

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

УДК 618.146-002.446:616-08

**ОГРИЗКО  
Ирина Николаевна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭКТОПИЕЙ  
ШЕЙКИ МАТКИ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Витебск, 2015

Научная работа выполнена в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Семенов Дмитрий Михайлович**, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Кажина Мария Владимировна**, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии УО «Гродненский государственный медицинский университет»

**Можейко Людмила Федоровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится « 23 » февраля 2016 года в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.03 при УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (80212) 23-01-07.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Автореферат разослан «21» января 2016 года.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций,  
доктор медицинских наук, профессор

Н.И. Киселева

## **ВВЕДЕНИЕ**

Диагностика и лечение пациентов с доброкачественными состояниями шейки матки является одной из актуальных проблем гинекологии в связи с многогранностью этиопатогенеза, высокой распространенностью и возможностью развития цервикального рака.

В ряде клинических случаев цервикальная эктопия является гистофизиологическим состоянием шейки матки и не требует проведения терапии [П.С. Русакевич, 2005; С.В. Кудинов, 2007]. Эктопия шейки матки, как отдельное доброкачественное заболевание цервикса, при выявлении гистопатологического процесса требует своевременного лечения с учетом морфологических данных [В.Н. Прилепская, 2007].

Достижение наилучших результатов лечения доброкачественных заболеваний шейки матки возможно при условии совершенствования диагностических методов, разработки и внедрения новых методик диагностического поиска, позволяющих повысить эффективность обнаружения нарушений гистофизиологических процессов эктопии шейки матки.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами, темами**

Диссертационное исследование выполнено в рамках НИР УО «Витебский государственный медицинский университет» по теме: «Разработать эффективные методы диагностики, лечения и профилактики наиболее социально значимых инфекционных заболеваний». Сроки выполнения: 2013-2017 гг., номер гос. регистрации 20130899 от 11.06.13.

Диссертация является частью плана НИР УО «Витебский государственный медицинский университет» по теме: «Диагностика и лечение патологии матки, постменопаузальных расстройств и нарушений гемодинамики при беременности (осложненной фетоплацентарной недостаточностью, артериальной гипертензией, соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы)». Сроки выполнения: 2013-2017 гг., номер гос. регистрации 20130059 от 1.02.2013.

**Цель исследования** - усовершенствовать диагностику и тактику ведения пациентов с эктопией шейки матки на основании внедрения высокочувствительных диагностических критериев и разработки дифференцированного подхода к терапии эктопии шейки матки.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить распространенность и особенности клинического течения эктопии шейки матки среди женщин репродуктивного возраста.
2. Установить факторы, определяющие особенности клинического течения эктопии шейки матки у женщин репродуктивного возраста.
3. Исследовать уровень D-лактата во влагалищном субстрате у пациентов с эктопией шейки матки и его использование в качестве диагностического маркера состояния нормы и воспалительного процесса и/или дисбиоза влагалища.
4. Оценить клиническое значение применения тест-системы «D-лактама» с целью оценки формы клинического течения эктопии шейки матки.
5. Разработать дифференцированную схему диагностики и лечения эктопии шейки матки на основании клинического течения заболевания и исследования уровня D-лактата в биологическом материале, полученном из влагалищной части шейки матки и сводов влагалища.

Объект исследования: 117 женщин репродуктивного возраста с эктопией шейки матки.

Предмет исследования: эктопия шейки матки, концентрация D-лактата в биологическом материале, полученном из влагалищной части шейки матки и сводов влагалища; результаты микроскопического, культурального, иммунологического, молекулярно-генетического, кольпоскопического, цитологического, гистологического и общеклинических методов исследования.

### **Научная новизна**

Установлена частота распространения и факторы, определяющие особенности клинического течения эктопии шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

Впервые установлены уровни D-лактата во влагалищном субстрате у пациентов с эктопией шейки матки и определено их клиническое значение. Установлено, что уровень D-лактата в вагинальном субстрате при наличии дисбиоза влагалища и воспалительного процесса бактериальной этиологии статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ) по сравнению с нормальным микробиоценозом и не зависит от этиологии заболевания. Определена точка диагностического разделения по значению уровня D-лактата патологического процесса и нормального микробиоценоза влагалища и шейки матки.

Установлено, что уровень D-лактата в материале, полученном из влагалищной части шейки матки и сводов влагалища, при нормальном

состоянии микробиоценоза влагалища и шейки матки статистически значимо не изменяется ( $p > 0,05$ ) на протяжении менструального цикла и остается постоянным в различные периоды репродуктивного возраста.

Разработаны новые критерии дифференциальной диагностики и подбора индивидуальной терапии пациентам с эктопией шейки матки с учетом исследования уровня D-лактата в материале, полученном из влагалищной части шейки матки и сводов влагалища.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Среди женщин репродуктивного возраста имеет место высокая ( $37,6 \pm 0,7\%$ ) распространенность эктопических состояний шейки матки, причем у женщин до 35 лет данная патология диагностируется достоверно чаще -  $89,3\%$  (95% ДИ  $87,9 - 90,7\%$ ) ( $p < 0,001$ ). Снижение частоты регистрации эктопии шейки матки у пациентов старших возрастных групп связано с замещением цилиндрического эпителия многослойным плоским эпителием. Недостаточная эффективность традиционных лечебных мероприятий способствует сбою репаративных процессов эпителизации шейки матки и длительному персистированию эктопического процесса шейки матки.

2. У женщин репродуктивного возраста с эктопией шейки матки статистически значимо чаще диагностируется нарушения менструальной функции (опсоменорея, олигоменорея) ( $p < 0,01$ ) и воспалительные заболевания влагалища и шейки матки ( $p < 0,001$ ). У  $89,1\%$  (95% ДИ  $87,7 - 90,5\%$ ) женщин с эктопией шейки матки имеет место осложненное воспалением течение, что способствует нарушению пролиферации эпителия. У данной группы пациентов чаще обнаруживаются условно-патогенные бактерии (*Ent. faecalis* -  $38 \pm 6,1\%$ , *St. epidermidis* -  $31,7 \pm 5,8\%$ , *Str. haemolyticus* -  $19 \pm 4,9\%$ ) и бактериальный вагиноз -  $23,8 \pm 5,3\%$ . В совокупности эти факторы определяют особенности клинического течения эктопии шейки матки.

3. Применяемые микробиологические методы диагностики не позволяют в полном объеме оценить клиническое течение и верифицировать наличие воспаления при эктопии шейки матки. Определение уровня D-лактата в материале, полученном из влагалищной части шейки матки и сводов влагалища, позволяет с высокой точностью (чувствительность -  $98,4\%$ , специфичность -  $98,1\%$ ) диагностировать дисбиотические и воспалительные заболевания влагалища, что позволяет верифицировать осложненное течение эктопического процесса шейки матки.

4. Разработанная комплексная этапная дифференцированная схема диагностики и лечения женщин репродуктивного возраста с различными

вариантами клинического течения эктопии шейки матки с использованием тест-системы «D-лактам» позволяет повысить эффективность диагностического поиска, контроль эффективности антибактериальной терапии, оптимизировать лечение пациентов с осложненным воспалительным процессом бактериальной этиологии течением эктопии шейки матки, сократить сроки и объем обследований.

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Научным руководителем предложена тема диссертации и ее методическое решение. Соискателем самостоятельно проведен клинический раздел работы, наблюдение за пациентами, назначение обследования и лечения, оценка эффективности проводимой терапии. Изучены распространенность эктопии шейки матки среди женщин репродуктивного возраста, особенности клинического течения эктопии шейки матки. Проведены бактериоскопические и бактериологические исследования. Исследован уровень D-лактата во влагалищном субстрате у женщин репродуктивного возраста и проведена оценка клинического значения концентрации D-лактата. Разработан и внедрен метод диагностики воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища у женщин с эктопией шейки матки с учетом уровня D-лактата в биологическом материале, полученном из влагалищной части шейки матки и сводов влагалища. Автором проведен анализ научных данных и обобщение полученных результатов, создана база данных, осуществлена их статистическая обработка, сформулированы выводы и практические рекомендации. Личный вклад соискателя в научные результаты, вошедшие в диссертацию, составляет 85%.

Все публикации написаны лично автором, среди соавторов – научный руководитель. В выполнении ряда фрагментов работы, связанных с проведением лабораторных и инструментальных исследований, автору оказывали помощь врачи женских консультаций и отделений учреждения здравоохранения (УЗ) «Витебский городской клинический родильный дом №2», сотрудники кафедры инфекционных болезней УО «Витебский государственный медицинский университет», за что автор диссертации выражает им искреннюю благодарность.

### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены: на 66, 68, 69, 70 научных сессиях сотрудников УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский

университет» «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (Витебск, 2011 г., 2013 г., 2014 г., 2015 г.); на XIII Международной научно-практической конференции «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, ноябрь 2013 г.); на Республиканском семинаре "Школа главного акушера-гинеколога" (Новополоцк, октябрь 2014 г.); на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы акушерства и гинекологии» (Минск, декабрь 2014 г.); на областной научно-практической конференции «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия», посвященной созданию УЗ «Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии» (Городок, июнь 2015 г.).

По теме диссертации Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению «Метод диагностики бактериальных осложнений при эктопии шейки матки», регистрационный № 070-0714 от 07.05.2015 [14], которая внедрена в лечебно-диагностический процесс УЗ «Витебский городской клинический родильный дом №2», УЗ «Новополоцкая центральная городская больница», филиалов УЗ «Витебская городская акушерско-гинекологическая поликлиника», «Клиника Витебского государственного медицинского университета», СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко», в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии и кафедры акушерства и гинекологии, ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», что подтверждено 8 актами.

### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 4 статьи (2,15 авторских листа) в рецензируемых журналах, включенных в Перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований (из них 1 статья подготовлена единолично), 9 статей в сборниках научных трудов материалов конференций объемом 1,49 авторских листа, 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, объемом 0,38 авторских листа.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, состоящей из 5 глав, заключения, библиографического списка, содержащего список использованных источников и список публикаций соискателя, приложений.

Текстовая часть составляет 130 страниц машинописи, 3 приложения составляют 16 страниц машинописи. Библиографический список включает список использованных источников, содержащий 172 работы, из которых 96 работ отечественных авторов и 76 зарубежных, и список публикаций автора, включающий 13 источников, что составляет 15 страниц. Работа иллюстрирована 15 таблицами (объем, занимаемый таблицами, 7 страниц), 27 рисунками (объем, занимаемый иллюстрациями, 10 страниц).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В ретроспективной части проанализированы данные обследования 4800 женщин репродуктивного возраста на распространенность эктопии шейки матки, в проспективной части обследовано и пролечено 117 женщин репродуктивного возраста с эктопией шейки матки. Обследованные нами пациенты были разделены на 2 группы: группа наблюдения - 63 женщины репродуктивного возраста (18-45 лет) с эктопией шейки матки, осложненной воспалительными и дисбиотическими состояниями влагалища и шейки матки и группа контроля - 54 женщины репродуктивного возраста (18-45 лет) с неосложненным течением эктопии шейки матки, без признаков воспаления и с нормальным микробиоценозом влагалища.

Клинико-лабораторное исследование включало гинекологический осмотр, расширенную кольпоскопию, цитологическое, бактериоскопическое и бактериологическое исследования, выявление ДНК хламидий, микоплазм, уреаплазм методом полимеразной цепной реакции, а также определение концентрации D-лактата в материале, полученном из влагалищной части шейки матки и сводов влагалища.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0», Microsoft Excel, MedCalc 10.2.0.0. Полученные результаты проверялись на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Lilliefors. Для обработки статистических данных использовались методы непараметрической статистики. Количественные данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее,  $m$  – ошибка среднего, для представления долей использовался 95% доверительный интервал (ДИ), а также  $\% \pm m$ , где  $\%$  - значение доли в процентах,  $m$  – стандартная ошибка доли. При распределении, отличном от нормального, количественные данные представлены в виде медианы ( $Me$ ) с интерквартильным размахом (25%; 75%). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05 и мощность  $\beta > 80\%$ . Достоверность выявляемых различий средних значений сравниваемого признака в двух



независимых выборках оценивали по U-критерию значимости Манна-Уитни. Достоверность выявляемых различий средних значений сравниваемого признака в нескольких независимых выборках оценивали по критерию Крускала-Уоллеса. Достоверность выявляемых различий средних значений сравниваемого признака в нескольких зависимых выборках оценивали по критерию Фридмана. Для сравнения качественных данных использовали непараметрический критерий  $\chi^2$ .

Согласно рекомендациям В.В. Власова (2001), основанным на доказательной медицине, анализ диагностической эффективности методов дифференциальной диагностики состоял из следующих статистических процедур: определение чувствительности (Se) и специфичности (Sp); построение характеристической кривой (ROC-кривая), отражающей взаимозависимость вероятностей ложноположительных и истинно положительных результатов; определение расположения ROC-кривой, а также площади под ней (SROC) как интегрального индекса эффективности.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Клинико-эпидемиологические особенности эктопии шейки матки у женщин репродуктивного возраста**

При обследовании 4800 женщин репродуктивного возраста эктопия шейки матки выявлена у 1805 пациентов (37,6% (95% ДИ 36,3 – 38,9%).

Эктопия шейки матки наиболее часто встречается в раннем репродуктивном возрасте (в 19 - 34 года), что составило 89,3% (95% ДИ 87,9 – 90,7%) ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами в возрасте 35 лет и старше.

Среди обследованных пациентов эктопия шейки матки среди служащих встречалась у 32,3% (95% ДИ 30,2 - 34,4%) пациентов, среди рабочих – у 25,9% (95% ДИ 23,9 – 27,9%) женщин, среди неработающих – у 15% (95% ДИ 13,4 – 16,6%) пациентов, среди учащихся – у 26,7% (95% ДИ 24,7 – 28,7%) пациентов. Более высокая частота эктопических состояний шейки матки среди служащих, рабочих и учащихся по сравнению с неработающими женщинами ( $p < 0,01$ ), возможно, связана с большим количеством коммуникативных стрессовых воздействий у более социально-активных пациентов, что, вероятно, опосредует свои нейроэндокринной составляющей физиологических репаративных процессов шейки матки.

Среди женщин с высшим образованием эктопия шейки матки регистрировалась у 43,5% (95% ДИ 41,3 – 45,7%), со средним образованием – у 29,9% (95% ДИ 27,8 – 32%), с незаконченным высшим – у 16,0% (95% ДИ 14,4-17,6%), с незаконченным средним – у 10,6% (95% ДИ 9,2 - 12%) пациентов. Более частое выявление эктопии шейки матки среди пациентов с

высшим образованием ( $p < 0,001$ ), по сравнению с женщинами с более низким образовательным уровнем, также может быть связано с влиянием более высоких стрессовых нагрузок, обуславливающих собой нейро-гуморальной регуляции и влияющих на формирование эктопического процесса шейки матки.

С целью проведения анализа факторов, влияющих на течение эктопических процессов шейки матки, все пациенты были разделены на две группы. Группу наблюдения (ГН) составили 1805 женщин с эктопией шейки матки, группу контроля (ГК) - 2995 пациентов без патологии шейки матки. Нарушения менструальной функции (олиго- и опсоменорея) у пациентов с эктопией шейки матки диагностировались в 8,2% (95% ДИ 7 - 9,4%) случаев и встречались статистически значимо чаще ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой контроля 6,0% (95% ДИ 5,2 - 6,8%). Опсоменорея встречалась у 5,3% (95% ДИ 4,3 - 5,3%) пациентов, олигоменорея - у 2,9% (95% ДИ 2,2 - 3,6%) пациентов.

При изучении влияния беременности и родов на формирование эктопии шейки матки было установлено, что среди рожавших женщин эктопия шейки матки встречалась у 58,7% (95% ДИ 56,5 - 60,9%), что статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ ), чем среди нерожавших - 41,3% (95% ДИ 39,1 - 43,5%).

Среди пациентов с эктопией шейки матки инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), выявлены у 34% (95% ДИ 31,9 - 36,1%), что статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ ), чем у женщин без эктопии шейки матки - 26,9% (95% ДИ 25,4 - 28,4%).

Среди женщин с эктопией шейки матки статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ ) чем у женщин контрольной группы диагностировались неспецифические воспалительные заболевания влагалища и шейки матки: кольпит - у 894 пациентов (49,5% (95% ДИ 47,2 - 51,8 %)) группы наблюдения и у 539 пациентов (18,0% (95% ДИ 16,7 - 19,3%)) группы контроля; цервицит - у 910 пациентов (50,4% (95% ДИ 48,1 - 52,7%)) и у 719 пациентов (24,0% (95% ДИ 22,5 - 25,5%)) соответственно.

В группе наблюдения статистически значимо чаще ( $p < 0,01$ ) диагностировались доброкачественные опухоли придатков у 110 пациентов (6,1% (95% ДИ 5 - 7,2%)), чем в группе контроля у 120 пациентов (4% (95% ДИ 3,3 - 4,7%)), что в определенной степени можно рассматривать как реализацию нарушений гормонального фона.

### **Диагностика осложненного течения эктопии шейки матки**

Для эктопии шейки матки характерно статистически значимо чаще осложненное воспалением течение - у 89,1% (95% ДИ 87,7 - 90,5%) в

сравнении с группой контроля - у 35,3% (95% ДИ 33,6 – 37%) ( $p < 0,001$ ) женщин.

С целью уточнения этиологии и характера осложненного воспалительным процессом течения эктопического процесса шейки матки у женщин репродуктивного возраста, находящимся под нашим наблюдением 63 пациентам группы наблюдения было проведено комплексное обследование (общеклиническое обследование, кольпоскопическое, микробиологическое, цитологическое, гистологическое).

По данным микробиологического исследования, у всех обследованных пациентов группы наблюдения (ГН) диагностировано нарушение микробиоценоза. Первое место по частоте выделения заняли *Ent. faecalis* ( $38 \pm 6,1\%$  от общего числа случаев положительных посевов), второе – *St. epidermidis* ( $31,7 \pm 5,8\%$ ), третье – *Str. haemolyticus* ( $19 \pm 4,9\%$ ). Также в ГН у 15 ( $23,8 \pm 5,3\%$ ) пациентов диагностирован бактериальный вагиноз и у 7 ( $11 \pm 3,9\%$ ) пациентов диагностированы инфекции, передающиеся половым путем.

При цитологическом исследовании мазков эндо- и эктоцервикса у 54 ( $85,7 \pm 4,4\%$ ) пациентов ГН была выявлена цитограмма воспаления.

Микроскопическое исследование показало, что у 18 пациентов ( $28,5 \pm 5,6\%$ ) выявлен промежуточный тип мазка, характерный для здоровых женщин, который, однако, сопровождался субъективными жалобами и клиническими проявлениями нарушения дисбиоза влагалища. Чувствительность микроскопического метода исследования составила 71,4%.

Признаки воспаления кольпоскопически наблюдались у 41 ( $65 \pm 6\%$ ) пациента. Чувствительность кольпоскопического метода исследования составила 65,0%. Чувствительность гистологического метода исследования составила 96,8%.

С учетом установленной недостаточной чувствительности общепринятых методов диагностики осложненного воспалением течения эктопии шейки матки и для усовершенствования диагностического алгоритма дополнительно было проведено исследование уровня D-лактата в биологическом материале, полученном из влагалищной части шейки матки и сводов влагалища у пациентов с эктопией шейки матки.

Установлено, что медиана концентрации D-лактата у женщин без признаков воспаления и с нормальным микробиоценозом составляла 24,83 (22,6; 31,25) ммоль/(л\*г). Медиана концентрации D-лактата у пациентов с диагностированным воспалением влагалища и шейки матки вне зависимости от бактериального агента составляла 14,18 (11,66; 14,76) ммоль/(л\*г). При сопоставлении уровня D-лактата у женщин ГК и ГН установлен статистически значимый ( $p = 0,0001$ ) более высокий уровень D-лактата у

пациентов без признаков воспаления по сравнению с пациентами, у которых было диагностировано нарушение микробиоценоза (критерий Манна-Уитни).

ROC-анализ позволил установить точку (значение уровня D-лактата влагалищного секрета) диагностического разделения патологического процесса и нормального микробиоценоза. В результате анализа достоверно ( $p=0,0001$ ) установлено, что таковой является значение D-лактата 18,14 ммоль/(л\*г), чувствительность и специфичность при этом составляют 98,4% и 98,1% соответственно. При этом уровень D-лактата 16,4 ммоль/(л\*г) во влагалищном секрете и ниже этого значения позволяет расценивать данную ситуацию как дисбиоз и/или воспалительный процесс влагалища, экзоцервикса. Концентрация D-лактата больше или равная 19,59 ммоль/(л\*г) свидетельствует о нормальном состоянии микробиоценоза влагалища и отсутствии явлений воспаления.

Медиана концентрации D-лактата во влагалищном субстрате при верификации *Ent. faecalis* - 14,18 (11,57;15,07) ммоль/(л\*г), *Str. haemolyticus* - 12,21 (11,57;14,54) ммоль/(л\*г), бактериальном вагинозе - 14,58 (14,55;14,76) ммоль/(л\*г), *C. trachomatis* - 12,21 (11,47;12,83) ммоль/(л\*г), *St. epidermidis* - 14,26 (11,73;15,68) ммоль/(л\*г). Концентрация D-лактата в биологическом материале при воспалении и дисбиозе различной этиологии статистически значимо не различалась ( $p>0,05$ ).

Можно предположить, что низкий уровень D-лактата во влагалищном субстрате у женщин ГН связан не с конкретным микроорганизмом, а с тем, насколько нестабильна сама по себе экосистема. С целью уточнения данного предположения нами проведено культивирование бактериального субстрата с влагалищной части шейки матки у 18 пациентов (9 пациентов группы наблюдения и 9 пациентов группы контроля) на сахарном бульоне с исследованием исходного уровня D-лактата и концентрации D-лактата через 2 и 4 часа культивации. Установлено значимое нарастание концентрации D-лактата при культивировании материала как в ГН, так и в ГК.

В ГН эффект различий концентрации исходного уровня D-лактата, а также через 2 и 4 часа культивирования высоко статистически значим  $F_{(2;16)}=9,09$ ;  $p<0,01$ . Выявлены статистически значимые различия между исходной концентрацией D-лактата и концентрацией через 4 часа культивирования, а также между концентрацией D-лактата через 2 часа и 4 часа культивирования субстрата с влагалищной части шейки матки на сахарном бульоне в ГН.

В ГК эффект различий концентрации исходного уровня D-лактата, а также через 2 и 4 часа культивирования высоко статистически значим  $F_{(2;16)}=12,44$ ;  $p<0,001$ . Выявлены статистически значимые различия между исходной концентрацией D-лактата и концентрацией через 2 и 4 часа

культивирования, а также между концентрацией D-лактата через 2 часа и 4 часа культивирования субстрата с влагалищной части шейки матки на сахарном бульоне в ГН.

Уровень D-лактата при инкубации субстрата с влагалищной части шейки матки на сахарном бульоне в каждой временной точке сопоставимо нарастает к фак в ГК, так и в ГН (метод Ньюмена-Кейлса  $p < 0,05$ ), что свидетельствует в пользу утверждения, что высокий уровень D-лактата во влагалищном субстрате в норме обусловлен прежде всего стабильным постоянством экосистемы, способствующим накоплению D-лактата, и в меньшей степени зависит от наличия конкретного бактериального агента.

Уровень D-лактата в биологическом материале в 1 фазу менструального цикла достоверно не отличалась ( $p > 0,05$ ) от уровня D-лактата во 2 фазу менструального цикла.

Концентрация D-лактата в возрастной группе 18-22 года статистически значимо не отличалась ( $p > 0,05$ ) от концентрации D-лактата у женщин в возрастной группе 33-37 лет.

### **Тактика ведение пациентов с эктопией шейки матки**

Разработана комплексная этапная схема (рисунок 1) диагностики и лечения женщин с различными вариантами клинического течения эктопии шейки матки.

1 этап. Общеклиническое обследование и противовоспалительная терапия.

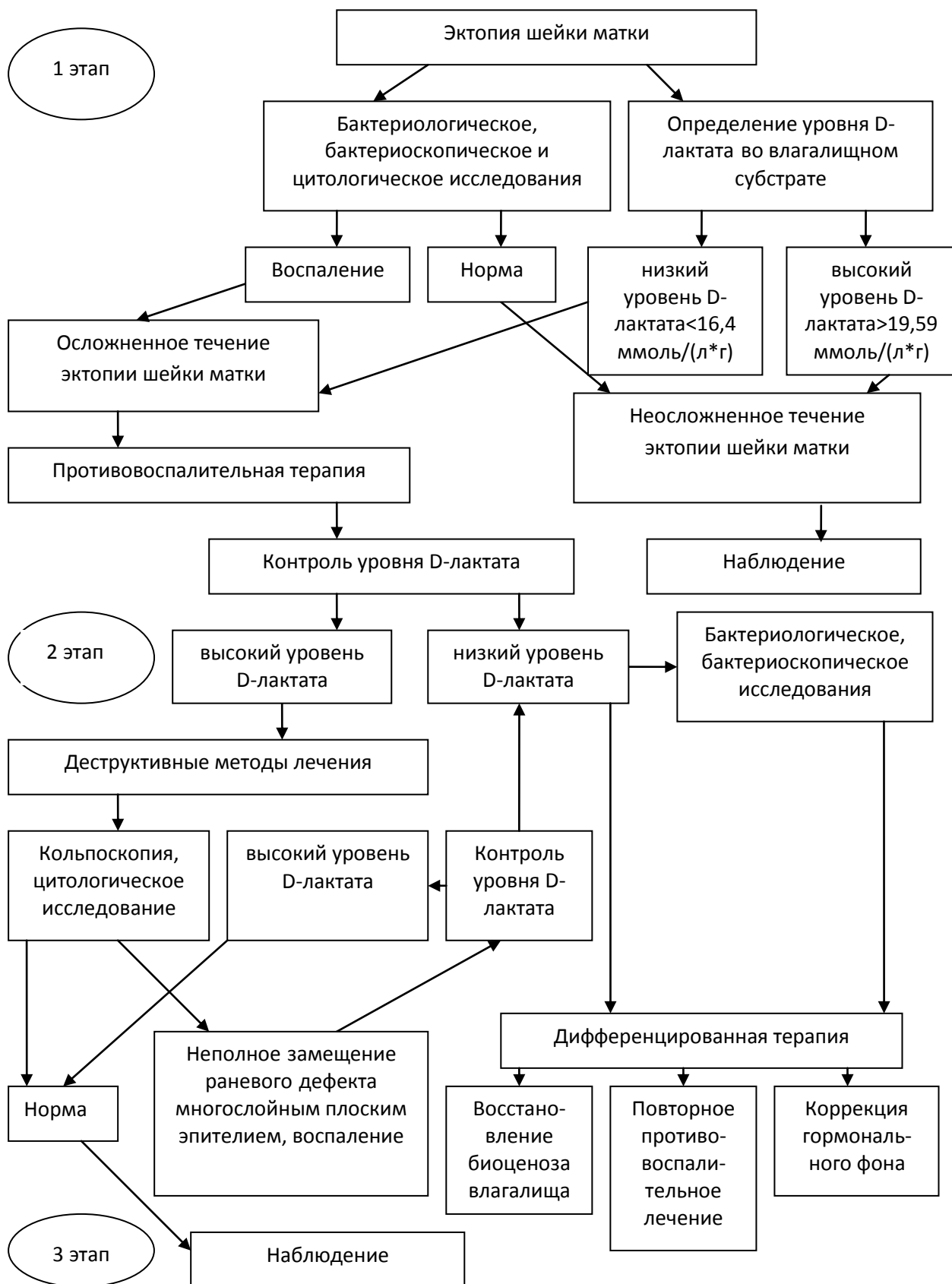
Исследование уровня D-лактата в материале, полученном из влагалищной части шейки матки и сводов влагалища, позволяет повысить эффективность диагностического поиска и верифицировать наличие осложненного течения эктопии шейки матки дополнительно у пациентов с сомнительным, не диагностированным при микробиологическом исследовании, осложненным течением эктопии шейки матки.

2 этап. Деструктивные методы лечения.

Повторное исследование уровня D-лактата в биологическом материале из влагалищной части шейки матки и сводов влагалища на данном этапе позволяет использовать данный тест в качестве критерия эффективности проведенной терапии и прогнозирования рецидивирования дисбиоза.

3 этап. Диспансерное наблюдение.

Обследование включает кольпоскопию, цитологическое исследование и обследование на дисбиоз влагалища. В последующем кратность наблюдения определяется результатами обследования.



**Рисунок 1. - Комплексная этапная схема терапии различных клинических вариантов эктопии шейки матки**

Проведенные исследования показали достаточно высокие затраты на диагностику и лечение осложненного течения эктопии шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Суммарная стоимость специальных диагностических исследований составила 42,5 у.е.

Разработанный метод диагностики осложненного течения эктопии шейки матки позволяет сократить число посещений врача за счет отказа от проведения посева на флору и чувствительность к антибиотикам при уровне D-лактата во влагалищном субстрате выше 18,14 ммоль/(л\*г) и, соответственно, сократить количество диагностических исследований.

Коэффициент эффективности затрат на внедрение нового способа диагностики дисбиоза и воспаления слизистой влагалища и шейки матки с использованием тест-системы «D-лактам» составляет 0,195.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

1. Распространенность эктопий среди женщин репродуктивного возраста достаточно высока и составляет  $37,6 \pm 0,7\%$ . Установлена более высокая распространенность эктопических состояний шейки матки среди женщин раннего репродуктивного возраста, а именно в 19 - 34 года, что составило 89,3% (95% ДИ 87,9 – 90,7%) ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами в возрасте 35 лет и старше. Снижение частоты регистрации эктопии шейки матки у пациентов старших возрастных групп свидетельствует об относительно доброкачественном течении эктопического процесса, сопровождающимся физиологическим замещением цилиндрического эпителия многослойным плоским эпителием. Длительное персистирование эктопического процесса шейки матки указывает на существующий сбой репаративных процессов эпителизации шейки матки и недостаточную эффективность традиционных лечебных мероприятий. Установлена относительно более высокая частота регистрации эктопии шейки матки у женщин с более высоким образовательным уровнем и среди социально-активных женщин по сравнению с домохозяйками и безработными ( $p < 0,001$ ) [1, 7].

2. У 8,2% (95% ДИ 7 - 9,4%) пациентов с эктопией шейки матки диагностируются нарушения менструальной функции (опсоменорея и олигоменорея), что статистически значимо чаще ( $p < 0,01$ ) по сравнению с пациентами без эктопии шейки матки – у 6,0% (95% ДИ 5,2 - 6,8%). У 34,0% (95% ДИ 31,9 – 36,1%) женщин с эктопией шейки матки регистрируются ИППП (*S. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis*), что статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ ), чем у женщин без эктопии шейки матки (26,9% (95% ДИ 25,4

– 28,4%). Среди женщин с эктопией шейки матки статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ ) диагностируются неспецифические воспалительные заболевания влагалища и шейки матки. Кольпит диагностируется у 49,5% (95% ДИ 47,2 - 51,8 %) пациентов, цервицит - у 50,4% (95% ДИ 48,1 – 52,7%). В совокупности эти факторы и определяют особенности клинического течения эктопии шейки матки.

В 89,1% (95% ДИ 87,7 – 90,5%) случаев для эктопии шейки матки характерно осложненное воспалением течение. Этиологическая составляющая осложненного течения эктопии шейки матки у женщин репродуктивного возраста в большинстве случаев представлена неспецифической бактериальной флорой: *Ent. faecalis* (38±6,1% от общего числа случаев положительных посевов), *St. epidermidis* (31,7±5,8%), *Str. haemolyticus* (19±4,9%) и бактериальным вагинозом (23,8±5,3%) [1, 7].

3. Общепринятые методы диагностики не позволяют полностью оценить течение осложнений при эктопии шейки матки (чувствительность микроскопического метода исследования - 71,4%, кольпоскопического - 65,0%), что влияет на эффективность лечебных мероприятий. Метод исследования концентрации D-лактата в материале, полученном из влагалищной части шейки матки и сводов влагалища, позволяет с высокой точностью (чувствительность - 98,4%, специфичность - 98,1%) диагностировать дисбиотические и воспалительные заболевания влагалища и обладает высокой диагностической ценностью для верификации осложненного течения эктопического процесса шейки матки.

Концентрации D-лактата в биологическом материале из влагалищной части шейки матки и сводов влагалища при наличии дисбиоза влагалища и воспалительного процесса бактериальной этиологии вне зависимости от этиологического агента достоверно ниже, чем при нормальном микробиоценозе ( $p = 0,0001$ ). Значение D-лактата 18,14 ммоль/(л\*г) является точкой диагностического разделения патологического процесса и нормального микробиоценоза. При этом уровень D-лактата равный 16,4 ммоль/(л\*г) во влагалищном секрете и ниже этого значения свидетельствует о наличии дисбиоза и/или воспаления. Концентрация D-лактата больше или равная 19,59 ммоль/(л\*г) свидетельствует о нормальном состоянии микробиоценоза влагалища и отсутствии явлений воспаления [2, 11, 12].

4. Уровень D-лактата при инкубации субстрата с влагалищной части шейки матки на сахарном бульоне, при сравнении концентраций D-лактата в каждой временной точке, сопоставимо нарастает как при нормальном состоянии микробиоценоза влагалища, так и при наличии воспаления и/или дисбиоза (метод Ньюмена-Кейлса  $p < 0,05$ ). Это подтверждает то, что высокий уровень D-лактата во влагалищном субстрате в норме обусловлен



стабильным постоянством экосистемы, способствующим накоплению D-лактата, и в меньшей степени зависит от наличия конкретного бактериального агента. Уровень D-лактата в материале, полученном из влагалищной части шейки матки и сводов влагалища, у пациентов с нормальным состоянием экосистемы влагалища и отсутствием воспаления в 1 фазу менструального цикла статистически значимо не отличается ( $p>0,05$ ) от уровня D-лактата во 2 фазу менструального цикла. Концентрация D-лактата в материале, полученном из влагалищной части шейки матки и сводов влагалища, у пациентов с нормальным состоянием экосистемы влагалища и отсутствием воспаления в возрастной группе 18-22 года сопоставима и статистически значимо не отличается ( $p>0,05$ ) от уровней D-лактата среди женщин в возрастной группе 33-37 лет [2, 13].

5. Разработана новая комплексная этапная схема диагностики и лечения женщин репродуктивного возраста с различными вариантами клинического течения эктопии шейки матки с использованием тест-системы «D-лактам», позволяющая повысить эффективность диагностического поиска, контроль эффективности антибактериальной терапии, оптимизировать лечение пациентов с осложненным воспалительным процессом бактериальной этиологии течением эктопии шейки матки, сократить сроки и объем обследований [2, 4, 11, 12].

6. Установлен высокий уровень затрат на диагностику и лечение осложненного течения эктопии шейки матки у женщин репродуктивного возраста. При осложненном течении эктопии шейки матки суммарная стоимость специальных диагностических исследований при расчете на один клинический случай составляет 42,5 у.е. Определение уровня D-лактата в биологическом материале из влагалищной части шейки матки и сводов влагалища на этапе контроля эффективности проведенной терапии позволяет сократить объем обследований (отказ от проведения повторных бактериологических исследований при высокой концентрации D-лактата, характеризующей нормальный биоценоз), оптимизировать лечение пациентов, избегая необоснованного проведения деструктивных методов терапии у женщин с неосложненным течением эктопии шейки матки, сократить сроки диагностического поиска и уменьшить затраты на диагностику [3].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Результаты настоящего исследования в совокупности с литературными данными позволяют предложить следующие **практические рекомендации**:

Значение D-лактата 18,14 ммоль/(л\*г) является точкой диагностического разделения патологического процесса и нормального

микробиоценоза ( $p=0,0001$ ). Определение уровня D-лактата во влагалищном субстрате является количественным, высокочувствительным и специфичным методом диагностики осложненного воспалением течения эктопии шейки матки. Чувствительность и специфичность метода составляет 98,4% и 98,1% соответственно.

Учитывая высокую распространенность эктопии шейки матки  $37,6\pm 0,7\%$  среди женщин репродуктивного возраста и превалирование осложненного воспалительным процессом бактериальной этиологии клинического течения эктопии шейки матки ( $89,1\pm 0,73\%$ ), определение уровня D-лактата во влагалищном субстрате позволит улучшить качество диагностического поиска осложненного течения эктопии шейки матки, оптимизировать лечебные мероприятия, избегая необоснованного проведения деструктивных методов терапии у женщин с неосложненным течением эктопии шейки матки, снизить риск проведения некорректной антибактериальной терапии, сократить ее длительность, снижая резистентность флоры к антибактериальным лекарственным средствам и, соответственно, улучшить качество и сократить сроки лечения.

Снижение концентрации D-лактата до уровня  $16,4$  ммоль/(л\*г) и ниже является показанием для проведения противовоспалительной терапии, отсутствие восстановления уровня D-лактата до уровня нормальных значений в течение 2 суток после проведенного лечения свидетельствует о недостаточном эффекте терапии или рецидиве воспалительного процесса. В процессе лечения при наличии положительного эффекта от проводимой терапии концентрация D-лактата в субстрате в течение 2 - 4 дней повышается выше  $19,59$  ммоль/(л\*г), что может применяться в качестве критерия эффективности противовоспалительной терапии.

Разработанная схема обследования и лечения пациентов с эктопией шейки матки позволяет выделить группу пациентов с осложненным течением эктопии шейки матки, содержит алгоритмы обследования, методики лечения и алгоритмы диспансерного наблюдения.

## **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ**

### **Статьи в научных журналах**

1. Огрязко, И. Н. Распространенность и клинические формы эктопии шейки матки среди женщин репродуктивного возраста / И. Н. Огрязко, Д. М. Семенов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2013. – Т.12. - № 3. – С. 72-77.

2. Семенов, Д. М. Диагностика воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища, оптимизация терапии и контроль эффективности этиотропного лечения на основании исследования уровня D-лактата / Д. М. Семенов, И. Н. Огрязко // Охрана материнства и детства. – 2014. – № 2 (24). – С. 5-11.

3. Огрязко, И. Н. Экономические аспекты осложненного течения эктопии шейки матки / И. Н. Огрязко // Охрана материнства и детства. – 2014. – № 2 (24). – С. 43-47.

4. Огрязко, И. Н. Оптимизация лечения и контроль эффективности этиотропной терапии воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища на основании исследования уровня D-лактата / И. Н. Огрязко, Д. М. Семенов // Медицина. – 2014. - №4 (87). – С. 12-16.

### **Статьи в сборниках научных трудов**

5. Семенов, Д. М. Патология шейки матки как фактор риска женщин инфицирования высоко онкогенными типами вируса папилломы человека репродуктивного возраста / Д. М. Семенов, Е. М. Толпыго, И. Н. Огрязко // Достижения фундаментальной клинич. мед. и фармац. : материалы 66 научн. сессии сотруд. ун-та, Витебск, 27-28 января 2011 г. / Вит. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2011. - С. 201-202.

6. Огрязко, И. Н. Воспалительный компонент эктопии шейки матки у женщин репродуктивного возраста / И. Н. Огрязко, Д. М. Семенов // Достижения фундаментальной клинич. мед. и фармац. : материалы 68 научн. сессии сотруд. ун-та, Витебск, 30-31 января 2013 г. / Вит. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2013. – С. 197-198.

7. Огрязко, И. Н. Анализ гинекологической патологии у женщин с эктопией шейки матки / И. Н. Огрязко, Д. М. Семенов // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 65-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Витебск, 24 – 25 апреля 2013 г. / Вит. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. А. Сушков [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2013. – С. 624-626.

8. Огрязко, И. Н. Эффективность лечения воспалительного компонента осложненной эктопии шейки матки / И. Н. Огрязко, Д. М. Семенов // Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации :

материалы 69-ой научной сессии сотруд. ун-та, Витебск, 29-30 января 2014г. / Вит. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2014. - С. 164-166.

9. Огризко, И. Н. Эффективность лечения неспецифических воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки у женщин репродуктивного возраста с осложненной эктопией шейки матки / И. Н. Огризко // Материалы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Молодые ученые – медицине» Аспирантские чтения – 2013 / СамГМУ : редкол.: Г. П. Котельников [и др.]. – Самара : СамГМУ, 2013. - С. 127-129.

10. Огризко, И. Н. Противовоспалительная терапия осложненной эктопии шейки матки / И. Н. Огризко, Д. М. Семенов // Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XIII международной научно-практической конференции, Витебск, 14-15 ноября 2013 г. / ВГМУ : редкол.: С. А. Сушков [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2013. - С. 273-274.

11. Огризко, И. Н. Исследование уровня D-лактата как маркера состояния микробиоценоза влагалища / И. Н. Огризко // Сборник трудов участников международной научно-практической конференции «Медицинская наука : достижения и перспективы», 15 июля 2014 г. – М. : ООО «МИА-МЕД», 2014. – С. 76-81.

12. Огризко, И. Н. Диагностика воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища на основании исследования уровня D-лактата / И. Н. Огризко, Д. М. Семенов // Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации : материалы 70-ой научной сессии сотруд. ун-та, Витебск, 28-29 января 2015 г. / Вит. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2015. - С. 148-149.

13. Огризко, И. Н. Уровень D-лактата у здоровых женщин репродуктивного возраста / И. Н. Огризко, Д. М. Семенов // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 67-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Витебск, 23–24 апреля 2015 г. / Вит. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. А. Сушков [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2015. – С. 624-626.

### **Инструкции по применению**

14. Метод диагностики бактериальных осложнений при эктопии шейки матки : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 07.05.2015. / В. М. Семенов, Д. М. Семенов, И. Н. Огризко, И. С. Веремей. – Витебск : ВГМУ, 2015. – 4 с.

## РЭЗІЮМЭ

Агрызка Ірына Мікалаеўна

### **Аптымiзацыя тактыкі вядзення пацыентаў з эктапіяй шыйкі маткі**

**Ключавыя словы:** эктапія шыйкі маткі, распаўсюджанасць эктапіі, ускладненае цяжэнне эктапіі шыйкі маткі, узровень D-лактату.

**Мэта даследавання:** удасканаліць дыягностыку і тактыку вядзення пацыентаў з эктапіяй шыйкі маткі на падставе ўкаранення высокачуллівых дыягнастычных крытэрыяў і распрацоўкі дыферэнцаванага падыходу да лячэння эктапіі шыйкі маткі.

**Метады даследавання:** клінічны, інструментальны, лабараторны, статыстычны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Распаўсюджанасць эктапіі сярод жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту дастаткова высокая і складае  $37,6 \pm 0,7\%$ . У 89,1% (95% дзі 87,7 - 90,5%) выпадкаў для эктапіі шыйкі маткі характэрна ўскладненае цяжэнне. Распрацаваная комплексная этапная схема дыягностыкі і лячэння жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту з рознымі варыянтамі клінічнага цяжэння эктапіі шыйкі маткі з выкарыстаннем тэст-сістэмы «D-лактам» дазваляе павысіць эфектыўнасць дыягнастычнага пошуку, кантроль эфектыўнасці антыбактэрыяльнай тэрапіі, аптымiзаваць лячэнне пацыентак з ускладненым запаленчым працэсам бактэрыяльнай этыялогіі цяжэнне эктапіі шыйкі маткі, скараціць тэрміны і аб'ём абследаванняў.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** распрацавана і ўкаранёна інструкцыя па ўжыванні «Метад дыягностыкі бактэрыяльных ускладненняў пры эктапіі шыйкі маткі». Вынікі ўкаранёны ў УАЗ «Вiцебскі гарадскі клінічны радзільны дом №2», УАЗ «Наваполацкая цэнтральная гарадская бальніца», «Клініка Вiцебскага дзяржаўнага медыцынскага універсітэта», УАЗ «Вiцебская гарадская акушэрска-гінекалагічная паліклініка», СПБ ДБУА «Гарадская бальніца №38 ім. Н.А. Сямашка», у навучальны працэс кафедры акушэрства і гінекалогіі і кафедры акушэрства і гінекалогіі ФПК і ПК УА «Вiцебскі дзяржаўны ордэна Дружбы народаў медыцынскі універсітэт»

**Вобласць прымянення:** акушэрства і гінекалогія.

## РЕЗЮМЕ

Огризко Ирина Николаевна

### **Оптимизация тактики ведения пациентов с эктопией шейки матки**

**Ключевые слова:** эктопия шейки матки, распространенность эктопии, осложненное течение эктопии шейки матки, уровень D-лактата.

**Цель исследования:** усовершенствовать диагностику и тактику ведения пациентов с эктопией шейки матки на основании внедрения высокочувствительных диагностических критериев и разработки дифференцированного подхода к терапии эктопии шейки матки.

**Методы исследования:** клинические, инструментальные, лабораторные, статистические.

**Полученные результаты и их новизна.** Распространенность эктопий среди женщин репродуктивного возраста достаточно высока и составляет  $37,6 \pm 0,7\%$ . В 89,1% (95% ДИ 87,7 – 90,5%) случаев для эктопии шейки матки характерно осложненное воспалением течение. Разработанная комплексная этапная схема диагностики и лечения женщин репродуктивного возраста с различными вариантами клинического течения эктопии шейки матки с использованием тест-системы «D-лактам» позволяет повысить эффективность диагностического поиска, контроль эффективности антибактериальной терапии, оптимизировать лечение пациентов с осложненным воспалительным процессом бактериальной этиологии течением эктопии шейки матки, сократить сроки и объем обследований.

**Рекомендации по использованию:** разработана и внедрена инструкция по применению «Метод диагностики бактериальных осложнений при эктопии шейки матки». Результаты внедрены в УЗ «Витебский городской клинический родильный дом №2», УЗ «Новополоцкая центральная городская больница», в филиалы УЗ «Витебская городская акушерско-гинекологическая поликлиника», «Клиника Витебского государственного медицинского университета», СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко», в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии, акушерства и гинекологии ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Область применения:** акушерство и гинекология.

## SUMMARY

Ogrizko Irina

### **Optimization of tactics of treatment of patients with cervical ectopy**

**Keywords:** cervical ectopy, prevalence of the cervical ectopy, complicated type of cervical ectopy, the level of D-lactate.

**Objective:** To improve the diagnosis and tactics of conducting patients with cervical ectopy based on the introduction of highly sensitive diagnostic criteria and development a differentiated approach to the treatment of cervical ectopy.

**Methods:** Clinical, instrumental, laboratory and statistical.

**Results of the study and their novelty.** The prevalence of ectopy among women of reproductive age is quite high and amounts to  $37,6 \pm 0,7\%$ . In 89.1% (95% CI 87.7 - 90.5%) cases, cervical ectopy characterized by complications with inflammation. The developed comprehensive phased scheme of diagnosis and treatment of reproductive-age women with different variants of the clinical types of cervical ectopy by using test systems «D-lactam», improves the efficiency of diagnostic search, improves control of the effectiveness of antibiotic therapy, optimize the treatment of patients with complicated inflammatory process of bacterial etiology of cervical ectopy; reduces the time and volume of research.

**Recommendations for the use:** developed and implemented the instructions for use "Method of diagnosing complications of bacterial of cervical ectopy". Results are introduced in «Vitebsk city clinical maternity hospital №2», «Novopolotsk Central City Hospital», «Clinic Vitebsk State Medical University», KM "Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital", SPb "City Hospital №38 N.A. Semashko", in the educational process of the Department of Obstetrics and Gynecology and of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Higher Qualification and Continuing Education of «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

**Area of application:** Obstetrics and Gynecology.

Подписано в печать Формат бумаги 60x84/16. Бумага типографская №2.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Усл. печ. л. Тираж 60 экз. Заказ № 7

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный  
медицинский университет» ЛП № 02330/453 от 30.12.2013г.  
пр. Фрунзе, 27, 210602, г. Витебск