

УДК 618.2-06:616.9:618.33-007.12

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD626378>

Спектр выявляемых инфекций у беременных при различных формах задержки роста плода

Н.Г. Истомина, Е.А. Щербакова, А.Н. Баранов, Т.Б. Лебедева

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Бактериальные, вирусные и протозойные инфекции могут быть причиной выкидышей, антенатальной гибели, врожденной патологии органов или других ограниченных последствий в зависимости от возбудителя. Выявленные во время беременности инфекционные процессы могут быть связаны с патологией плаценты и задержкой роста плода.

Цель исследования — провести сравнительный анализ выявленных инфекций у беременных с различными формами задержки роста плода, а также оценить потенциальное влияние данных инфекций на исходы этого осложнения у новорожденных.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ исходов у 394 беременных с диагностированной задержкой роста плода, родоразрешенных с 2018 по 2022 г. на базе перинатального центра Архангельской областной клинической больницы. Истории родов и новорожденных получены методом сплошной выборки. В связи с переходом на новые критерии диагностики задержки роста плода сформированы четыре группы исследования. В них только 139 случаев соответствовали дельфийским критериям клинических рекомендаций Российского общества акушеров-гинекологов 2021 г. В выделенных группах проанализированы заключения микроскопических и микробиологических исследований различных локализаций у матерей в период диспансеризации по беременности и в стационаре, а также показатели последов и биологических жидкостей новорожденных в отношении их связи с неблагоприятными исходами.

Результаты. Выявлена высокая распространенность (25–70,4 %) положительных бактериологических заключений во всех группах исследования. Наиболее высоким показателем был в группе беременных с задержкой роста плода до 32 нед. (90–92 %). Сочетанные формы инфекций (в двух локализациях и более) отмечены у 59,2 % беременных с ранней задержкой роста плода против 23,3 % при поздних формах. Во всех случаях наблюдали прямую зависимость степени выраженности задержки роста плода от распространенности инфекционных процессов. Спектр выявляемых при рутинном обследовании беременных инфекций достаточно ограничен, наиболее часто обнаруживали *Candida* spp. (в 40,8 % случаев в группе контроля и 75 % — в группе исследования), *Escherichia coli* (в 22,9 и 33,3 % соответственно) и *Chlamydia trachomatis* (в 4,5 и 23,5 % соответственно). При морфологическом исследовании последа инфекционно-воспалительные поражения были наиболее значимыми и составили в группах с задержкой роста плода от 100 до 81,4 % случаев при ранней и поздней формах соответственно, преобладали признаки гематогенной трансмиссии. При анализе инфекционных поражений у плодов наличие трех локализаций инфекционного процесса и более встречалось в 90 и 45 % случаев с летальным исходом при ранней и поздней формах задержки роста плода соответственно. В группах контроля аналогичные показатели составили 40 и 15,8 %. При оценке распределения различных видов инфекционных процессов у новорожденных во всех случаях также лидировали виды *Candida* spp., *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*. Тем не менее доля совпадений по этиологическому фактору материнских и детских инфекций оказалась очень низкой (от 0 до 31 % для отдельных возбудителей), что затрудняет выбор профилактического лечения на этапе беременности.

Заключение. Выявлены косвенные, но многочисленные признаки значительной роли инфекционных процессов в формировании задержки роста плода, особенно ее ранних форм, а также влияния инфекционных процессов на исходы для новорожденных. В абсолютном большинстве случаев инфекционные процессы при беременности протекают субклинически. В настоящее время обследование беременных недостаточно для выявления групп высокого риска. Методы исследования культуральных посевов дают однообразную и, скорее всего, неполную информацию.

Ключевые слова: задержка роста плода; инфекции при беременности; инфекции перинатального периода.

Как цитировать

Истомина Н.Г., Щербакова Е.А., Баранов А.Н., Лебедева Т.Б. Спектр выявляемых инфекций у беременных при различных формах задержки роста плода // Журнал акушерства и женских болезней. 2024. Т. 73. № 3. С. 41–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD626378>

Рукопись получена: 01.02.2024

Рукопись одобрена: 19.04.2024

Опубликована online: 26.06.2024



DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD626378>

The spectrum of infections identified in pregnant women with different types of fetal growth restriction

Natalya G. Istomina, Elizaveta A. Shcherbakova, Alexey N. Baranov, Tatyana B. Lebedeva

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Bacterial, viral and protozoal infections can cause miscarriage, antenatal death, congenital organ abnormalities or other limited consequences depending on the pathogen. The role of infection processes identified during pregnancy on placental pathology and fetal growth restriction.

AIM: The aim of this study was to conduct a comparative analysis of infections identified in pregnant women with different types of fetal growth restriction, as well as to assess a potential impact of identified infections on the outcomes of fetal growth restriction in newborns in the same groups.

MATERIALS AND METHODS: We performed a retrospective analysis of outcomes for 394 pregnant women with an established diagnosis of fetal growth restriction, who had given birth from 2018 to 2022 in the Perinatal Center of the Arkhangelsk Regional Clinical Hospital. Maternal and neonatal case histories were obtained using a continuous sampling method. Considering the transition to new criteria for establishing the diagnosis of fetal growth restriction in Russia, we formed four study groups, of which only 139 cases met the Delphi criteria of clinical guidelines by Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, 2021. In the selected groups, we analyzed the results of microscopic and microbiological tests of various localizations in mothers during antepartum examination, as well as postpartum examination of the placenta and culture tests in newborns in their relation to adverse outcomes.

RESULTS: A high prevalence (25–70.4%) of positive bacteriological findings was revealed in all of the study groups. The frequency was highest in the group of pregnant women with fetal growth restriction before 32 weeks (90–92%). Combined infections (two or more localizations) were noted in 59.2% of pregnant women in groups with early fetal growth restriction compared to 23.3% in late fetal growth restriction groups. In all cases, we observed a direct relationship between the severity of fetal growth restriction and the prevalence of infections. The range of infections identified during routine examination of pregnant women is quite limited; *Candida* spp. (from 40.8% in the control group to 75% in the comparison group), *Escherichia coli* (from 22.9 to 33.3%, respectively), and *Chlamydia trachomatis* (from 4.5 to 23.5%, respectively) being identified most commonly. In a morphological study of the placenta, infectious and inflammatory lesions were the most significant and ranged from 100 to 81.4% of cases in groups with early and late fetal growth restriction, respectively, with signs of hematogenous transmission prevailed. When analyzing infectious lesions in fetuses, we have found the presence of three and more localizations of the infectious process in 90 to 45% of cases with a fatal outcome for early and late fetal growth restriction, respectively. In the control groups, similar rates were 40 and 15.8%. When assessing the distribution of various types of infectious process in newborns, *Candida* spp., *Escherichia coli*, and *Enterococcus faecalis* also took the lead in all cases. However, the percentage of the same etiology of maternal and neonatal infections turned out to be very low (from 0 to 31% for individual pathogens), which makes it difficult to apply preventive treatment during pregnancy.

CONCLUSIONS: Authors identified indirect but numerous signs of significant involvement of infectious processes in the development of fetal growth restriction, especially its early type, as well as the influence of infections on the outcomes for such newborns. In most cases, infectious processes during pregnancy are subclinical. Current screening of pregnant women is insufficient to identify high-risk groups. Examination of pregnant women for infections carried out by culture tests provide low-component and, most likely, incomplete information.

Keywords: fetal growth restriction; infections in pregnancy; perinatal infections.

To cite this article

Istomina NG, Shcherbakova EA, Baranov AN, Lebedeva TB. The spectrum of infections identified in pregnant women with different types of fetal growth restriction. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2024;73(3):41–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD626378>

Received: 01.02.2024

Accepted: 19.04.2024

Published online: 26.06.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Задержка роста плода (ЗРП), наблюдаемая примерно в 3–10 % беременностей, является одной из наиболее важных проблем в современном акушерстве, но ее этиология и патогенез до конца не изучены [1–4]. Ее чаще всего определяют при расчетной массе плода ниже 10-го перцентиля для гестационного возраста на основе пренатальной ультразвуковой оценки [1]. Это состояние связано с рядом краткосрочных и долгосрочных осложнений, способных серьезно повлиять на качество жизни новорожденного [5].

Примерно 40 % случаев ЗРП являются идиопатическими [6], а 5–24 % случаев — связаны с теми или иными инфекциями [2, 3]. К настоящему моменту задокументированы случаи ЗРП при бактериальных инфекциях, таких как микоплазмоз, листериоз, туберкулез, и инфицировании патогенным штаммом *Escherichia coli* [6]. Традиционно считается, что состав вагинальной флоры матери может повышать вероятность ЗРП. Исследования показали, что одновременное присутствие *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Trichomonas vaginalis* удваивает риск развития ЗРП [6]. Клиническая симптоматика у новорожденных может включать очень разнообразные симптомы, в том числе дыхательные расстройства, сердечно-сосудистую недостаточность, неврологические нарушения, сыпь, желтуху, гепатоспленомегалию и др. Поскольку данные о значимости различных возбудителей в патогенезе ЗРП разнятся, а также с целью оценки объема и эффективности обследования на наличие инфекции у беременных с различными формами ЗРП в настоящей работе определен инфекционный профиль у беременных и их новорожденных.

Цель исследования — сравнительный анализ выявленных инфекций у беременных с различными формами ЗРП, а также оценка потенциального влияния данных инфекций на исходы ЗРП у новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе перинатального центра Архангельской областной клинической больницы проведен ретроспективный анализ исходов 394 беременных с диагностированной ЗРП, родоразрешенных с 2018 по 2022 г. Истории родов и новорожденных получены методом сплошной выборки. Критериями включения были: возраст матери от 19 до 45 лет, спонтанно наступившая беременность одним плодом, без пороков развития плода, пренатально диагностированная ЗРП, согласие на участие в исследовании.

Срок беременности был установлен с помощью значения копчико-теменного размера плода в сроки 9⁺⁰–13⁺⁶ нед. При расхождении более чем на 5 дней результатов измерения данного показателя со сроком, вычисленным от начала последней менструации, произведена коррекция срока беременности.

Всего за указанный период в перинатальном центре родились 18 907 детей, среди них ЗРП диагностирована в 770 (4,07 %) случаях. Для исследования был начат отбор случаев в 2019 г. по критериям: одноплодные спонтанно наступившие беременности у женщин от 18 до 45 лет. Однако с учетом дважды изменившихся критериев прогноза в отечественной клинической практике группа исследования оказалась разнородной на момент начала анализа отобранных случаев. В 2022 г. с выходом новых клинических рекомендаций и пересмотром критериев диагностики ЗРП авторы повторно оценили все ранее включенные случаи, их общее количество сократилось до 139 историй родов и новорожденных. Все несоответствующие современным критериям ЗРП дети выделены в отдельную группу, всего их оказалось 255 (64,7 %). Они составили две группы контроля — с ранней и поздней формами ЗРП.

Из 139 случаев, соответствующих критериям последних клинических рекомендаций (2021), в зависимости от степени выраженности ЗРП сформированы две группы исследования. В первую группу вошли дети с ранней формой ЗРП, разделенные на подгруппы с абсолютными (окружностью живота и/или предполагаемой массой плода менее 3-го перцентиля) и относительными (окружностью живота и/или предполагаемой массой плода менее 10-го перцентиля в сочетании с пульсационным индексом в маточных артериях более 95-го перцентиля и/или пульсационным индексом в артериях пуповины более 95-го перцентиля) критериями включения. Вторая группа исследования с поздней формой ЗРП также включала случаи как с абсолютными (окружностью живота и/или предполагаемой массой плода менее 3-го перцентиля), так и с относительными (окружностью живота и/или предполагаемой массой плода менее 10-го перцентиля, замедлением динамики прироста окружности живота и/или предполагаемой массы плода, пересекающим более двух квартилей на процентильных графиках роста, а также церебрально-плацентарным отношением менее 5-го перцентиля или пульсационным индексом в артериях пуповины более 95-го перцентиля) критериями включения (табл. 1).

Поскольку отдельные подгруппы ЗРП были относительно малочисленными, дальнейший статистический анализ проводили для двух групп исследования с подтвержденным диагнозом «задержка роста плода» ранней и поздней форм. В выделенных группах были изучены истории родов и новорожденных и проанализированы заключения микроскопических исследований слизистой оболочки мочеполювых путей, микробиологических, молекулярно-биологических (полимеразной цепной реакции на *Chlamydia trachomatis*) исследований из цервикального канала и мочи матерей во II и III триместрах беременности на амбулаторном этапе и в стационаре, а также микробиологических исследований с поверхности послеродового ложа, мочи, кала, зева, мокроты у новорожденных.

Таблица 1. Распределение случаев задержки роста плода ($n = 394$) в подгруппы исследования и контроля**Table 1.** Distribution of cases of fetal growth restriction ($n = 394$) into the comparison and control subgroups

Критерий включения		Количество, n (%)	Группы случай – контроль, n (%)
До 32 недель	окружность живота и/или предполагаемая масса плода менее 3-го перцентиля	20 (5,1)	28 (7,1)
	окружность живота и/или предполагаемая масса плода менее 10-го перцентиля с относительным критерием	8 (2)	
	не соответствовали диагнозу «задержка роста плода» (группа контроля)	52 (13,2)	52 (13,2)
После 32 недель	окружность живота и/или предполагаемая масса плода менее 3-го перцентиля	41 (10,4)	111 (28,2)
	окружность живота и/или предполагаемая масса плода менее 10-го перцентиля с относительным критерием	70 (17,8)	
	не соответствовали диагнозу «задержка роста плода» (группа контроля)	203 (51,5)	203 (51,5)

Таблица 2. Распределение случаев с ранней и поздней формами задержки роста плода в зависимости от соматической патологии и анамнеза**Table 2.** Distribution of cases of early and late fetal growth restriction depending on somatic pathology and medical history

Факторы риска ЗРП	До 32 недель				После 32 недель			
	ЗРП ($n = 28$), n (%)	контроль ($n = 52$), n (%)	ОШ (95 % ДИ)	уровень p	ЗРП ($n = 111$), n (%)	контроль ($n = 203$), n (%)	ОШ (95 % ДИ)	уровень p
Индекс массы тела менее 18,5 кг/м ²	2 (7,1)	0 (0,0)	–	0,11	22 (19,8)	8 (3,9)	6 (2,5–16,2)	0,0001
Хроническая артериальная гипертензия	24 (85,7)	13 (25,0)	18 (4,7–81,1)	0,0001	40 (36)	52 (25,6)	1,63 (0,96–2,8)	0,04
Сахарный диабет	6 (21,4)	1 (19,2)	13,9 (1,49–651)	0,007	22 (19,8)	36 (17,7)	1,1 (0,6–2,0)	0,37
Курение во время беременности	13 (46,4)	18 (34,6)	1,6 (0,57–4,62)	0,21	63 (56,8)	62 (30,5)	2,98 (1,8–4,9)	0,0001
Рождение ребенка с ЗРП в анамнезе	10 (35,7)	0 (0,0)	–	0,2	16 (14,4)	8 (3,9)	4 (1,56–11,3)	0,001

Примечание. ЗРП — задержка роста плода, ОШ (95% ДИ) — отношение шансов с 95 % доверительным интервалом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с задачами исследования для сбора анамнеза разработана специальная карта обследования женщин, состоящая из нескольких разделов. Общая часть карты объединила медико-социальный и общий анамнез женщин, специальная — информацию о количестве и исходах беременностей и родов, гинекологических заболеваниях, течении настоящей беременности. Анамнестические сведения включали: возраст, данные о соматических, в том числе гинекологических, заболеваниях, информацию о состоянии репродуктивной функции.

Как известно, наиболее значимыми факторами риска являются: юный или поздний репродуктивный возраст, низкий вес, рост менее 150 см, индекс массы тела менее 18,5 кг/м², сахарный диабет, хроническая артериальная гипертензия, системная красная волчанка, курение в период беременности, наличие ребенка с ЗРП в анамнезе [1]. При анализе данных факторов риска выявлено,

что все беременные, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту, росту и показателям соматического здоровья. В группах с ранней формой ЗРП лидировали по частоте такие факторы риска, как хроническая артериальная гипертензия и сахарный диабет, в то время как для реализации поздней формы ЗРП большее значение имело курение в период беременности (табл. 2). Превалирование хронической сосудистой патологии в патогенезе ранних форм ЗРП и большее значение модифицируемых причин ЗРП (курения) для поздних форм этого осложнения отмечали и другие исследователи [7–9].

Все беременные с ЗРП были обследованы в полном объеме в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Нормальная беременность» (2020) и «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (2021) [1].

Всем женщинам, кроме поступивших в ургентном порядке с началом родов, проведено бактериологическое

Таблица 3. Положительные заключения бактериологических исследований у женщин в подгруппах с различными формами задержки роста плода**Table 3.** Positive microbiological examinations in women with different types of fetal growth restriction in the study subgroups

Локализация бактерий	До 32 недель				После 32 недель			
	ЗРП (n = 27), n (%)	контроль (n = 48), n (%)	ОШ (95 % ДИ)	уровень p	ЗРП (n = 107), n (%)	контроль (n = 192), n (%)	ОШ (95 % ДИ)	уровень p
Цервикальный канал	19 (70,4)	33 (68,8)	1,1 (0,34–3,5)	0,55	38 (35,5)	48 (25)	1,7 (0,95–2,8)	0,04
Влагалище	9 (33,3)	14 (29,2)	1,2 (0,4–3,7)	0,45	34 (31,7)	50 (26)	1,3 (0,76–2,3)	0,17
Моча	11 (40,7)	23 (47,9)	0,75 (0,26–2,1)	0,36	41 (38,3)	59 (35,9)	1,1 (0,66–1,9)	0,38
Не выявлено ни в одной из локализаций	3 (11,1)	4 (8,3)	1,4 (0,2–8,8)	0,49	37 (34,6)	35 (18,2)	2,9 (1,63–5,4)	0,0001

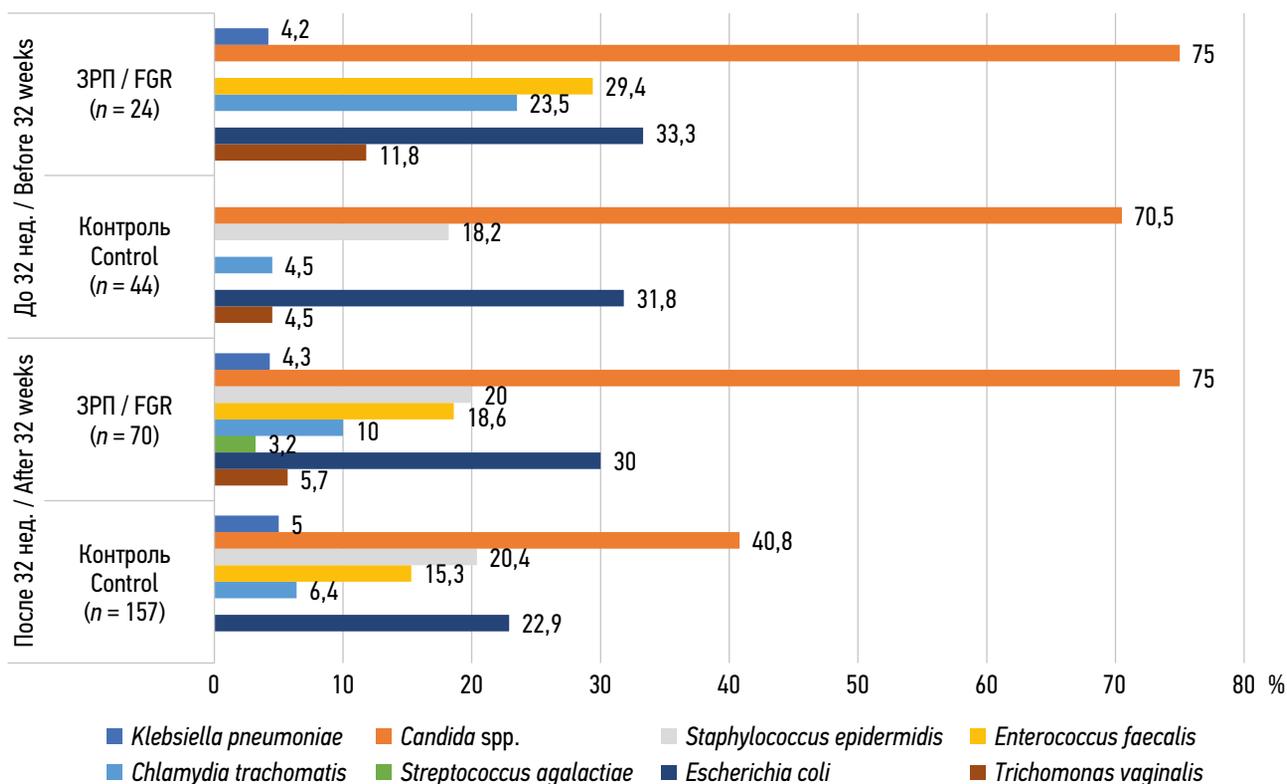
Примечание. ЗРП — задержка роста плода, ОШ (95 % ДИ) — отношение шансов с 95 % доверительным интервалом.

исследование мочи и отделяемого из половых органов в стационаре до родоразрешения. Количество положительных бактериологических заключений в подгруппах учитывали при концентрации возбудителя в материале более 10^5 . Количество положительных бактериологических заключений было высоким во всех группах исследования (от 25 до 70,4 %). Частота патологических концентраций была наиболее высокой в подгруппе беременностей до 32 нед., только у 8–10 % пациенток данной группы не было положительных заключений бактериологических исследований ни в одной из перечисленных локализаций.

Инфекции половых органов преобладали над урологическими инфекциями (табл. 3).

При этом наибольшее количество микроорганизмов выявлено в отделяемом из цервикального канала. Это соответствует данным, приведенным В.Ф. Долгушиной и соавт. (2021), об особенном значении цервицита в формировании внутриматочной инфекции и поражении плаценты при осложненной беременности [4].

Среди возбудителей инфекций у беременных наиболее часто обнаруживали *Candida* spp. (от 40,8 % в группе контроля до 75 % в группе исследования), *Escherichia*

**Рис. 1.** Распределение выявленных возбудителей инфекции у женщин в подгруппах с различными формами задержки роста плода (ЗРП)**Fig. 1.** Distribution of identified infections in women with different types of fetal growth restriction (FGR) in the study subgroups

coli (у 22,9 и 33,3 % женщин соответственно) и *Chlamydia trachomatis* (у 4,5 и 23,5 % соответственно). Во всех случаях частота выявленных возбудителей была выше в группах ЗРП, чем в группах контроля, а также их чаще отмечали в более ранние сроки, чем в более поздние. В сухих окрашенных мазках отделяемого из влагалища выявлены только два вида возбудителей: грибки рода *Candida* и в 8 случаях *Trichomonas vaginalis*, что свидетельствует о неактуальности данного вида исследования для других патогенов (рис. 1).

Сочетанные формы инфекций у матерей встречались чаще в группах с выраженной ЗРП. Например, для ранней формы две и более локализации инфекционного процесса отмечены у 59,2 % пациенток и 23,3 % при поздних формах ЗРП. В группах контроля отсутствие выявленной инфекции или одна ее локализация отмечены в 70,8 и 59,9 % соответственно.

В большинстве случаев инфекцию лечили на амбулаторном этапе. Следует отметить, что доля излеченных инфекций во всех случаях была достаточно высокой (80–100 % во всех группах). Повторное лечение потребовалось 34 (15,8 %) пациенткам.

Как и в аналогичных исследованиях [4], выявленные инфекции в абсолютном большинстве случаев протекали

субклинически, и топические диагнозы не были установлены. Хориоамнионит, проявляемый системной воспалительной реакцией и ясной клинической картиной, зарегистрирован в 3 (15 %) случаях с ранней формой ЗРП и весом плода менее 3-го перцентиля. Всего выявлено клинически 20 случаев хориоамнионита. В группах контроля при весе плодов более 10-го перцентиля такой диагноз не отмечен.

С учетом диагностированной ЗРП, а также других осложнений беременности большинство (60,5 %) женщин родоразрешены досрочно. Относительно высокими были доли оперативных (56,7 %) и индуцированных (19,9 %) родов.

Известно, что при сложности диагностирования внутриматочной инфекции в период беременности верификация этого состояния возможна на основании морфологического исследования плаценты [4, 10]. При анализе данных гистологического исследования плацент в настоящем исследовании использованы рекомендации, разработанные Amsterdam Placenta Workshop Group (2014). Согласно предложенной классификации все изменения плаценты объединены в три группы: сосудистые, воспалительные и так называемые другие нарушения [10].

Таблица 4. Морфологическое исследование плаценты в подгруппах с различными формами задержки роста плода

Table 4. Morphological examination of the placenta in women with different types of fetal growth restriction in the study subgroups

Патологические изменения плаценты		До 32 недель				После 32 недель			
		ЗРП (n = 28), n (%)	контроль (n = 52), n (%)	ОШ (95 % ДИ)	уровень p	ЗРП (n = 111), n (%)	контроль (n = 203), n (%)	ОШ (95 % ДИ)	уровень p
Сосудистые причины	материнские стромально-сосудистые нарушения	23 (82,1)	21 (40,4)	6,8 (2–25)	0,0003	92 (82,9)	78 (38,4)	7,8 (4,3–14,5)	0,0001
	плодные стромально-сосудистые нарушения	18 (64,3)	16 (30,8)	4,05 (1,4–12)	0,004	70 (63,1)	88 (43,3)	2,2 (1,4–3,7)	0,0006
	нарушение целостности сосудов	5 (17,9)	6 (11,5)	1,67 (0,4–7)	0,32	31 (27,9)	30 (14,8)	2,2 (1,2–4,1)	0,004
Воспалительно-иммунные процессы	инфекционно-воспалительные поражения	28 (100)	48 (92,3)	–	0,17	97 (87,4)	132 (65,0)	3,7 (1,9–7,6)	0,0001
	иммунные/идиопатические воспалительные поражения	3 (10,7)	5 (9,6)	1,1 (0,2–6,4)	0,57	7 (6,3)	4 (2,0)	3,3 (1,02–15,9)	0,04
Другие процессы в плаценте	массивные отложения периворсинкового фибрина	15 (53,6)	19 (36,5)	2 (0,7–5,7)	0,1	53 (47,7)	36 (17,7)	4,2 (2,4–7,4)	0,0001
	аномалии формы плаценты или прикрепления пуповины	11 (39,3)	14 (26,9)	1,8 (0,6–5,2)	0,2	25 (22,5)	38 (18,7)	1,3 (0,7–2,3)	0,25
	другое	12 (42,9)	11 (21,2)	2,2 (0,6–7,8)	0,1	29 (26,1)	26 (12,8)	1,5 (0,6–3,7)	0,23

Примечание. ЗРП — задержка роста плода, ОШ (95 % ДИ) — отношение шансов с 95 % доверительным интервалом.

Наиболее выраженными морфологическими причинами, ассоциированными с ЗРП, оказались инфекционно-воспалительные поражения, выявленные в группах с ЗРП не менее чем в 81,4 %, а в подгруппе до 32 нед. — в 100 % (!) случаев. Другим значимым фактором, как и в аналогичных исследованиях, были сосудистые причины, преимущественно материнские, обнаруженные в тех же группах не менее чем в 75 % случаев. Кроме того, анализ гистологических заключений позволил увидеть прямо-пропорциональную зависимость частоты аномалий формы плаценты или прикрепления пуповины (бокового или оболочечного) от срока гестации во время появления ЗРП и степени выраженности данного осложнения. Эти признаки редко указывают среди существенных причин ЗРП, но с учетом возможности их обнаружения при УЗИ следует обязательно фиксировать данные показатели в протоколах второго скрининга (табл. 4).

Все воспалительные процессы можно разделить на острые и хронические. При этом острые воспалительно-

клеточные реакции развиваются при восходящем бактериальном инфицировании. Клинически у матери они проявляются в виде хориоамнионита, а у плода — в виде фетального и/или пуповинного васкулита. В то же время хронические воспалительные клеточные реакции (виллит, интервиллузит) принято считать результатом гематогенной циркуляции инфекционных агентов. Листерииоз может вызывать развитие всех трех компонентов: хориоамнионита, виллита и интервиллузита [10].

При анализе гистологических заключений (табл. 5) в большинстве случаев инфекционно-воспалительных поражений встречались виллит и интервиллузит, что позволяет предположить большую значимость гематогенной трансмиссии.

Следует отметить, что положительные заключения бактериологических исследований послерода выявлены только в 93 (23,6 %) случаях, в то время как патологоанатомическая картина воспалительного процесса подтверждена в 305 (77,4 %) случаях, а при ЗРП в сроке до 32 нед.

Таблица 5. Инфекционно-воспалительные поражения плаценты в группах с различными формами задержки роста плода, по данным морфологического исследования последов

Table 5. Infectious and inflammatory lesions of the placenta in women with different types of fetal growth restriction in the study groups according to morphological examination

Инфекционно-воспалительное поражение плаценты	До 32 недель				После 32 недель			
	ЗРП (<i>n</i> = 28), <i>n</i> (%)	контроль (<i>n</i> = 48), <i>n</i> (%)	ОШ (95 % ДИ)	уровень <i>p</i>	ЗРП (<i>n</i> = 97), <i>n</i> (%)	контроль (<i>n</i> = 132), <i>n</i> (%)	ОШ (95 % ДИ)	уровень <i>p</i>
Хориоамнионит	6 (21,4)	9 (18,8)	1,2 (0,3–4,3)	0,5	21 (21,6)	24 (18,2)	1,3 (0,6–2,5)	0,3
Васкулит	9 (32,1)	6 (12,5)	3,3 (1,8–12,9)	0,04	28 (28,9)	22 (16,7)	2,02 (1,02–4,03)	0,02
Виллит	15 (53,6)	37 (77,1)	1,34 (1,1–1,5)	0,03	75 (77,3)	104 (78,8)	0,9 (0,5–1,8)	0,5
Интервиллузит	15 (53,6)	29 (60,4)	0,8 (0,3–2,2)	0,4	56 (57,7)	58 (43,9)	1,8 (1,1–3,1)	0,03

Примечание. ЗРП — задержка роста плода, ОШ (95 % ДИ) — отношение шансов с 95 % доверительным интервалом.

Таблица 6. Нозологические формы инфекционных заболеваний у новорожденных в зависимости от формы задержки роста плода

Table 6. Nosological entities of infectious diseases in newborns depending on the type of fetal growth restriction

Нозологическая форма заболевания	До 32 недель				После 32 недель			
	ЗРП (<i>n</i> = 28), <i>n</i> (%)	контроль (<i>n</i> = 52), <i>n</i> (%)	ОШ (95 % ДИ)	уровень <i>p</i>	ЗРП (<i>n</i> = 111), <i>n</i> (%)	контроль (<i>n</i> = 203), <i>n</i> (%)	ОШ (95 % ДИ)	уровень <i>p</i>
Пневмония	10 (35,7)	11 (21,2)	2,9 (1,4–6,6)	0,003	36 (32,4)	39 (19,0)	2,56 (0,6–10,3)	0,1
Генерализованная инфекция (сепсис)	11 (39,3)	6 (11,5)	7,2 (1,9–13,1)	0,03	21 (18,9)	8 (4,0)	2,2 (1,3–3,8)	0,001
Острая кишечная инфекция	4 (14,3)	5 (9,6)	1,8 (1,1–2,9)	0,008	16 (14,4)	22 (11,0)	5,8 (1,9–18,8)	0,025
Инфекция мочевых путей	8 (28,6)	13 (25)	1,3 (0,8–2,1)	0,2	27 (24,3)	30 (15,0)	1,7 (1,1–2,9)	0,01
Инфекция кожи и под-кожной клетчатки	3 (10,7)	5 (9,6)	1,4 (0,2–15,4)	0,5	8 (7,2)	10 (5,0)	6,1 (0,4–13,7)	0,12

Примечание. ЗРП — задержка роста плода, ОШ (95% ДИ) — отношение шансов с 95 % доверительным интервалом.

Таблица 7. Сочетанные формы инфекций у новорожденных в группах с различными формами задержки роста плода в случаях с летальным исходом в перинатальном периоде

Table 7. Combined types of infections in newborns with different types of fetal growth restriction in the study groups in cases with fatal outcome in the perinatal period

Количество локализаций инфекции	До 32 недель				После 32 недель			
	ЗРП (<i>n</i> = 10; 35,71 %), <i>n</i> (%)	контроль (<i>n</i> = 5; 9,6 %), <i>n</i> (%)	ОШ (95 % ДИ)	уровень <i>p</i>	ЗРП (<i>n</i> = 20; 18,0 %), <i>n</i> (%)	контроль (<i>n</i> = 19; 9,3 %), <i>n</i> (%)	ОШ (95 % ДИ)	уровень <i>p</i>
0	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–
1	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	5 (25,0)	4 (21)	1,3 (0,2–7,6)	0,5
2	1 (10,0)	1 (20,0)	0,4 (0,005–13,5)	0,3	0 (0,0)	2 (10,5)	–	0,2
3	6 (60,0)	2 (40,0)	2,3 (0,2–17,2)	0,4	6 (30,0)	3 (15,8)	3,6 (0,5–4,1)	0,1
4 и более	3 (30,0)	0 (0,0)	–	0,3	3 (15,0)	0 (0,0)	–	0,12

Примечание. ЗРП — задержка роста плода, ОШ (95 % ДИ) — отношение шансов с 95 % доверительным интервалом.

беременности — в 100 % случаев. Это может свидетельствовать о том, что существует проблема недостаточной диагностики инфекционных заболеваний не только половой и мочевой систем, но и инфекций с гематогенной трансмиссией на этапе беременности.

При анализе историй новорожденных вызвали интерес распространенность и специфика инфекционных осложнений в зависимости от форм ЗРП, а также сочетание с инфекциями, выявленными у их матерей на этапе беременности. Нозологические формы инфекционных процессов представлены в табл. 6. Распространенность всех нозологических форм превалировала в ранние сроки и была

более значимой в группах исследования, чем в группах контроля.

Материалом для бактериологического исследования были кровь, моча, мокрота, ликвор, кал новорожденных, также производили забор мазков из зева и с кожи. Всего в исследование включено 1270 бактериологических заключений. Чаще всего положительные заключения получали при исследовании последа и мочи новорожденных из подгрупп с ЗРП (в 8,7–23 % случаев).

ЗРП связана с высокой перинатальной летальностью. В настоящем исследовании, как и в аналогичных работах, летальность зависела от срока гестации

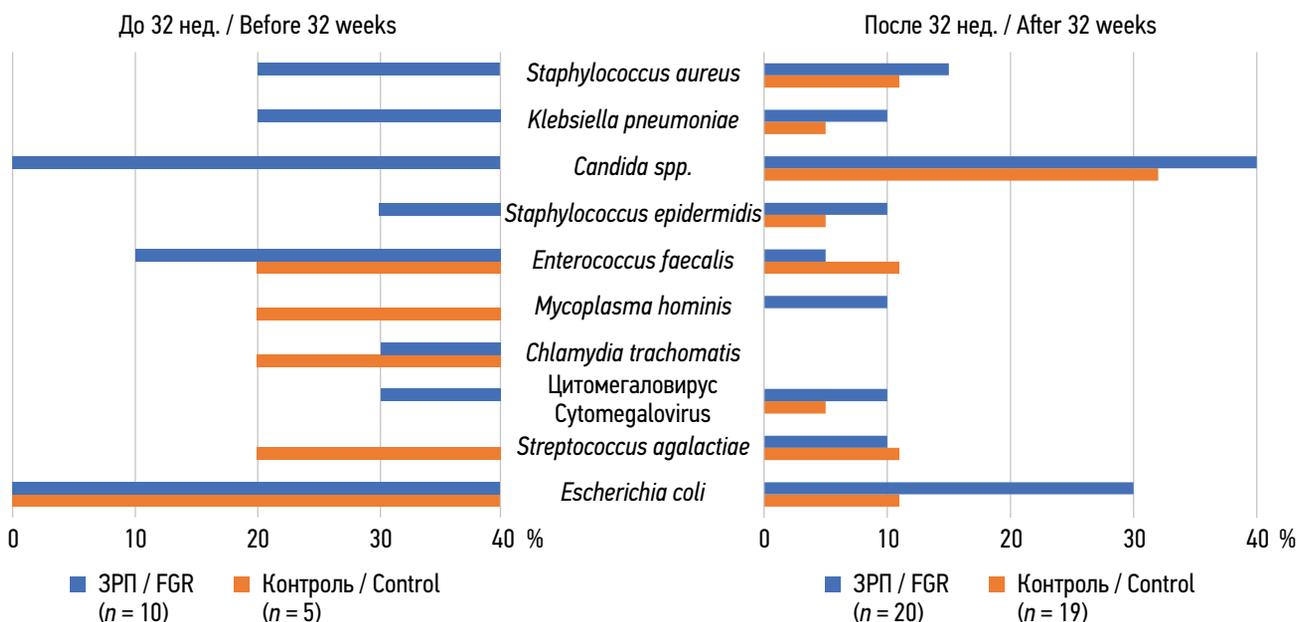


Рис. 2. Распределение выявленных инфекций у новорожденных в случаях летальности в группах ранней и поздней форм задержки роста плода (ЗРП)

Fig. 2. Distribution of identified infections in newborns in the study groups of early and late fetal growth restriction (FGR) in cases of mortality

Таблица 8. Распределение инфекций, совпадающих у матери и новорожденного, в группах с различными формами задержки роста плода (отношение к положительным заключениям микробиологического исследования)

Table 8. Proportions of infections coinciding in the mother and newborn with different types of fetal growth restriction in the study groups (in relation to positive microbiological tests)

Инфекции, совпадающие у матери и плода	До 32 недель		После 32 недель		Количество совпадений по этиологии (n = 356)
	ЗРП (n = 19), n (%)	контроль (n = 48), n (%)	ЗРП (n = 97), n (%)	контроль (n = 192), n (%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (5,3)	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	3 (0,8)
<i>Candida</i> spp.	6 (31,6)	3 (6,3)	9 (9,3)	6 (3,1)	21 (5,9)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (1,0)	2 (1,0)	4 (1,1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (15,8)	0 (0,0)	2 (2,1)	8 (4,2)	13 (3,7)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,6)

Примечание. ЗРП — задержка роста плода, ОШ (95 % ДИ) — отношение шансов с 95 % доверительным интервалом.

и степени выраженности ЗРП. При анализе сочетанных инфекционных поражений выявлено, что факт наличия той или иной инфекции установлен в абсолютном большинстве случаев с летальным исходом (табл. 7). При этом наличие трех локализаций инфекции и более встречалось в 90 и 45 % случаев с летальным исходом среди новорожденных с ранними и поздними формами ЗРП соответственно. В группах контроля аналогичные показатели составили 40 и 15,8 %. Это свидетельствует о важности предупреждения или купирования инфекционного процесса для повышения выживаемости новорожденных.

При оценке распределения различных видов инфекций во всех случаях, в том числе с летальным исходом, в зависимости от формы ЗРП лидировали виды *Candida* spp., *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*. Кроме того, для поздней неонатальной летальности имели значение *Klebsiella pneumoniae* и *Streptococcus agalactae* (рис. 2).

Несмотря на высокую распространенность относительно небольшого количества одних и тех же возбудителей доля совпадений по этиологическому фактору детских и материнских инфекций была очень низкой (табл. 8). Это ставит под вопрос эффективность профилактической антибактериальной терапии на этапах беременности и родов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, обследование пациенток с различными формами ЗРП на этапе беременности выполнено в соответствии с общепринятыми стандартами и в полном объеме. Исключение составили единичные случаи, когда пациентка поступала в стационар в родах без обследования на догоспитальном этапе. Доля положительных бактериологических заключений была достаточно высокой (25–81,8 %) во всех группах, но максимальные значения отмечены в группе беременных на сроке до 32 нед., а также в группах с ЗРП ниже 3-го перцентиля. Высокую распространенность бактериальных инфекций в группах

контроля можно объяснить отсутствием в них здоровых женщин с неотягощенной беременностью.

В целом информативность рутинного бактериологического обследования беременных и новорожденных вызывает вопросы в связи с малым видовым разнообразием вне зависимости от материала забора. Это подтверждают результаты молекулярно-генетических исследований в группах беременных с различными осложнениями, в том числе ЗРП [6, 11, 12]. В настоящее время в отношении таких инфекций как гонорея и трихомониаз у беременных в рутинной практике до сих пор используют малоинформативное микроскопическое исследование окрашенного мазка, а вирусные инфекции, потенциально опасные для плода, исследуют очень выборочно даже при наличии осложнений беременности. Обследование на наличие ассоциированных, по данным многочисленных вышеупомянутых исследований [2, 3, 6], с ЗРП микоплазмоза, уреоплазмоза, листериоза и прочих инфекций не регламентировано действующими клиническими рекомендациями. По мнению авторов настоящего исследования, в период прегравидарной подготовки или беременности необходимо применять более чувствительные методики в отношении большего количества потенциальных возбудителей [13, 14].

Несмотря на широкую распространенность инфекционных процессов, они в абсолютном большинстве случаев протекали субклинически. После амбулаторного лечения большинство тестов на их наличие были отрицательными. Тем не менее патоморфологическое исследование последов выявило прямо-пропорциональную зависимость признаков воспаления и степени выраженности ЗРП. Во всех группах исследования инфекционно-воспалительные изменения были более выраженными, чем сосудистые, считающиеся основным фактором риска ЗРП. Это может свидетельствовать о том, что существует проблема недостаточной диагностики не только инфекционных заболеваний половой и мочевой систем беременных, но и инфекций с преимущественно гематогенной трансмиссией.

С другой стороны, у низкой выявляемости патогенов могут быть другие причины. Так, в научной литературе можно встретить предположения о связи «стерильного» интраамниального воспаления с наличием микробных биопленок. Присутствие таких форм биоценоза может объяснить трудность определения возбудителей, а также их резистентность к антибактериальной терапии [4]. Предметом дискуссии также являются результаты различных исследований с выводами о существовании нормального плацентарного микробиома. Первые результаты протеомных исследований плацент в норме и при ЗРП предполагают, что наряду с патогенной, существует «протективная» флора или какие-то протективные микробные ассоциации [11]. Четвертым компонентом, объясняющим выраженность морфологических и функциональных нарушений в структурах фетоплацентарного комплекса на фоне отсутствия ясной клинической картины при инфекционном поражении, считают особенности функционирования иммунной системы матери [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе результатов микробиологического обследования беременных с различными формами ЗРП и их новорожденных, а также морфологического и микробиологического обследования последов выявлены косвенные, но многочисленные признаки значительной роли инфекционных процессов в формировании ЗРП, а именно:

- во всех случаях частота выявленных возбудителей у беременных была выше в группах ЗРП, чем в группах контроля и в более ранние сроки, чем в более поздние;
- сочетанные формы инфекций у матерей встречались чаще в группах с выраженной ЗРП, составляя до 59 %;
- наиболее значимыми морфологическими причинами ЗРП были инфекционно-воспалительные поражения последа (в 81,4–100 % случаев);
- у новорожденных распространенность всех нозологических форм воспалительных заболеваний превалировала в группах исследования;
- наличие той или иной инфекции (чаще — их сочетаний) установлено в абсолютном большинстве случаев с летальным исходом.

При этом важно отметить, что воспалительные процессы во время беременности протекали преимущественно субклинически. В настоящее время обследование беременных недостаточно для выявления групп высокого риска. Очевидно, что рутинное бактериологическое исследование на этапе беременности не обладает высокой информативностью и не предоставляет полный объем данных для прогнозирования исходов у новорожденного с ЗРП. Клинические рекомендации не включают обязательного списка обследования на наличие уже известных

при ЗРП патогенов (лиστεриоза, микоплазмоза, уреоплазмоза и др.). Методы обследования путем культуральных посевов дают однообразную и, скорее всего, неполную информацию.

Возможно, решение проблемы отчасти в расширении спектра исследований на наличие инфекций для беременных группы риска развития ЗРП методом комплексной полимеразной цепной реакции для более достоверной диагностики и последующего обоснованного применения антимикробных препаратов. Кроме того, очень перспективными представляются исследования особенностей иммунного ответа у беременных с ранними формами ЗРП, а также изучение роли различных микробных ассоциаций при данной патологии в сравнении с показателями при нормальном течении беременности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

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

Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.Г. Истомина* — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста; *Е.А. Щербакова* — обзор литературы, сбор, анализ и статистическая обработка данных, написание текста; *А.Н. Баранов* — анализ полученных данных, внесение окончательной правки; *Т.Б. Лебедева* — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (№ 02/03-21 от 31.03.2021).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study had no funding.

Competing interests. The authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Author contribution. All the authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article as well as read and approved the final version before its publication.

Personal contribution of the authors: *N.G. Istomina* — concept and design of the study, data analysis, writing the main part of the text; *E.A. Shcherbakova* — literature review, data collection, analysis and statistical processing, text writing; *A.N. Baranov* — analysis of the obtained data, making final edits; *T.B. Lebedeva* — collection and processing of materials, analysis of the data obtained, text writing.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Northern State Medical University (No. 02/03-21 dated 31.03.2021).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российское общество акушеров-гинекологов. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации. 2022. Дата обращения: 01.03.2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/722_1
2. Посисеева Л.В., Киселева О.Ю., Глик М.В. Задержка роста плода: причины и факторы риска // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2021. Т. 9, № 2(32). С. 92–99. EDN: KERKLZ doi: 10.33029/2303-9698-2021-9-2-92-99
3. Куклина Л.В., Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В. Роль инфекционного фактора в формировании задержки роста плода и исходы гестации // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2020. № 2(81). С. 20–25. EDN: VNJNLI doi: 10.24411/2686-7338-2020-10017
4. Долгушина В.Ф., Курносенко И.В., Асташкина М.В. Внутриматочная инфекция во время беременности // Акушерство и гинекология. 2021. № 6. С. 41–46. EDN: YFVXP doi: 10.18565/aig.2021.6.41-46
5. Kamphof H.D., Posthuma S., Gordijn S.J., et al. Fetal growth restriction: mechanisms, epidemiology, and management // *Maternal-Fetal Medicine*. 2022. Vol. 4, N. 3. P. 186–196. doi: 10.1097/FM9.000000000000161
6. Germain M., Krohn M.A., Hillier S.L., et al. Genital flora in pregnancy and its association with intrauterine growth retardation // *J Clin Microbiol*. 1994. Vol. 32, N. 9. P. 2162–2168. doi: 10.1128/jcm.32.9.2162-2168.1994
7. Battarbee A.N., Sinkey R.G., Harper L.M., et al. Chronic hypertension in pregnancy // *Am J Obstet Gynecol*. 2020. Vol. 222, N. 6. P. 532–541. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1243
8. Levy M., Alberti D., Kovo M., et al. Placental pathology in pregnancies complicated by fetal growth restriction: recurrence vs. new

- onset // *Arch Gynecol Obstet*. 2020. Vol. 301, N. 6. P. 1397–1404. doi: 10.1007/s00404-020-05546-x
9. Li R., Lodge J., Flatley C., et al. The burden of adverse obstetric and perinatal outcomes from maternal smoking in an Australian cohort // *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019. Vol. 59, N. 3. P. 356–361. doi: 10.1111/ajo.12849
10. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты // Акушерство и гинекология. 2016. № 4. С. 16–23. EDN: VWWWJN doi: 10.18565/aig.2016.4.16-23
11. Stupak A., Geça T., Kwaśniewska A., et al. Comparative analysis of the placental microbiome in pregnancies with late fetal growth restriction versus physiological pregnancies // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, N. 8. P. 6922. doi: 10.3390/ijms24086922
12. Prince A.L., Chu D.M., Seferovic M.D., et al. The perinatal microbiome and pregnancy: moving beyond the vaginal microbiome // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015. Vol. 5, N. 6. doi: 10.1101/cshperspect.a023051
13. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Российское общество акушеров-гинекологов. Урогенитальный трихомониаз. Клинические рекомендации. 2022. Дата обращения: 01.03.2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/241_2
14. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Российское общество акушеров-гинекологов. Гонококковая инфекция. Клинические рекомендации. 2022. Дата обращения: 01.03.2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/218_1

REFERENCES

1. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Insufficient fetal growth requiring maternal medical care (fetal growth restriction). Clinical recommendations*. 2022. (In Russ.) [cited 2024 Jan 3] Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/722_1
2. Posiseeva LV, Kiseleva OYu, Glik MV. Fetal growth restriction: causes and risk factors. *Obstetrics and Gynecology. News. Views. Education*. 2021;9(2):92–99. EDN: KERKLZ doi: 10.33029/2303-9698-2021-9-2-92-99
3. Kuklina LV, Kravchenko EN, Krivchik GV. The role of the infectious factor in the formation of fetal growth retardation and gestation outcomes. *Mother and baby in Kuzbass*. 2020;2(81):20–25. EDN: VNJNLI doi: 10.24411/2686-7338-2020-10017
4. Dolgushina VF, Kurnosenko IV, Astashkina MV. Intrauterine infection during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;(6):41–46. EDN: YFVXP doi: 10.18565/aig.2021.6.41-46
5. Kamphof HD, Posthuma S, Gordijn SJ, Wessel G. Fetal growth restriction: mechanisms, epidemiology, and management. *Maternal-Fetal Medicine*. 2022;4(3):186–196. doi: 10.1097/FM9.000000000000161
6. Germain M, Krohn MA, Hillier SL, et al. Genital flora in pregnancy and its association with intrauterine growth retardation. *J Clin Microbiol*. 1994;32(9):2162–2168. doi: 10.1128/jcm.32.9.2162-2168.1994
7. Battarbee AN, Sinkey RG, Harper LM, et al. Chronic hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):532–541. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1243
8. Levy M, Alberti D, Kovo M, et al. Placental pathology in pregnancies complicated by fetal growth restriction: recurrence

- vs. new onset. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(6):1397–1404. doi: 10.1007/s00404-020-05546-x
9. Li R, Lodge J, Flatley C, et al. The burden of adverse obstetric and perinatal outcomes from maternal smoking in an Australian cohort. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019;59(3):356–361. doi: 10.1111/ajo.12849
10. Shchegolev AI. Current morphological classification of damages to the placenta. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(4):16–23. (In Russ.) EDN: VWWWJN doi: 10.18565/aig.2016.4.16-23
11. Stupak A, Geça T, Kwaśniewska A, et al. Comparative analysis of the placental microbiome in pregnancies with late fetal growth restriction versus physiological pregnancies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):6922. doi: 10.3390/ijms24086922
12. Prince AL, Chu DM, Seferovic MD, et al. The perinatal microbiome and pregnancy: moving beyond the vaginal microbiome. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(6). doi: 10.1101/cshperspect.a023051
13. All-Russian public organization «Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists», Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Urogenital trichomoniasis. Clinical recommendations*. 2022. (In Russ.) [cited 2024 Jan 3] Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/241_2
14. All-Russian public organization «Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists», Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Gonococcal infection. Clinical recommendations*. 2022. (In Russ.) [cited 2024 Jan 3] Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/218_1

ОБ АВТОРАХ

Наталья Георгиевна Истомина, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-9214-8923;
eLibrary SPIN: 3839-9145;
e-mail: nataly.istomina@gmail.com

Елизавета Алексеевна Щербакова;
ORCID: 0000-0001-6297-4415;
eLibrary SPIN: 3368-0356;
e-mail: liza140395@rambler.ru

* **Алексей Николаевич Баранов**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 163000, Архангельск, Троицкий пр., д. 51;
ORCID: 0000-0003-2530-0379;
eLibrary SPIN: 5935-5163;
e-mail: a.n.baranov2011@yandex.ru

Татьяна Борисовна Лебедева, канд. мед. наук, доцент;
e-mail: tlb2013@yandex.ru

AUTHORS INFO

Natalya G. Istomina, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-9214-8923;
eLibrary SPIN: 3839-9145;
e-mail: nataly.istomina@gmail.com

Elizaveta A. Shcherbakova, MD;
ORCID: 0000-0001-6297-4415;
eLibrary SPIN: 3368-0356;
e-mail: liza140395@rambler.ru

* **Alexey N. Baranov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 51 Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia;
ORCID: 0000-0003-2530-0379;
eLibrary SPIN: 5935-5163;
e-mail: a.n.baranov2011@yandex.ru

Tatyana B. Lebedeva, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
e-mail: tlb2013@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author