

**Е.А. Блинецова<sup>2</sup>, Н.И. Кулакова<sup>1</sup>, Л.К. Антонова<sup>1</sup>**  
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗАДЕРЖКЕ ВНУТРИУТРОБНОГО**  
**РАЗВИТИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

<sup>1</sup>*ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь*

<sup>2</sup>*ГБУЗ «Областной перинатальный центр» г. Твери*

**Статья представляет обзор современных представлений о факторах риска рождения недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития, особенностях адаптации этих детей в неонатальном периоде и влиянии задержки развития на состояние здоровья в дальнейшем.**

*Ключевые слова: недоношенные дети, задержка внутриутробного развития, факторы риска, адаптация в неонатальном периоде.*

**MODERN CONCEPTS OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION**  
**IN PREMATURE INFANTS (LITERATURE REVIEW)**

**E.A. Bliznetsova<sup>2</sup>, N.I. Kulakova<sup>1</sup>, L.K. Antonova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Tver State medical University*

<sup>2</sup>*Tver Regional perinatal center*

**The article presents an overview of modern concepts about the risks of premature birth of children with intrauterine growth retardation, features of adaptation of these children in the neonatal period and the impact of the delay on the state of health in the future.**

*Key words: preterm infants, intrauterine growth retardation, risk factors, adaptation in the neonatal period.*

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) представляет собой важную медико-социальную проблему. Ее частота у новорожденных не имеет тенденции к снижению, что обусловлено неудовлетворительным состоянием здоровья беременных, широким внедрением в практику здравоохранения комплекса лечебных мероприятий, направленных на сохранение беременности у больных женщин, интенсивным развитием репродуктивных технологий, а также методов реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей.

По данным, полученным при изучении популяции новорожденных г. Москвы, число детей с ЗВУР составляет 42,3 на 1000 детей, родившихся живыми в срок, и 128,3 на 1000 детей, родившихся живыми преждевременно

По мнению многих авторов, ЗВУР является неблагоприятным фоном, влияющим как на заболеваемость и смертность в периоде новорожденности, так и на дальнейшее развитие ребенка. Перинатальная заболеваемость и смертность среди детей с ЗВУР в 4-8 раз превышает таковую у детей с массой тела при рождении, соответствующей сроку гестации. Существенный вклад указанная патология вносит в развитие детской инвалидности. Более чем у половины недоношенных детей с ЗВУР в раннем возрасте отмечается отставание в физическом развитии, у 40-60% детей – задержка интеллектуального развития. В этой группе детей отмечается повышенный риск развития неврологической патологии, такой как детский церебральный паралич, эпилепсия, умственная отсталость.

По данным Е. Morsing и М. Asard, в раннем школьном возрасте недоношенные дети с задержкой внутриутробного роста испытывают большие затруднения в обучении в сравнении с остальными недоношенными детьми.

R. Cristobal и J.S. Oghalai высказывают мнение, что недоношенность и низкая масса тела при рождении представляют фактор риска по тугоухости и глухоте.

По определению Г.М. Дементьевой, ЗВУР диагностируют у детей, имеющих недостаточную массу тела при рождении по отношению к их гестационному возрасту, т.е. когда величина массы тела ниже 10 % центиля при сроке беременности матери и (или) морфологический индекс зрелости, отстающий на 2 и более недель от истинного гестационного возраста.

Кроме того, для характеристики детей с недостаточной массой тела используется термин «маленький к сроку» (small for date), рекомендованный ВОЗ с 1961 года. В Международной классификации болезней ВОЗ 10

пересмотра это состояние находится в рубрике P05 – «замедление роста и недостаточность питания плода».

Среди детей с ЗВУР выделяют 2 группы: 1) доношенные (родившиеся после окончания 37 недели беременности) и переношенные (родившиеся на 42 неделе беременности и позже); 2) недоношенные дети с массой тела меньшей, для данного срока гестации.

Следует отметить, что до настоящего времени отсутствует единая классификация ЗВУР. J.L. Ballard и соавт. (выделяют следующие клинические варианты ЗВУР: симметричный, характеризующийся замедлением скорости роста всех размеров плода; асимметричный, для которого характерно уменьшение массы тела непропорционально по отношению к длине и окружности головы; смешанный.

В то же время Г.М. Дементьева в своей работе выделяет 3 клинических варианта ЗВУР: гипотрофический, соответствующий асимметричному варианту; гипопластический – аналог симметричного варианта; диспластический или дистрофический, характеризующийся выраженными диспропорциями, нарушениями телосложения, стигмами дисэмбриогенеза, трофическими расстройствами и отеками на фоне значительного снижения массы тела, уменьшением длины и окружности головы. Именно эта классификация наиболее часто используется в практике неонатолога.

Формирование ЗВУР – сложный, многоэтапный и пролонгированный во времени процесс, зависящий от комплекса факторов: генеалогических, биологических и социально-средовых. Ведущая роль в патогенезе ЗВУР принадлежит нарушению маточно-плацентарного кровообращения, которое приводит к гипоксии, каскаду метаболических и функциональных нарушений у плода и новорожденных.

Имеются сведения о существовании генетического фактора, предрасполагающего к гипотрофии плода. В 5-15% случаев синдром задержки развития плода сочетается с преимущественно хромосомными аномалиями развития. Несмотря на то, что масса тела новорожденных может

отражать естественные генетические различия, особую роль в реализации механизмов, приводящих к рождению детей с малой массой, играют патологические средовые влияния. Приводятся данные, согласно которым до 62 % случаев индивидуальной вариации массы тела при рождении можно связать с этими влияниями, тогда как с действием генов матери связано 20 %, а с непосредственным влиянием генома плода – 18 % различий.

Одним из основных факторов, приводящих к ЗВУР, являются неблагоприятные социально-экономические условия: безработица, неполные семьи, курение, употребление наркотиков, возраст матери старше 34 лет.

К причинам, приводящим к рождению детей с малой массой тела, относят возраст матери и количество родов в анамнезе. Группу риска составляют также юные первородящие в возрасте 15-17 лет. Это связано с анатомической и функциональной незрелостью, а также с несовершенством приспособительных реакций материнского организма.

Частота ЗВУР увеличивается у женщин с исходной массой тела менее 50 кг и прибавкой массы тела за время беременности менее 7 кг. Так, Г.М. Савельева и соавт. обнаружили, что у 28,9% женщин, родивших детей с ЗВУР, прибавка массы тела за беременность была менее 8 кг.

Данные литературы указывают, что дети с низкой массой тела рождаются в основном у женщин, рост которых не превышает 160 см. По данным В.В. Пчелинцева и А.В. Сидорова, каждая третья женщина (32,7%), родившая ребенка с ЗВУР, имела рост менее 160 см, лишь в 9% случаев он превышал 170 см.

Не вызывает сомнения важная роль инфекционного фактора в генезе ЗВУР. Так, при изучении гинекологического анамнеза у женщин, родивших детей с ЗВУР, наибольшее значение имели кольпиты, воспалительные заболевания придатков матки, эндометрит. С одной стороны, ЗВУР является одним из наиболее часто встречающихся симптомов внутриутробного инфицирования, с другой – он предрасполагает к антенатальному инфицированию.

Экстрагенитальные заболевания, так же как инфекции, являются неблагоприятным фоном, на котором развиваются осложнения беременности, увеличивая риск развития ЗВУР. По данным И.М. Ордянц и Ф.А. Курбановой, в структуре экстрагенитальной патологии у женщин, родивших детей с ЗВУР, на первом месте была анемия (26,2%), на втором – заболевания почек и мочевыводящих путей (5,2%), на третьем – нейроциркуляторная дистония (5,1%).

Исследованиями Л.Е. Климовой и соавт. показано, что у беременных с врожденными оперированными пороками сердца ЗВУР зарегистрирован в 25,8% случаев.

Нарушение развития плода, высокую перинатальную смертность при артериальной гипертензии связывают с расстройством гемодинамики и газообмена, а также с нарушением реологических свойств крови. Гипертоническая болезнь, так же как и артериальная гипотензия, приводит к значительным нарушениям периферической и органной гемодинамики материнского организма, в том числе и в бассейне маточных артерий. Наиболее часто задержку развития плода диагностируют у беременных с артериальной гипертензией: при первой стадии – в 26,7% случаев, при второй стадии – в 59,4%.

Хронические заболевания бронхов и легких могут вызвать гипоксию и метаболические нарушения в организме матери. У беременных с бронхиальной астмой ЗВУР отмечается в 11,1% наблюдений.

Частота рождения детей с ЗВУР у пациенток с метаболическим синдромом составляла 46,8%. По данным Н.В. Артымук, у женщин с гипоталамическим синдромом частота гипотрофии плода составляла 16,1%.

Значимыми факторами риска рождения детей с ЗВУР является отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и такие гестационные осложнения, как угроза прерывания беременности, гестоз средней и тяжелой степени, анемия.

По данным Н.И. Кулаковой, осложненное течение беременности отмечалось у матерей, родивших детей с ЗВУР, в 95,6% случаев. Наиболее часто такими осложнениями выступали гестозы второй половины беременности, угроза ее прерывания, анемия, острые респираторные заболевания, сочетание двух и более неблагоприятных факторов.

В.В. Кочерова и соавт. связывают развитие гипопластического варианта ЗВУР с такими факторами, как дефицит массы тела беременной, преэклампсия, олигогидроамнион и отягощенный наследственный анамнез по ЗВУР.

К отставанию развития плода приводит хроническая плацентарная недостаточность, обусловленная многочисленными факторами акушерской и экстрагенитальной патологии. Как показал анализ, проведенный О.Р. Баевым, у беременных с фетоплацентарной недостаточностью отставание данных ультразвуковой фетометрии от нормативных значений выявлено в 91,3% случаев: I степень ЗВУР – в 63% из них, II – в 23,3%, III – в 13,7%. При этом асимметричная форма была диагностирована в 91,8%, тогда как симметричная – всего лишь в 8,2% .

При неблагоприятных перинатальных исходах макроскопическое исследование плаценты всегда подтверждает вторичную плацентарную недостаточность в виде инфарктов и кровоизлияний на поверхности плаценты, наличия кальцификатов, а также распространенного склероза сосудов ворсинок всех размеров. Данные морфологического исследования последов при ЗВУР свидетельствуют о перенесенном воспалении на ранних этапах гестации и нарушении формирования сосудов плаценты.

Таким образом, диапазон факторов, приводящих к возникновению ЗВУР, весьма широк. Несомненно, неблагоприятные условия внутриутробного развития определяют течение постнатального периода онтогенеза. Адаптация новорожденного с ЗВУР во многом зависит от той патологии, которая способствовала замедлению генетической программы развития.

Т.С. Горбань и соавт. выявили закономерности, характерные для недоношенных детей с ЗВУР в неонатальном периоде по сравнению с детьми с массой тела, соответствующей сроку гестации. Так, дети с ЗВУР, родившиеся ранее 32 недель, имели более тяжелое течение неонатального периода, что выражалось более длительным сохранением метаболического ацидоза, гипогликемии, сердечно-сосудистой недостаточности и требовало более продолжительного применения полного парентерального питания и пребывания в отделении реанимации и в стационаре.

Согласно данным Г.М. Дементьевой, преждевременно родившиеся дети с ЗВУР формируют группу риска по возникновению перинатальной асфиксии. Центральная нервная система (ЦНС) является наиболее уязвимой для воздействия острой и хронической гипоксии и во многом определяет степень адаптивных возможностей новорожденного ребенка. Исследования А.В. Копцевой показали высокую частоту перинатального поражения ЦНС у всех недоношенных детей, но степень тяжести поражения ЦНС была достоверно выше у недоношенных детей с задержкой развития, причем ведущим синдромом поражения ЦНС у этих детей был синдром угнетения. Кроме того, отмечалась более высокая частота синдрома вегетовисцеральных расстройств. Степень тяжести поражения ЦНС зависела от варианта задержки развития: тяжелая степень поражения ЦНС чаще отмечалась у детей с гипопластической его формой.

Воздействие неблагоприятных факторов в пери- и неонатальном периодах является предпосылкой к замедленному и асинхронному созреванию сердечно-сосудистой системы, нарушению морфогенеза и становления проводящей системы сердца и вегетативной регуляции. Транзиторные морфо-функциональные нарушения миокарда у детей с ЗВУР приводят к снижению контрактильной и насосной функции сердца, что задерживает реализацию неонатальной перестройки внутрисердечной и общей гемодинамики.

Дефицит массы тела при рождении ассоциирован с низким количеством кардиомиоцитов, что объясняется низким уровнем тканевых факторов роста у плода в условиях алиментарного дефицита и нарушения маточно-плацентарного кровотока, а также наличием прямой корреляционной связи между концентрацией факторов роста в крови и тканях и сроком гестации. Напряженная работа миокарда на фоне низкого резерва в сочетании с сопутствующими заболеваниями нарушает вегетативную регуляцию работы сердца и коронарных сосудов, энергетический обмен в сердечной мышце. Это создает почву для формирования дезадаптации сердечно-сосудистой системы новорожденных с появлением различных гемодинамических нарушений, которые могут иметь большое влияние на прогноз жизни и здоровья детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Ведущее значение в поражении сердечно-сосудистой системы недоношенных новорожденных имеет фактор гипоксии, при этом частота ишемии миокарда возрастает с тяжестью респираторной патологии у новорожденного. По разным данным, частота постгипоксической дезадаптации сердечно-сосудистой системы у детей достигает 40-70% и занимает одно из ведущих мест в структуре неонатальной патологии, при этом для недоношенных характерна большая продолжительность нарушений этого спектра. Частота транзиторной ишемии миокарда зависит от гестационного возраста. Так, по данным И.В. Виноградовой, это состояние встречается у 58% детей с экстремально низкой массой тела и у 46,1% детей с низкой массой тела.

Согласно данным Л.В. Симоновой и соавт., можно выделить четыре стабильных клиничко-патогенетических варианта постгипоксической дезадаптации сердечно-сосудистой системы: 1) неонатальная легочная гипертензия и персистирование фетальных коммуникаций; 2) транзиторная дисфункция миокарда с дилатацией полостей и нормальной или повышенной сократительной способностью миокарда; 3) транзиторная дисфункция



миокарда с дилатацией полостей и сниженной сократительной способностью миокарда одного или обоих желудочков и недостаточностью атриовентрикулярных клапанов; 4) нарушение ритма и проводимости.

Многие авторы подтверждают дисфункцию миокарда эхокардиографическими критериями, такими как снижение фракции выброса менее 60%; снижение фракции укорочения менее 30%; снижение минутного объема кровообращения (сердечного выброса менее 200 мл/кг массы тела в минуту).

Малая масса тела при рождении, недоношенность и задержка внутриутробного развития являются доказанными факторами развития синдрома внезапной смерти как детей раннего возраста, так и взрослых. Сегодня кардиальная теория танатогенеза внезапной смерти является более доказательной. Для детей с низкой массой тела характерен ряд признаков, типичных и для детей, умерших от синдрома внезапной смерти. В их числе частое наличие дополнительных путей проведения в миокарде, нарушение вегетативной иннервации сердца со смещением вагосимпатического баланса в сторону снижения протективной активности вагуса и повышения симпатических влияний, а также некоторые гистологические признаки нарушения дифференцировки миокарда.

Таким образом, анализ современной литературы дает основания для вывода о том, что диапазон факторов, приводящих к рождению детей с ЗВУР, весьма широк. Сегодня доказано глобальное влияние дефицита массы тела при рождении (вследствие недоношенности или задержки внутриутробного развития) на функционирование многих систем организма, в том числе таких жизненно важных, как центральная нервная и сердечно-сосудистая системы.

## **Литература**

1. Gordon D., Southall D.P., Kelly D.H. et al. Analysis of the heart rate and respiratory patterns in sudden infant death syndrome victim and control infants // *Pediatr. Res.* – 1986. – V. 20. – P. 680-684.
2. Ландышева И.Ю. Состояние здоровья новорожденных в Москве в 2000-2006 гг. // *Вопросы практической педиатрии.* – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 20-26.
3. Воронцов И.М., Кельмансон И.А., Цинзерлинг А.В. Синдром внезапной смерти грудных детей. – 2-е изд. – СПб: Специальная литература, 1997. – 216 с.
4. Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Организация специализированной службы «последующего наблюдения» за недоношенными детьми // *Лечащий врач.* – 2004. – № 5. – С. 50-51.
5. Дементьева Г.М. Клинико-патогенетическая характеристика и критерии диагностики задержки роста и развития новорожденных детей: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – М., 1984. – 41 с.
6. Гладких О.Ю., Кислюк Г.И., Янчук О.Я. и др. Показатели здоровья у детей с задержкой внутриутробного развития // *Материалы I Международного конгресса по перинатальной медицине.* Москва. 2011. – С. 71.
7. Morsing E., Asard M., Ley D. et al. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth // *Pediatrics.* – 2011. – № 127 (4). – P. 874-882.
8. Cristobal R., Oghalai J.S. Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2008. – № 93 (6). – P. 462-468/
9. Стрижаков А.Л. Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2003. – №5. – С. 53-63.
10. Белозеров Ю.М. Кровообращение плода и новорожденного // *Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни /*

Под ред. М.А. Школьниковой, Л.А. Кравцовой. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2002. – С.16-45.

11. Хурасева А.Б. Современный взгляд на проблему задержки внутриутробного развития плода // Гинекология. – 2007. – №5. – С. 40-45.
12. Ордянец И.М., Курбанова Ф.М. Морфофункциональные особенности фетоплацентарной системы при ЗРП и недонашивании беременности // Вестник Рос. Унив. Дружбы народов. – 2003. – № 1. – С. 86-95.
13. Горбань Т.С., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. и др. Особенности течения неонатального периода у недоношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – № 6. – С. 38-43.
14. Силиванова Н.Б., Ермоленко Л.Л., Бова О.С., Новикова О.Н. Особенности течения родов у юных первородящих // Материалы IX Всероссийского форума «Мать и дитя» (2-5 октября 2007 г.). – М., 2007. – С. 234.
15. Савельева Г.М., Шалина А.И., Керимова З.М. и др. Внутриутробная задержка развития плода. Ведение беременности и родов // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 3. – С. 10-15.
16. Пчелинцев В.В., Сидоров А.В. Особенности здоровья женщин, родоразрешившихся плодом с внутриутробной задержкой развития // Материалы V Российского форума «Мать и дитя», (6-10 октября 2003 г.). – М., 2003. – С. 179-180.
17. Додхоев Д.С., Евсюкова И.И., Тумасова Ж.Н., Арутюнян А.В. Активность мозгового изофермента креатиназы у новорожденных с задержкой внутриутробного развития // Журн. акуш. и жен. бол. – 2003. – № 4. – С. 28-32.
18. Климова Л.Е., Севастьянова О.Ю., Осипова Л.Е. Перинатальная патология и состояние здоровья новорожденных детей, родившихся от женщин с врожденными оперированными пороками сердца // Материалы IX Всероссийского форума «Мать и дитя» (2-5 октября 2007 г.). – М. – 2007. – С. 601-602.

19. Виноградова И.В. Терапия нарушений сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела // Медицинский альманах. – 2011. – № 6. – С.160-164.
20. Троегубова Н.В., Шиляева Е.Г. Особенности состояния плода и новорожденного, рожденного от матерей с бронхиальной астмой // Материалы IX Всероссийского форума «Мать и дитя» (2-5 октября 2007 г.). – М. – 2007. – С. 615-616.
21. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром как дополнительный фактор риска осложненного течения гестационного процесса у женщин с метаболическим синдромом // Материалы IX Всероссийского форума «Мать и дитя» (2-5 октября 2007 г.). – М. – 2007. – С. 188-189.
22. Артымук Н.В. Репродуктивное здоровье женщин с гипоталамическим синдромом. Система профилактики и реабилитации его нарушений: автореф. дис. ...докт.мед.наук: М., 2003. – 45 с.
23. Лазарева Н.В., Слободина В.А., Артемова Т.Е. Влияние течения беременности на ранний неонатальный период у доношенных детей с пренатальной гипотрофией 2-3 степени // Материалы IX Всероссийского форума «Мать и дитя», (2-5 октября 2007 г.). – М. – 2007. – С. 606-607.
24. Кулакова Н.И. Особенности общей адаптации и функционального состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей различного гестационного возраста с задержкой внутриутробного развития: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 20 с.
25. Кочерова В.В., Щербак Н.М., Щербак В.А. Особенности факторов риска у новорожденных с различными вариантами задержки внутриутробного развития // Материалы IV конгресса педиатров стран СНГ 2014 года. – Минск. – 2014.– С. 68.
26. Баев О.Р. Особенности состояния венозной гемодинамики плода при нарушениях артериального кровотока в фетоплацентарной системе //

- Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 30-36.
27. Копцева А.В. Клинико-функциональная характеристика сердечно-сосудистой системы недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Тверь, 2007. – 18 с.
28. Каландия М.Р. Особенности сердечно-сосудистой, вегетативной нервной систем и профилактика их нарушений у новорожденных и детей раннего возраста с задержкой внутриутробного развития: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2009. – 23 с.
29. Naeye R.L. Disorders of placenta, fetus, and neonate: diagnosis and clinical significance. – St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto: Mosby, 1992. – 205 p.
30. Котлукова Н.П., Симонова Л.В., Давыдовский А.А. и др. Некоторые аспекты современных представлений о механизмах формирования и развития патологии сердца у детей первого года жизни // Детские болезни сердца и сосудов. – 2004. – № 2. – С.51-56.
31. Ожегов А.М., Петрова И.Н., Трубочев Е.А. Особенности адаптации в грудном возрасте детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Лечение и профилактика. – 2013. – № 5. – С. 19-25.
32. Пиксайкина О.А., Тумаева Т.С., Герасименко А.В. и др. Недоношенные новорожденные: влияние задержки внутриутробного развития на функционирование сердечно-сосудистой системы // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2013. – № 4. – С. 59-61.
33. Крючко Д.С., Мурашко Е.В., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных с респираторной патологией // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 5. – С. 92-96.
34. Симонова Л.В., Котлукова Н.П., Гадукова Н.В. и др. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 2. – С. 8-12.

35. Кельмансон И.А. Отсроченный риск кардиоваскулярной патологии, ассоциированный с малой массой тела при рождении // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 2. – С. 12-17.

*Антонова Людмила Кузьминична (контактное лицо) – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФДПО, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВПО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России; 170100 г. Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-4822-35-70-49; e-mail: [antonova.lk@yandex.ru](mailto:antonova.lk@yandex.ru).*