the adolescent period by 3 times; there was no data indicating a direct connection with atherogenesis. The smaller the child's body weight at birth and the longer the length, the earlier the complementary feeding was introduced and exclusively breastfeeding was completed, the more excessive the child's body weight gain in the first 18 months of life.

**Key words:** full-term babies, obesity, hypertension, atherogenesis, programming of chronic diseases.

Наиболее распространенная причина смерти в мире – хронические неинфекционные заболевания (НИЗ). Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «О ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире 2014 г.», снижение бремени НИЗ имеет ключевое значение для достижения целей в области устойчивого развития всего мира [11].

По современным данным, все НИЗ формируются на ранних этапах онтогенеза. В течение всей жизни организм ребенка, а затем и взрослого испытывает воздействие окружающей среды, взаимодействуя с ней и изменяясь. Вот почему профилактика НИЗ должна начинаться с самого раннего детства [3].

Особенно критический период становления всех функций, а значит и закладки здоровья на всю жизнь, – первые 1000 дней жизни, включающие антенатальный и постнатальный периоды жизни [5]. Именно в это время происходит максимальный рост организма и прибавка массы тела, «программируется» метаболизм. С развитием молекулярных технологий и понимания процессов, лежащих в основе нарушения обменных процессов на самых ранних стадиях онтогенеза, в медицине появился новый термин – «программирование» заболеваний у детей. Программирование заболеваний может осуществляться как пре-, так и постнатально, при этом первые 2 года постнатальной жизни рассматриваются современной наукой как «окно» для возможной нормализации метаболических процессов, нарушенных в пренатальном периоде, или (при дальнейшем действии неблагоприятных факторов) усугубления патологических изменений метаболического гомеостаза.

Новейшие успехи в изучении механизмов развития НИЗ позволили установить связь между избыточной прибавкой массы тела в первые месяцы жизни и развитием НИЗ (таких как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз) в дальнейшем. Однако эти исследования касались в основном недоношенных, маловесных детей, имеющих явные неблагоприятные антенатальные факторы [2].

В настоящем исследовании мы попытались найти факторы перинатального риска и связь избыточного набора массы тела в раннем возрасте у доношенных детей с развитием хронической патологии в подростковом периоде, оценить их вклад в становление НИЗ в дальнейшем.

## **Материал и методы**

В исследование был включен 51 ребенок с ожирением – индекс массы тела (ИМТ) для возраста более 95-го перцентиля или более 2 коэффициентов стандартного отклонения SDS (*standard deviation score, Z-scores*) ИМТ [5], – лабильной или стабильной артериальной гипертензией (АГ), по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) [1]. Кроме того, в исследование вошли 49 доношенных детей (копи-пар) с нормальной массой тела в подростковом периоде, без соматической патологии, для сравнения темпов роста

от рождения до 18 мес. В исследование не были включены недоношенные дети (<37 нед. гестации), дети из многоплодной беременности, с синдромом задержки внутриутробного развития, дети с отсутствием отметок в медицинской документации помесечных прибавок массы тела и длины (ф. 112/у) с момента рождения до 1 года 6 мес. Критерием отбора для включения в исследование выступала избыточная прибавка массы тела от рождения до 1 года 6 мес. Согласно методике Ken Ong и соавт. [8], «клинически значимой» считали прибавку SDS соотношения веса и длины (роста) от рождения до 1 года 6 мес. большей, чем +0,67 SDS.

Все антропометрические данные (оценка SDS веса к длине при рождении, SDS массы тела к росту в 18 мес., SDS ИМТ при визите в подростковом периоде) рассчитывались на основании норм роста ВОЗ от рождения до 19 лет с помощью программных средств ВОЗ Anthro (0–5 лет) и Anthro Plus (5–19 лет) для персональных компьютеров, используя нормы роста (от рождения до 60 мес.), и справочных таблиц ВОЗ, 2007 г. (61 мес. – 19 лет) [6, 7].

Оценку веса и длины тела при рождении, помесечные прибавки массы и роста детей до 1 года 6 мес. проводили ретроспективно, анализируя записи в амбулаторной карте ребенка (ф. 112/у). Анализ антенатальных факторов риска осуществляли согласно выпискам из родильного дома, а также с помощью опросника для родителей, который был составлен авторами исследования. Информация о родителях (рост, вес, возраст на момент рождения ребенка, уровень образования, вредные привычки, масса тела и длина родителей при рождении) также была получена с помощью разработанного опросника.

Реализация младенческих факторов риска развития ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний была изучена в ходе клинического исследования детей в подростковом возрасте. Кроме антропометрических измерений, оценивался также липидный профиль (автоматический анализатор Cobas Integra 400 plus, Roche). Общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности определялись с помощью абсорбционной фотометрии, а специфические белки (аполипопротеин А и аполипопротеин В) – посредством тубидиметрии (тест-системы Roche).

Толщина комплекса интима-медиа в общей сонной артерии (ОСА) измерялась с помощью ультразвукового аппарата высокого разрешения (Philips HD 11XE), на 1 см проксимальнее бифуркации ОСА по задней ее стенке, в области максимального утолщения, в конце диастолы, в течение 3 сердечных циклов, на правой и левой ОСА [4, 10]. Для статистического анализа использовали среднее значение комплекса интима-медиа на правой или левой ОСА.

Оценка суточного мониторинга АД осуществлялась с помощью монитора «Кардиотехника» (ООО «Инкарт»). Манжета подбиралась в соответствии с длиной окружности плеча ребенка. Стабильная АГ диагностировалась при индексе времени (доля повышенного АД в течение 1 сут) не менее 50% в дневное и/или ночное время, лабильная АГ – при индексе времени менее 50%, но более 10% [1].

### **Статистический анализ**

Прибавка массы тела от рождения до 18 мес. оценивалась по 3 показателям. Первый, «набор массы тела без поправок», – это разность между массой тела ребенка в 1 год 6 мес. и массой тела при рождении (в кг). Второй показатель, «набор массы тела с поправкой на скорость роста», – это остаток от набора массы тела от рождения до 18 мес. с поправкой на предсказанное значение набора массы, полученное из линейной регрессивной зависимости роста

и веса здоровых детей; измерялся нами как избыток или недостаток (в кг), предсказанный по изменению роста ребенка. Третий показатель, «отношение SDS (Z-score) веса к длине», – это разность SDS (Z-score) массы тела к росту в возрасте 18 мес. и SDS (Z-score) веса к длине при рождении; измерялся с помощью программного средства ВОЗ Anthro (0–5 лет).

Влияние антенатального периода и факторов риска родительского анамнеза на избыточную прибавку массы тела в раннем возрасте оценивалось нами с помощью множественной линейной регрессии. Взаимосвязь избыточной прибавки массы тела и ожирения, а также других сердечно-сосудистых рисков в подростковом периоде оценивалась нами с помощью корреляции Пирсона и множественной линейной регрессии для количественных переменных и логистической регрессии для номинальных переменных. Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета прикладных программ статистической обработки данных IBM SPSS Statistics (version 20.0). Статистически значимым считали результат  $p < 0,05$ .

## Результаты

Характеристика детей-пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 1

### Характеристика детей-пациентов

Характеристика	Значения*
Мальчики, % (n=51)	71,2
Вес при рождении, г (n=51)	3413,86 (498,874)
Длина тела при рождении, см (n=51)	51,8 (2,28)
Исключительно грудное вскармливание, мес. (n=51)	2,9 (1,77)
Смешанное вскармливание, мес. (n=51)	7,059 (7,38)
Исключительно грудное вскармливание до 4 мес., % (n=51)	18 (34,6)
Введение прикорма, мес (n=51)	4,29 (1,2)
Курение матери до или во время беременности, % (n=51)	14 (26,9)
Индекс массы тела матери, кг/м <sup>2</sup> (n=51)	31,02 (5,7)
Индекс массы тела отца, кг/м <sup>2</sup> (n=41)	28,61 (4,0)
Возраст матери на момент рождения ребенка, лет (n=51)	25,57 (4,31)
Набор массы тела без поправки, кг (n=51)	9,81 (1,4)
Набор массы тела с поправкой на рост (n=51)	1,52 (1,23)
Изменение SDS (Z-score) массы тела к длине (n=51)	3,0 (1,3)
Z-score индекса массы тела при обследовании (n=51)	2,8 (0,63)
Индекс времени систолического АД, % (n=51)	49,25 (25,022)
Индекс времени диастолического АД, % (n=51)	11,1 (15,99)
Общий холестерин, ммоль/л (n=51)	4,24 (0,96)
Триглицериды, ммоль/л (n=51)	1,3 (0,59)
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л (n=51)	2,33 (0,7)
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л (n=51)	0,97 (0,2)
Аполипопротеин А, г/л (n=51)	1,62 (0,13)
Аполипопротеин В, г/л (n=51)	0,85 (0,17)
Индекс атерогенности (n=51)	3,49 (1,18)

\* Приведены средние значения (стандартное отклонение) для количественных (%) и номинальных переменных.

## Избыточная прибавка массы тела у доношенных детей в первые 18 мес. и факторы риска антенатального периода

В табл. 2 приведены данные о факторах риска антенатального периода, достоверно ассоциированных с избыточной прибавкой массы тела в первые 18 мес. жизни.

Таблица 2

### Факторы риска антенатального периода

Набор массы тела без поправок на скорость роста, $r=0,562$			Набор массы тела с поправкой на скорость роста, $r=0,589$			Изменения SDS (Z-score) веса к длине, $r=0,458$		
Фактор	$\beta$	p	Фактор	$\beta$	p	Фактор	$\beta$	p
Подъем АД во II триместре	1,229	0,000	Подъем АД во II триместре	0,967	0,001	Преэклампсия во II триместре	0,808	0,003
Гестационный сахарный диабет в III триместре	1,347	0,01	Гестационный сахарный диабет в III триместре	1,375	0,003	Гестационный сахарный диабет в III триместре	1,505	0,005
Преэклампсия в I триместре	-0,957	0,009	Преэклампсия в I триместре	-0,977	0,003	Анемия в III триместре	0,523	0,047
Инфекционные заболевания (рогенитальные и экстрагенитальные) во II триместре	0,579	0,028	Инфекционные заболевания (рогенитальные и экстрагенитальные) во II триместре	0,618	0,011			

Примечание:  $r$  – коэффициент корреляции;  $\beta$  – стандартизованный коэффициент; p – уровень значимости

При оценке антенатальных факторов было показано, что на набор массы тела без поправки и набор массы тела с поправкой на скорость роста достоверно влияют следующие факторы, действующие во внутриутробном периоде: подъем АД во II триместре, гестационный сахарный диабет в III триместре и инфекционные заболевания во II триместре. Интересным оказался тот факт, что отрицательной статистически значимой связью для набора массы тела как без поправки, так и с поправкой на скорость роста обладает преэклампсия в I триместре ( $p=0,009$  и  $p=0,003$  соответственно).

### Избыточная прибавка массы тела у доношенных детей и факторы риска постнатального периода

Фактором риска, достоверно связанным с чрезмерной прибавкой массы тела в первые 18 мес. жизни, при оценке набора массы тела без поправки и с поправкой на скорость роста оказался только мужской пол ( $p=0,029$ ) (табл. 3).

## Факторы риска постнатального периода

Параметр	Набор массы тела без поправок на скорость роста, $r=0,146$		Набор массы тела с поправкой на скорость роста, $r=0,245$		Изменения Z-score SDS веса к длине, $r=0,584$	
	$\beta$ (95% ДИ)	p	$\beta$ (95% ДИ)	p	$\beta$ (95% ДИ)	p
Женский пол	-1,219 (-2,3; -0,13)	<b>0,029</b>	1,000 (-1,886; -0,113)	<b>0,028</b>	-0,406 (-1,102; 0,291)	0,246
Вес при рождении, г	-0,00004 (-0,002; 0,002)	0,961	0,000 (-0,002; 0,001)	0,681	-0,003 (-0,004; -0,002)	<b>0,00</b>
Длина тела при рождении, см	-0,007 (-0,38; 0,37)	0,971	0,117 (-0,192; 0,426)	0,450	0,737 (0,494; 0,979)	<b>0,000</b>
ИМТ матери, кг/м <sup>2</sup>	0,044 (-0,04; 0,12)	0,281	0,048 (-0,018; 0,114)	0,147	0,067 (0,015; 0,119)	<b>0,013</b>
Исключительно грудное вскармливание до 4 мес	-0,366 (-1,40; 0,67)	0,481	-0,499 (-1,348; 0,350)	0,243	-0,637 (-1,305; 0,03)	<b>0,044</b>
Введение прикорма, мес	0,283 (-0,11; 0,68)	0,156	0,320 (0,003; 0,644)	0,052	0,338 (0,084; 0,592)	<b>0,010</b>
Смешанное вскармливание	-0,037 (-0,10; 0,02)	0,234	-0,024 (-0,074; 0,026)	0,340	-0,005 (-0,045; 0,034)	<b>0,792</b>

Примечание:  $r$  – коэффициент корреляции;  $\beta$  – стандартизованный коэффициент;  $p$  – уровень значимости

При построении множественной линейной регрессии зависимости скорости роста от изменения Z-score SDS веса к длине была найдена обратная зависимость веса при рождении ( $p<0,05$ ) и от длительности грудного вскармливания до 4 мес. ( $p=0,044$ ), прямая зависимость длины тела при рождении ( $p<0,001$ ), ИМТ матери ( $p=0,013$ ) и от сроков введения прикорма ( $p=0,01$ ). Таким образом, чем меньше масса тела и больше длина ребенка при рождении, чем раньше введение прикорма и меньше вероятность исключительно грудного вскармливания до 4 мес., тем больше будет скорость роста ребенка в раннем возрасте.

### Избыточная прибавка массы тела в первые 18 мес. и ожирение в дальнейшем

Высокая скорость роста в первые 18 мес. статистически значимо влияет на возникновение ожирения в подростковом периоде.

Каждые лишние 1,2 кг массы тела без поправки и 1,1 кг массы тела с поправкой на скорость роста за первые 18 мес. жизни увеличивают шансы иметь ожирение (риск развития ожирения) в подростковом возрасте в 3 раза (табл. 4). Каждые дополнительные 0,49 SDS, полученные из разности Z-score SDS массы тела к росту в возрасте 18 мес. и Z-score SDS веса к длине при рождении, увеличивают шансы иметь ожирение в подростковом периоде на 1,63.

### Избыточная прибавка массы тела в первые 18 мес. и сердечно-сосудистые заболевания

Клинически значимая прибавка в весе до 18 мес. достоверно влияет на развитие стабильной АГ в подростковом возрасте. Каждые 0,6 прибавки SDS, полученные из разности Z-score SDS массы тела к росту в возрасте 18 мес. и Z-score SDS веса к длине при рождении, увеличивают шансы страдать стабильной АГ в 1,83 раза ( $p=0,017$ ) (см. табл. 4).

Таблица 4

#### Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания

Показатели скорости роста	Ожирение				Артериальная гипертензия			
	B	p	Exp(B)	95% ДИ	B	p	Exp(B)	95% ДИ
Набор массы тела без поправок	1,192	<b>0,000</b>	3,295	1,97–5,50	0,136	0,493	1,14	0,77–1,69
Набор массы тела с поправкой на скорость роста	1,18	<b>0,000</b>	3,058	1,81–5,16	0,253	0,283	1,288	0,81–2,05
Изменения Z-score SDS веса к длине	0,489	<b>0,002</b>	1,63	1,19–2,22	0,604	<b>0,017</b>	1,829	1,11–2,98

Примечание: B – коэффициенты регрессионного уравнения; p – уровень значимости; Exp(B) – шансы.

### Избыточная прибавка массы тела в первые 18 мес. и атерогенез

Значимых ассоциаций между скоростью роста в раннем возрасте и толщиной комплекса интима-медиа в подростковом периоде, а также концентрациями липидов получено не было (табл. 5).

## Атерогенез

Показатель	Набор массы тела без поправок		Набор массы тела с поправкой на скорость роста		Изменения Z-score SDS веса к длине	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Общий холестерин ( $r=0,032$ )	-0,9	0,837	0,105	0,858	-0,012	0,948
Липопротеины низкой плотности ( $r=0,034$ )	0,036	0,911	-0,048	0,913	0,025	0,849
Липопротеины высокой плотности ( $r=0,06$ )	0,028	0,764	-0,044	0,695	0,015	0,695
Триглицериды ( $r=0,22$ )	-0,378	0,16	0,506	0,161	-0,065	0,553
Аполипопротеин А ( $r=0,266$ )	-0,058	0,335	0,044 ( $p=0,59$ )	0,59	-0,002	0,932
Аполипопротеин В ( $r=0,194$ )	-0,074	0,339	0,071	0,495	-0,004	0,893
Толщина комплекса интима-медиа ( $r=0,188$ )	0,006	0,856	0,006	0,893	-0,003	0,82

Примечание:  $r$  – коэффициент корреляции;  $\beta$  – стандартизованный коэффициент;  $p$  – уровень значимости

### Обсуждение

Нами было исследовано влияние различных факторов на избыточную прибавку массы тела в течение первых 18 мес. жизни у доношенных детей, не имеющих значительного дефицита питания во внутриутробном периоде. Было установлено, что чрезмерный набор массы тела в раннем возрасте связан с развитием ожирения и АГ в подростковом возрасте, данных, свидетельствующих о прямой связи с атерогенезом, получено не было. Чем меньше масса тела ребенка при рождении и больше длина, чем раньше введен прикорм и закончено исключительно грудное вскармливание, тем активнее будет рост ребенка в первые 18 мес. жизни. Эффект избыточной прибавки массы тела транслируется на будущую жизнь ребенка, многократно увеличивая шансы страдать ХНЗ как в подростковом периоде, так и во взрослой жизни.

Таким образом, учитывая данные нашего исследования, полезными видятся определение SDS массы тела к росту при проведении рутинных профилактических осмотров и расчет (см. стр. 4) разности Z-score SDS массы тела к росту в возрасте 18 мес. и Z-score SDS веса к длине при рождении.

Единственным потенциально трансформируемым и доступным фактором профилактики НИЗ в раннем возрасте является поддержание грудного вскармливания.

### Заключение

Профилактика ХНЗ должна начинаться как можно раньше. Наиболее доступной и рациональной профилактической технологией является грудное вскармливание. Первые месяцы постнатальной жизни – важное время для закладки здоровья не только для детей, перенесших неблагоприятные условия во внутриутробном периоде, но и для доношенных детей, не имеющих резкого ограничения питания. Наши дальнейшие исследования будут направлены на изучение влияния генетической составляющей на реализацию избыточной прибавки массы тела в первые 18 мес. жизни.



## Список литературы

1. Александров А.А. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков / А.А. Александров, О.А. Кисляк, И.В. Леонтьева, В.Б. Розанов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. - №8(4). - С. 253-288.
2. Ковтун О.П. Перинатальное программирование артериальной гипертензии у ребенка/ О.П. Ковтун, П.Б. Цывьян // Актуальные вопросы патофизиологии. Вестник РАМН. - 2013. - №6. - С.34-38.
3. Нетребенко О.К. Младенческие истоки хронических неинфекционных заболеваний: сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания/ О.К. Нетребенко // Педитория. - 2014. - №93(6). - С.109-117.
4. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / В.П. Куликов, Н.Л. Доронина, Л.Э. Шульгина, М.Л. Дическул, А.Г. Беспалов, Н.Г. Федюнина, С.В. Засорин, Н.В. Тимошенская, Н.Г. Хорев. - М.: ООО Фирма «Стром», 2007. - 165 с.
5. Cesar G Victora. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital/ Cesar G Victora, Linda Adair, Caroline Fall, Pedro C Hallal, Reynaldo Martorell, Linda Richter, Harshpal Singh Sachdev, and for the Maternal and Child Undernutrition Study Group// Lancet. - 2008. - №371 (9609). - С. 340-357.
6. Child growth standards //WHO [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/childgrowth/ru/> (дата обращения 21.06.2021).
7. de Onis M. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee/ de Onis M, Habicht JP// Am J Clin Nutr. - 1996. - №64. - С. 650-658.
8. Ekelund Ulf. Upward weight percentile crossing in infancy and early childhood independently predicts fat mass in young adults: the Stockholm Weight Development Study (SWEDES) / Ulf Ekelund, Ken Ong, Yvonné Linné, Martin Neovius, Soren Brage, David B Dunger, Nicholas J Wareham, Stephan Rössner// Am J Clin Nutr. - 2006. - №83. - С. 324-330.
9. Nancy F. Assessment of Child and Adolescent Overweight and Obesity/ Nancy F. Krebs, MSa, John H. Himes, Dawn Jacobson, Theresa A. Nicklas, Patricia Guilday, RNe, Dennis Styne.// Pediatrics. - 2007. - №120(Supplement 4). - С. 193-228.
10. Pignoli P. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging/ Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R// Circulation. - 1986. - №74. - С. 1399-1406.
11. Shanthi Mendis. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире 2014 г./ Shanthi Mendis, Tim Armstrong, Douglas Bettcher, Francesco Branca, Jeremy Laufer, Cecile Mace, Shanthi Mendis, Владимир Позняк, Leanne Riley, Vera Da Costa E Silva, Gretchen Stevens// Доклад ВОЗ. - Женева, 2014. [Электронный ресурс]. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/6/WHO\\_NMH\\_NVI\\_15.1\\_rus.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/6/WHO_NMH_NVI_15.1_rus.pdf?ua=1) (дата обращения 21.06.2021).