

## Анте- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции

Н.В. Рогозина<sup>1,2</sup>, В.В. Васильев<sup>1,3</sup>, А.А. Гринева<sup>1</sup>, А.В. Михайлов<sup>3,4</sup>, Т.А. Каштанова<sup>4</sup>,  
А.Н. Романовский<sup>3,4</sup>, Р.А. Иванова<sup>1,5</sup>, Е.С. Романова<sup>3</sup>, Г.М. Ушакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом №17», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Ante- and postnatal diagnostics and complex treatment of congenital cytomegalovirus infection

N.V. Rogozina<sup>1,2</sup>, V.V. Vasilev<sup>1,3</sup>, A.A. Grineva<sup>1</sup>, A.V. Mikhailov<sup>3,4</sup>, T.A. Kashtanova<sup>4</sup>,  
A.N. Romanovskiy<sup>3,4</sup>, R.A. Ivanova<sup>1,5</sup>, E.S. Romanova<sup>3</sup>, G.M. Ushakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution Maternity Hospital No. 17, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Своевременная диагностика и терапия цитомегаловирусной инфекции у беременной женщины и новорожденного ребенка позволяют избежать тяжелых последствий, сохранив жизнь и здоровье ребенка. В статье приведен пример антенатальной диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции у плода (положительный результат полимеразной цепной реакции в пуповинной крови), лечения с применением трансумбиликального переливания донорских эритроцитов, постнатальной терапии противовирусными препаратами, включая ганцикловир и специфический иммуноглобулин. Обсуждаются вопросы оценки риска врожденной цитомегаловирусной инфекции, подходы к ее профилактике и лечению во время беременности.

**Ключевые слова:** дети, врожденная цитомегаловирусная инфекция, беременность, лечение.

**Для цитирования:** Рогозина Н.В., Васильев В.В., Гринева А.А., Михайлов А.В., Каштанова Т.А., Романовский А.Н., Иванова Р.А., Романова Е.С., Ушакова Г.М. Анте- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 89–93. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-89-93

Timely diagnostics and treatment of cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns allow to avoid serious consequences, preserving the life and health of the child. The article provides an example of antenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in the fetus (positive result of polymerase chain reaction in umbilical cord blood), treatment with umbilical transfusion of donor red blood cells, postnatal therapy with antiviral drugs, including ganciclovir and specific immunoglobulin. The issues of assessing the risk of congenital cytomegalovirus infection, approaches to its prevention and treatment during pregnancy are discussed.

**Key words:** children, congenital cytomegalovirus infection, pregnancy, treatment.

**For citation:** Rogozina N.V., Vasil'ev V.V., Grineva A.A., Mikhailov A.V., Kashtanova T.A., Romanovskiy A.N., Ivanova R.A., Romanova E.S., Ushakova G.M. Ante- and postnatal diagnostics and complex treatment of congenital cytomegalovirus infection. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(6): 89–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-89-93

Цитомегаловирусная инфекция — наиболее распространенная в экономически развитом мире врожденная инфекция; ее частота варьирует от 0,3 до 3,0% (в России — от 0,1 до 2,8%) [1–4]. Распространенность цитомегаловирусной инфекции среди женщин репродуктивного возраста в большинстве стран мира колеблется от 50 до 80%; от 1 до 4% серонегативных женщин инфицируются цитомегаловирусом во время беременности впервые (первичная цитомегалови-

русная инфекция) [1–4]. Первичное инфицирование цитомегаловирусом беременных женщин является наиболее опасной причиной развития неблагоприятных последствий для плода и новорожденного, приводя к самопроизвольным абортam, преждевременным родам, аномалиям развития, фетопатиям и врожденному инфекционному заболеванию [5, 6].

В настоящее время, помимо неоднозначных подходов к оценке риска врожденной цитомегало-

вирусной инфекции, остается недостаточно разработанной терапия ее во время беременности в отсутствие ВИЧ-инфекции. Специфическая профилактика находится на стадии клинических исследований, использование внутривенных специфических иммуноглобулинов у беременных в большинстве стран остается недоступным, а применение препаратов прямого противовирусного действия у беременных с цитомегаловирусной инфекцией ограничено потенциально негативным влиянием на плод [7–12].

В качестве примера ante- и постнатальной диагностики и успешного комплексного лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции у плода и новорожденного приводим собственное наблюдение.

**Клинический случай.** Первородящая беременная женщина 25 лет, состоит на учете в женской консультации со срока гестации 8–9 нед. При первичном обследовании обнаружены антитела класса IgG

к антигенам вируса краснухи (обследование на другие TORCH-инфекции не проводилось (TORCH – токсоплазмоз (Т), краснуха (R), цитомегаловирусная (С) и герпетическая инфекции (Н)). Первый ультразвуковой скрининг, выполненный на 12-й неделе беременности, не выявил патологии развития плода.

На сроке гестации 18–20 нед беременная перенесла «острое респираторное заболевание» (этиологическая верификация не проводилась) в легкой форме с явлениями ринофарингита на фоне субфебрильной лихорадки, после чего пациентка была повторно обследована: обнаружены суммарные антитела класса IgG к антигенам вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов и к антигенам цитомегаловируса.

На сроке беременности 20 нед 4 дней во время планового ультразвукового скрининга плода были впервые выявлены асцит, гиперэхогенность кишечника, долихоцефалическая деформация головы, повышение эхогенности перивентрикулярных зон белого вещества головного мозга с очагом кальцификации в периорбитальной зоне. Пациентка была направлена на консультацию в специализированный родильный дом Санкт-Петербурга, где по данным доплерометрии кровотока в среднемозговой артерии была диагностирована тяжелая анемия плода.

Пациентка экстренно госпитализирована в родовое отделение, где был выполнен трансабдоминальный кордоцентез с забором крови для цитогенетического исследования, лабораторного и вирусологического исследования. В крови плода обнаружены генетический материал цитомегаловируса (методом полимеразной цепной реакции), иммуноглобулины классов IgG и IgM к цитомегаловирусу (качественное исследование, иммуноферментный анализ), подтверждена тяжелая анемия (гематокрит 24,5% при норме не менее 40%), хромосомные аномалии исключены [13]. С терапевтической целью плоду выполнено переливание 23 мл отмытых эритроцитов донора с положительным эффектом.

По данным магнитно-резонансной томографии плода (на 22-й неделе беременности) отмечены уменьшение размеров головного мозга, расширение наружных ликворных пространств, документировано перивентрикулярное поражение белого вещества обеих гемисфер головного мозга. После обсуждения на консилиуме с участием акушеров, неонатологов, инфекционистов и нейрохирурга с учетом положительной динамики состояния плода принято решение о пролонгации беременности.

В динамике через 3 нед по данным магнитно-резонансной томографии грубых внутричерепных изменений не выявлено. Дальнейший ультразвуковой мониторинг с доплерометрией в 27 и 30 нед беременности не выявил достоверных нарушений плодово-плацентарного кровотока и признаков тяжелой анемии плода, однако сохранялось повышение эхогенности в перивентрикулярных зонах,

© Коллектив авторов, 2019

**Адрес для корреспонденции:** Rogozina Natalya Vasilievna — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, доц. кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0968-6291

e-mail: lelekin96@mail.ru

197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Васильев Валерий Викторович — д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, рук. отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, зам. главного инфекциониста г. Санкт-Петербурга, ORCID — 0000-0002-7336-8805

191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Гринева Александра Александровна — к.м.н., мл. науч. сотр. отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, ORCID: 0000-0002-5796-5896  
Иванова Регина Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого медицинского университета им. И.П. Павлова, науч. сотр. отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра ФМБА России, ORCID: 0000-0003-1809-9443

197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Михайлов Антон Валерьевич — д.м.н., проф., гл. врач родильного дома №17, зав. кафедрой репродуктивного здоровья женщин Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главный акушер-гинеколог Санкт-Петербурга, ORCID: 0000-0002-0343-8820

192174 Санкт-Петербург, ул. Леснозаводская, д. 4 корп. 1

Каштанова Татьяна Александровна — зав. отделением пренатальной диагностики родильного дома №17, ORCID: 0000-0003-4030-5768

Романовский Артем Николаевич — акушер-гинеколог родильного отделения родильного дома №17, асс. кафедры репродуктивного здоровья женщин Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ORCID: 0000-0001-7413-2645

Романова Елена Сергеевна — к.м.н., доц. кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ORCID: 0000-0002-9887-8561

Ушакова Галина Михайловна — к.м.н., науч. сотр. отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, ORCID: 0000-0002-1055-0917

единичные кальцификаты (не более 3 мм) в печени и мозжечке плода.

Пациентка была родоразрешена в 34 нед гестации в связи с преждевременным излитием околоплодных вод. Родилась девочка с признаками задержки внутриутробного развития (масса 1837 г, рост 46 см, окружность головы 29 см, окружность груди 26 см), оценка по шкале Апгар составила 7/8 баллов. Состояние ребенка при рождении расценивалось как средней степени тяжести. В клинической картине доминировали симптомы манифестной цитомегаловирусной инфекции с поражением центральной нервной системы и печени в виде гепатоспленомегалии, мышечной гипотонии, гипорефлексии.

При обследовании, проведенном в первые сутки жизни, у ребенка установлено наличие ДНК вируса цитомегалии в крови и моче, у матери обнаружены иммуноглобулины класса IgG к цитомегаловирусу в крови. Антитела IgM к цитомегаловирусу не были выявлены ни у ребенка, ни у матери. В крови у новорожденной, по данным биохимического исследования, выявлены гипебилирубинемия (общий билирубин 142 мкмоль/л, непрямой билирубин 38 мкмоль/л) и гиперферментемия (аланинаминотрансфераза 128 ед/л). Результаты нейросонографии на 7-е сутки жизни показали наличие гиперэхогенных участков в перивентрикулярных областях белого вещества головного мозга. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости в печени обнаружены кальцификаты диаметром до 0,24 см. При офтальмоскопии выявлены признаки незрелости сетчатки обоих глаз. Аудиотест в родильном доме показал отрицательный результат.

На первом месяце жизни ребенок получил курс внутривенного введения специфического цитомегаловирусного иммуноглобулина. По завершении терапии в возрасте 13 дней девочка была выписана домой с клиническим диагнозом: «врожденная цитомегаловирусная инфекция, субклиническая форма. Сопутствующий диагноз: недоношенность 34 нед».

В возрасте 3 мес ребенок был госпитализирован в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в связи с задержкой физического и психомоторного развития и тугоухостью (по данным аудиотеста). Масса тела при поступлении составляла 4700 г, длина 56 см, что соответствовало средним значениям для ребенка 2 мес. В неврологическом статусе: голова долихоцефалической формы, окружность головы 37 см (ниже среднего, 1–2-й центильный коридор для возраста 2 мес), гипертонус в дистальных отделах конечностей, голову удерживает плохо, заваливается на бок, при тракции за руки не подтягивается. Активно во внутренних органах грубой патологии не выявлено.

Результаты лабораторных исследований: в клиническом анализе крови определялся относительный лимфоцитоз 82%. Сохранялась минимальная гипер-

ферментемия (аланинаминотрансфераза 78 ед/л) при нормальном уровне билирубина в сыворотке крови. Выявлены ДНК цитомегаловируса в крови, слюне и моче ребенка, а также антитела класса IgG к цитомегаловирусу. По данным нейросонографии отмечались признаки вентрикуломегалии, больше слева. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости показало наличие кальцификатов в правой доле печени диаметром 4,5 и 3,5 мм. Повторный аудиоскрининг был отрицательным. Данные исследования вызванных слуховых потенциалов: справа сигнал отрицательный, слева — слабopоложительный.

С учетом результатов проведенного исследования, после получения разрешения локального независимого этического комитета на использование препарата по жизненным показаниям off-label и оформления матерью информированного согласия, ребенку была проведена противовирусная терапия препаратом ганцикловир из расчета 10 мг/кг в сутки в течение 14 дней. Отмечался положительный эффект от терапии в виде прибавки массы тела ребенка, минимизации ультразвуковых признаков поражения центральной нервной системы и регресса неврологической симптоматики, а также нормализации показателей аудиологического теста и активности трансаминаз печени (уровень аланинаминотрансферазы составил 32 ед/л).

При осмотре в возрасте 5 мес девочка хорошо удерживала голову, переворачивалась на живот. Массо-ростовые показатели соответствовали паспортному возрасту: масса — 6300 г, рост — 63 см, физическое развитие среднее гармоничное. По данным контрольной нейросонографии, сохранялась картина асимметричной вентрикулодилатации (левый боковой желудочек шире правого) легкой степени. При лабораторном исследовании ДНК цитомегаловируса в крови, слюне и моче ребенка не определялась. Девочка получала нейрометаболическую терапию, курсы физиотерапии и лечебного массажа.

В настоящее время ребенку 9 мес, психомоторное развитие полностью соответствует возрасту: девочка самостоятельно сидит с опорой, говорит «мама», «папа», «баба». Полимеразная цепная реакция не выявила ДНК цитомегаловируса в крови, моче, слюне ребенка; в сыворотке крови определяются IgG к цитомегаловирусу (антитела класса IgM отрицательные).

## Обсуждение

Данное наблюдение представляет интерес не только с точки зрения спектра клинических проявлений врожденной цитомегаловирусной инфекции и подходов к ее терапии у новорожденных, но и с позиций организации оказания медицинской помощи беременным женщинам с риском развития врожденных инфекций у плода.

В приведенном примере отчетливо видны проблемы в наблюдении беременной, обусловленные как ограниченностью нормативной базы, так и отсутствием отечественных рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины.

Отечественные нормативные документы не обязывают обследовать каждую беременную женщину на цитомегаловирусную инфекцию (это не рекомендуется и международными консенсусами). В такой ситуации перенесенное на сроке гестации 18–20 нед «острое респираторное заболевание» должно было привлечь внимание лечащего врача к проведению такого обследования (рекомендуется зарубежными сообществами и отечественными клиническими рекомендациями).

Тактика ведения в случае диагностирования острой цитомегаловирусной инфекции у беременной женщины также неоднозначна. До 22-й недели беременности при подтвержденной манифестной цитомегаловирусной инфекции у плода показано обсуждение прерывания беременности. Однако на практике решение этого вопроса крайне затруднено. Первичная цитомегаловирусная инфекция у матери в первой половине беременности в сочетании с признаками патологии плода требует проведения кордоцентеза и доказательства поражения плода именно цитомегаловирусом [7]. При отказе от прерывания беременности терапия первичной цитомегаловирусной инфекции такими препаратами, как ганцикловир, валганцикловир не рекомендуется, за исключением тяжелых форм заболевания (пневмония, гепатит, миокардит, менингоэнцефалит) у пациенток с ВИЧ-инфекцией [7].

В настоящее время проведено несколько нерандомизированных исследований по применению

цитомегаловирусного гипериммунного иммуноглобулина для предотвращения вертикальной передачи цитомегаловируса у женщин с подтвержденной первичной инфекцией. Результаты этих исследований свидетельствуют о безопасности метода для беременных женщин и плода, о снижении частоты врожденной цитомегаловирусной инфекции [9, 10]. Для получения более значимых данных о клинической эффективности нужны дополнительные, в том числе многоцентровые исследования [7, 11].

Проведенное в описанном клиническом примере заменное переливание крови плоду внутритробно позволило купировать анемию и стабилизировать состояние плода. Однако данный метод пока не рассматривается как альтернатива этиотропной терапии.

### Заключение

Несмотря на значительные достижения в области профилактики некоторых врожденных инфекционных заболеваний (краснуха, вирусный гепатит В), остается актуальной проблема методического сопровождения беременности с целью профилактики врожденной цитомегаловирусной инфекции, подходов к этиотропной терапии беременных и антенатальной терапии плода. В условиях ограниченного применения химиопрепаратов прямого противовирусного действия у беременных женщин, вероятно, целесообразно рекомендовать более широкое использование специфического гипериммунного иммуноглобулина. Необходимо продолжать поиск безопасных противовирусных средств и изучать возможности применения принципиально новых методов лечения.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Manicklal S., Emery V.C., Lazzarotto T., Boppana S.B., Gupta R.K. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 86–102. DOI: 10.1128/CMR.00062-12
2. Davis N.L., King C.C., Kourtis A.P. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res* 2017; 109(5): 336–464. DOI: 10.1002/bdra.23601
3. Emery V.C., Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate. *F1000Res* 2017; 6: 138. DOI: 10.12688/f1000research.10276.1
4. Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(1): 10–18. [Karpova A.L., Narogan M.V., Karpov N.Yu. Congenital cytomegalovirus infection: diagnostics, treatment and prophylaxis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(1): 10–18 (in Russ.)]
5. Britt W.J. Congenital Human Cytomegalovirus Infection and the Enigma of Maternal Immunity. *J Virol* 2017; 91(15): e02392–16. DOI: 10.1128/JVI.02392-16
6. Mussi-Pinhata M.M., Yamamoto A.Y., Aragon D.C. Seroconversion for Cytomegalovirus Infection During Pregnancy and Fetal Infection in a Highly Seropositive Population: “The BraCHS Study”. *J Infect Dis* 2018; 218: 1200. DOI: 10.1093/infdis/jiy321
7. Rawlinson W.D., Boppana S.B., Fowler K.B., Kimberlin D.W., Lazzarotto T., Alain S. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(6): e177–e188. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3
8. Заплатников А.Л., Шахгильдян В.И., Подзолкова Н.М., Ефимов М.С., Шипулина О.Ю., Карасева Л.Н. и др. Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога). *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение* 2018; 2(10): 45–50. [Zaplatnikov A.L., Shakhgildyan V.I., Podzolkova N.M., Efimov M.C., Shipulina O.Yu., Karas’eva L.N. et al. Is it possible to prevent the consequences of congenital cytomegalovirus infection? (the opinion of the obstetrician-gynecologist, neonatologist and infectiologist). *Russkii*



- meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie (RMJ. Medical Review) 2018; 10: 45–50 (in Russ.)]
9. Blázquez-Gamero D., Izquierdo A.G., Del Rosal T., Baquero-Artigao F., Méndez N.I., Soriano-Ramos M. et al. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(4): 617–625. DOI: 10.1080/14767058.2017.1387890
  10. Kagan K.O., Enders M., Schampera M.S., Baeumel E., Hoopmann M., Geipel A., Berg C. et al. Prevention of maternal-fetal transmission of CMV by hyperimmunoglobulin (HIG) administered after a primary maternal CMV infection in early gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53(3): 383–389. DOI: 10.1002/uog.19164
  11. Васильев В.В., Иванова Р.А., Ушакова Г.М., Рогозина Н.В. Алгоритмы диспансерного наблюдения детей с врожденными инфекционными заболеваниями в поликлинических условиях. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017; 96(1): 57–62. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-1-57-62 [Vasiliev V.V., Ivanova R.A., Ushakova G.M., Rogozina N.V. Algorithms for dispensary observation of children with congenital infectious diseases in outpatient conditions. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky)* 2017; 96(1): 57–62. DOI: 10.24110 / 0031-403X-2017-96-1-57-62 (in Russ)]
  12. Диагностика, лечение и профилактика врожденной цитомегаловирусной инфекции. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии. Под ред. Д.О. Иванова. СПб.: Информ-Навигатор, 2016; 401–417. [Diagnosis, treatment and prevention of congenital cytomegalovirus infection. Clinical recommendations (protocols) on neonatology. Editor D.O. Ivanov SPb.: Inform-Navigator, 2016; 401–417 (in Russ.)]
  13. Анемии новорожденных; диагностика, профилактика, лечение. Под ред. Д.О. Иванова. СПб.: Информ-Навигатор, 2016; 11–35. [Anemia of newborns; diagnosis, prevention, treatment. Editor D.O. Ivanov SPb.: Inform-Navigator, 2016; 11–35 (in Russ.)]

Поступила: 05.11.19

Received on: 2019.11.05

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.*