

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

УДК 618.5-089.888.14-06

**МАЛОЛЕТКИНА
Ольга Леонидовна**

**ФАКТОРЫ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ И ПРОГНОЗ ИНДУКЦИИ РОДОВ
ПРОСТАГЛАНДИНАМИ ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Витебск, 2015

Работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный руководитель: **Тесакова Марина Леонидовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Официальные оппоненты: **Жукова Наталия Петровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Курлович Иван Васильевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя»

Оппонирующая организация: УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 30 июня 2015 г. в 13.00 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 (конференц-зал морфологического корпуса), тел. 23-01-07.

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2015 г.

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



Н.И. Киселева

ВВЕДЕНИЕ

Изменившиеся условия и темп жизни, экологическая обстановка, социальные, экономические, психологические особенности и проблемы современного общества привели к увеличению количества и степени тяжести заболеваний акушерско-гинекологического профиля и экстрагенитальной патологии, а так же к снижению рождаемости, уменьшению прироста населения, что привело к ухудшению демографической ситуации, отрицательному балансу прироста населения в Республике Беларусь в 2011 году [Барсуков А.Н., 2012]. Одним из возможных путей решения возникших вызовов реалий современной жизни может считаться усовершенствование родовспоможения.

Анализируя данные литературы, мы можем утверждать, что единой общепризнанной теорией наступления родов, так же как и единым взглядом на маркеры биологической готовности организма беременной к родам, акушерская наука в настоящее время не располагает.

Несмотря на множество предложенных теорий наступления родов, малое количество работ, посвященных изучению вопроса прогнозирования исхода самопроизвольных и индуцированных родов [Абрамченко В.В., 2003; Дорофеева Н.К., 2009], диагностика биологической «зрелости» к родам все ещё затруднена, поэтому осложнения при родовозбуждении для матери и плода остаются на высоком уровне [Горбулина О.А., 2010]. Наибольшее количество осложнений индукции родов наблюдается при «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейке матки [Сичинава А.Г., 2007]. Индуцированные роды в настоящее время являются наиболее сложным разделом патологического акушерства [Чернуха Е.А., 2003]. До сих пор не ясно, какие лабораторные критерии могут указывать на готовность к родам. Согласно мнению одних авторов, накануне родов в организме беременной возникают процессы, подобные воспалительной реакции, которые обеспечивают «созревание» шейки матки [Young A., 2002]. Другие авторы указывают, что завершение гестационного процесса обусловлено изменениями активности метаболических процессов в соединительной ткани шейки матки [Воскресенский С.Л., 2007; Кириленко В.П., 2010].

В связи с этим, исследование, направленное на выявление объективных факторов, определяющих готовность к родам, установление их значимости в развитии осложнений и исходе не только самопроизвольных, но и индуцированных родов, в частности, лекарственными средствами, является актуальным. Это позволит уменьшить частоту осложнений и неблагоприятных исходов индуцированных родов для матери и плода и, как следствие, снизит экономические затраты на лечение рожениц и родильниц, выхаживание новорожденных.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа является частью комплексных исследований, которые выполнялись на кафедре акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО) в рамках инициативной темы **«Разработать критерии прогноза и профилактику осложнений индукции родов»** (НИР зарегистрирована в БелИСА, номер государственной регистрации 20110636, срок выполнения 2010-2012 гг).

Работа связана со следующими научно-исследовательскими работами Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований:

1. **«Патогенетические механизмы гипоксии плода при индуцированных родах»** (договор № М12М-153 от 15.04.2012 г., срок выполнения 15.04.2012 г. – 31.03.2014 г., зарегистрирована в БелИСА, государственная регистрация № 20122417 от 24.07.2012 г.).

2. **«Разработать метод прогнозирования исхода индуцированных родов на основании показателей маркеров острой фазы воспаления в крови и цервикальной слизи матери»** (договор № М13-052 от 16.04.2013г, срок выполнения 16.04.2013 г. – 31.03.2015 г., зарегистрирована в БелИСА, государственная регистрация № 20131497 от 15.07.2013 г.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: снизить частоту осложнений в родах, индуцированных интравагинальной формой простагландина E₂, путем оценки факторов риска, рассчитанных по показателям клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования беременных.

Задачи исследования

1. Изучить анамнез и клинические особенности течения беременности и родов у женщин с доношенной беременностью до родоразрешения, рожениц и родильниц в группах спонтанных и индуцированных вагинальными формами простагландинов родов.

2. Определить уровень общих гликозаминогликанов в цервикальной слизи женщин с доношенной беременностью перед спонтанным началом родовой деятельности, перед и после индукции родов вагинальными формами простагландинов.

3. Оценить уровень общих и местных маркеров системного воспалительного ответа (СРБ, ультра-СРБ, С₃, С₄, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α)

в крови и цервикальной слизи женщин с доношенной беременностью перед спонтанным началом родовой деятельности, перед и после индукции родов вагинальными формами простагландинов.

4. Построить на основе оценки анамнестических, клинических, функциональных и лабораторных показателей у женщин с доношенной беременностью с определением диагностической значимости каждого из показателей шкалу бальной оценки факторов риска осложнений и неблагоприятного исхода индукции родов интравагинальной формой динопростон геля.

Научная новизна

Впервые, используя маркеры остро фазового ответа, а также показатели метаболизма соединительной ткани, оптимизированы методики использования вагинальных форм простагландинов для индукции родов и выявлены факторы риска осложнений и неблагоприятного исхода индуцированных родов для матери и плода при их использовании.

Положения, выносимые на защиту

1. К группе риска развития осложнений (дистресс плода, асфиксия новорожденного) в индуцированных динопростон гелем родах относятся женщины с отягощенным анамнезом – соматическим (диффузный эндемический зоб) и гинекологическим (предыдущее прерывание беременности до 12 недель), степенью «зрелости» шейки матки 3 балла и менее по шкале Bishop-Голубева, длиной сомкнутой части шейки матки, определяемой по данным трансвагинальной эхографии, более 30 мм у первородящих, с развитием родовой деятельности у повторнородящих менее чем через 2700 минут от введения динопростон геля, с выполненной амниотомией и с внутривенным введением окситоцина до 4 см раскрытия шейки матки.

2. Фактором риска развития осложнений в предстоящих индуцированных родах является низкое содержание основных показателей метаболизма соединительной ткани – общих гликозаминогликанов в цервикальной слизи менее или равное 1,4 мг/мл через 6 часов после применения интравагинальной формы динопростон геля.

3. Метод прогнозирования исхода индукции родов интравагинальной формой динопростон геля по определению оптической плотности цервикальной слизи позволяет с высокой точностью определить вероятность развития неблагоприятного исхода индукции родов: дистресс плода, асфиксия новорожденного.

4. Содержание белков ОФО в сыворотке крови и цервикальной слизи беременных при индукции родов интравагинальной формой динопростон геля

является объективным показателем, отражающим готовность организма беременной к родам: уровень ультра-СРБ менее 4,3 мг/л в сыворотке крови, уровни белков системы комплемента в цервикальной слизи C_3 более или равно 1,5 мг/дл ($p < 0,05$), C_4 менее или равно 0,1 мг/дл ($p < 0,05$) за 24 часа до применения индуктора свидетельствуют о «незрелости» родовых путей и неготовности к родам.

5. «Незрелость» шейки матки и не готовность к родам отражают уровни цитокинов через 6 часов после применения интравагинальной формы динопростон геля: в плазме крови – снижение уровня ФНО- α менее 2,3 пг/мл, в цервикальной слизи – повышение уровня ИЛ-4 от первоначального в 2,0 и более раза ($p < 0,05$), снижение уровня ИЛ-8 от первоначального в 2,0 и более раза ($p < 0,05$), отсутствие роста уровня ФНО- α от первоначального или его незначительный прирост. Данные показатели являются факторами риска неблагоприятного исхода индукции.

6. Шкала оценки факторов риска неблагоприятного исхода (дистресс плода, асфиксия новорожденного) индуцированных интравагинальной формой динопростон геля родов, построенная на основе оценки анамнестических, клинических, функциональных и лабораторных показателей у женщин с доношенной беременностью, позволяет прогнозировать неблагоприятный исход индукции до родоразрешения.

Личный вклад соискателя

Автором совместно с научным руководителем определены цель и задачи, дизайн исследования и его объем.

Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по теме диссертационного исследования, обследование и динамическое наблюдение за беременными, роженицами и родильницами, оценка состояния плода и новорожденного, проанализировано 120 самопроизвольных и индуцированных родов. Самостоятельно проведен забор материала (кровь, цервикальная слизь, пуповинная кровь, околоплодные воды) для исследования, введение индуктора, выполнена трансвагинальная эхография и доплерометрия шейки матки и ее интерпретация, подготовка материала для лабораторного исследования. Лабораторные исследования материала выполнялись при участии сотрудников соответствующих лабораторий. Нефелометрическое исследование цервикальной слизи и определение КОС-параметров пуповинной крови и околоплодных вод выполнены соискателем самостоятельно.

Оформление первичной документации на каждую обследованную женщину, формирование компьютерной базы данных, статистический анализ полученных результатов, их интерпретация, написание и оформление диссертационного исследования, выдвинутые на защиту научные положения,

формулирование выводов и практических рекомендаций, разработка шкалы бальной оценки факторов риска выполнены соискателем самостоятельно – вклад диссертанта 80 %.

Все основные научные результаты, изложенные в диссертации, получены автором лично и отражены в научных статьях и отчетах НИР Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований. Аналитический обзор по изучаемой проблеме, клинические особенности течения беременности и родов, результаты исследований, анамнестические и клинические факторы риска индукции родов динопростон гелем изложены в статье [1], материалах научных конференций [6] – вклад соискателя 98 %. Факторы риска осложненного течения индуцированных интравагинальной формой простагландина E₂ родов по уровням общих гликозаминогликанов в сыворотке крови, белков ОФО в сыворотке крови и цервикальной слизи, цитокинов в плазме крови и цервикальной слизи изложены в статьях [2 - 5] – вклад диссертанта 90 %. В соавторстве разработаны 3 инструкции по применению [7 - 9] – вклад соискателя 45 %.

Апробация результатов исследования

Основные результаты исследования по теме диссертации докладывались и обсуждались на:

- IX Международной конференции молодых ученых, молодежь в науке – 2012, Минск, 17-20 апреля 2012 г.;
- III Международной молодежной научно-практической конференции «Научные стремления – 2012» Минск, 6–9 ноября 2012 г. Диплом первой степени;
- Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности», Минск, 30 октября 2014 г.

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 научных статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, объемом 2,13 авторского листа (85262 печатных знаков); 1 тезис докладов в сборниках и материалах научных конференций объемом 0,09 авторского листа (3550 печатных знаков).

Разработаны 3 инструкции по применению: «Метод прогнозирования исхода индукции родов» регистрационный № 005-114 [7] и «Метод прогнозирования начала родовой деятельности на основе ультразвуковых

параметров шейки матки» регистрационный № 004-0114 [8] (утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь 06.03.2014 г.), «Метод прогнозирования неблагоприятного исхода индуцированных родов» регистрационный № 100-0114 [9] (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 12.12.2014 г.). Получено 10 актов внедрения результатов исследования в практическое здравоохранение.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав изложения и обсуждения результатов собственных исследований, заключения, выводов, библиографического списка, списка публикаций соискателя, приложений. Объем диссертации составляет 143 страницы, включая 105 страниц основного текста. Работа включает 16 рисунков, 45 таблиц, 9 формул, которые занимают 47 страниц. Библиографический список включает 116 источников (из них 73 русскоязычных и 43 иностранных авторов) и занимает 10 страниц. Публикаций соискателя – 9. Раздел «Приложения» содержит: копии трех инструкций по применению: «Метод прогнозирования исхода индукции родов» регистрационный № 005-114 и «Метод прогнозирования начала родовой деятельности на основе ультразвуковых параметров шейки матки» регистрационный № 004-0114, «Метод прогнозирования неблагоприятного исхода индуцированных родов» регистрационный № 100-0114, 10 копий актов о практическом использовании и внедрении, который занимает 22 страницы.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования. Клинические группы

В работе представлены результаты проспективного исследования беременности и родов 120 пациенток, госпитализированных для родоразрешения в Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» в период с февраля 2010 г. по сентябрь 2012 г. в сроке беременности 37-42 недели. Все беременные были разделены на три группы: основную, контрольную и группу сравнения.

Женщины с индуцированными интравагинальной формой динопростон геля родами составили **основную группу** (n=46). В зависимости от исхода родов в данной группе были выделены 2 подгруппы: А и Б.

В подгруппу А (n=36) вошли женщины с осложнениями родов для матери и плода. Критериями включения были: слабость родовой деятельности (первичная, вторичная), слабость потуг, травмы мягких родовых путей, острая внутриматочная гипоксия плода в родах, неврологическая патология,

выставленная в клиническом и/или заключительном диагнозе новорожденного, связанная с дистрессом или асфиксией, перенесенной в родах, значение рН артерии пуповины менее или равно 7,2 и/или уровень лактата задних околоплодных вод выше 11 ммоль/л. Обязательным условием включения в исследование было удовлетворительное состояние плода накануне родов по данным КТГ (критериям Доуза/Редмана) и доплерометрии.

Подгруппа А основной группы была разделена на 2 подгруппы (**А1** и **А2**) в зависимости от сочетаний осложнений родов для матери, благоприятного или неблагоприятного исхода родов для матери и плода.

Подгруппа А1 – с осложнениями родов для матери и неблагоприятным исходом родов для матери (экстренное кесарево сечение) и плода (дистресс плода, асфиксия новорожденного) (n=14). Родоразрешение пациенток в данной подгруппе было через естественные родовые пути или путем экстренной операции кесарева сечения при диагностированной острой внутриматочной гипоксии плода в родах.

Подгруппа А2 – с осложнениями родов для матери (слабость родовой деятельности первичная и вторичная, слабость потуг, травмы мягких тканей родовых путей) и благоприятным исходом родов для матери и плода. Роды в данной подгруппе произошли через естественные родовые пути (n=22).

В подгруппу Б основной группы вошли женщины, родовая деятельность которых развилась в течение 24 часов от интравагинального введения динопростон геля. Роды произошли через естественные родовые пути без осложнений и с благоприятным исходом для матери и плода (n=10).

В контрольную группу (К) вошли беременные (n=46) с самопроизвольными физиологическими родами.

Группу сравнения (С) составили беременные (n=28) с самопроизвольными осложненными родами для матери, благоприятным или неблагоприятным исходом родов для плода. Критериями включения в группу были: женщины с доношенной беременностью, «зрелой» шейкой матки, самопроизвольными осложненными родами: слабость родовой деятельности первичная и вторичная, слабость потуг, дистресс плода в родах, асфиксия новорожденного. Так же в группу были включены обследованные пациентки, родоразрешение которым производилось путем экстренной операции кесарева сечения при диагностированной острой внутриутробной гипоксии плода в родах в сочетании с другими показаниями для операции.

Для всех групп были следующие **критерии исключения**: нежелание участвовать в исследовании, наличие острых и обострение хронических воспалительных заболеваний любой локализации, аутоиммунные заболевания, недоношенная беременность, противопоказания для родоразрешения через естественные родовые пути.

Методы исследования

Биохимическое исследование осуществлялось турбодиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Хитачи 912. Единицы измерения СРБ, ультрачувствительного СРБ – мг/л, белков системы комплемента (С₃, С₄) – мг/дл.

Нефелометрическое исследование выполнялись на спектрофотометре РV–2151 С «Солар». Для исследования использовалась полученная в ходе подготовки материала надосадочная жидкость. Результаты оптической плотности представлены в виде цифр, условные единицы измерения не применялись.

Иммунологическое исследования выполнялись с использованием аппарата BRIO-SIRIO. Уровни цитокинов измерялись в пикограмм на миллилитр (пг/мл).

Инструментальные методы (КТГ, УЗИ, доплерометрия). Состояние плода накануне самопроизвольных родов, до и после применения индуктора оценивалась по данным КТГ (критериям Доуза/Редмана) и доплерометрии. Регистрация кардиотокограмм производилась с помощью прибора «Corometrics» (США), доплерометрия – ультразвуковым аппаратом SIEMENS.

Статистическая обработка данных проведена с использованием стандартного пакета программ «STATISTIKA» (версия 6.0), «AtteStat».

Количественные данные представлены в виде Me (QL-QU), где Me – медиана, а (QL-QU) – межквартильный размах (25% и 75%). Для независимых признаков, распределение которых отличалось от нормального, достоверность различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), для зависимых признаков – использовался критерий Уилкоксона (Wilcoxon matched pairs test).

Относительные величины (частота, удельный вес) представлены в виде $M \pm m$, где M – относительная величина, m – ошибка репрезентативности (стандартная ошибка). Сравнение данных проводили с применением критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса или критерия Фишера.

Результаты собственных исследований

Клинические особенности течения беременности и родов женщин с доношенной беременностью в группах самопроизвольных и индуцированных интравагинальной формой динопростон геля родах.

В подгруппе А2 основной группы чаще диагностировался диффузный эндемический зоб, чем в группе сравнения: 4 женщины (18,2±8,4%) против 0 женщин соответственно (p=0,032). Количество пациенток, имевших в анамнезе прерывание беременности до 12 недель, в подгруппе А1 основной группы было больше, чем в контрольной группе и в группе сравнения: 9 женщин

(64,3±13,3%), 8 женщин (17,4±5,7%) и 5 женщин (17,9±7,4%) соответственно ($p<0,05$). Частота амниотомии, выполненной при раскрытии шейки матки 1-4 см, была выше в подгруппе А1 основной группы, чем в подгруппе А2 основной группы и группе сравнения: 10 женщин (71,5±12,5%), 2 женщины (9,1±6,3%), 4 женщины (14,3±6,7%) соответственно ($p<0,05$). В подгруппе А1 основной группы чаще применялся окситоцин внутривенно на 1-4 см раскрытия шейки матки, чем в подгруппе А2 основной группы и в группе сравнения: 6 женщин (42,9±13,7%), 2 женщины (9,1±6,3%), 4 женщины (14,3±6,7%) соответственно ($p<0,05$). Степень «зрелости» шейки матки по шкале Bishop-Голубева в подгруппе А1 основной группы у первородящих женщин была более низкая, чем в подгруппе Б основной группы, контрольной группе и группе сравнения: 2,0 (1,0-3,0) и 4,0 (2,0-5,0), 6,0 (1,0-8,0), 6,0 (2,0-8,0) ($p<0,05$). В подгруппе А1 основной группы у первородящих пациенток длина сомкнутой части шейки матки, определяемая по данным УЗИ, была больше, чем в подгруппах А2 и Б основной группы, контрольной группе и группе сравнения: 41,0 (40,0-41,0) мм и 25,6 (25,0-31,1) мм, 28,0 (27,0-31,0) мм, 24,8 (13,0-30,0) мм, 28,0 (15,5-31,0) мм, $p<0,05$. Период от введения индуктора до развития регулярной родовой деятельности в подгруппе А2 основной группы у повторнородящих женщин был длиннее, чем в подгруппе Б основной группы: 2820,0 (1590,0-4215,0) мин и 240,0 (240,0-300,0) мин ($p=0,0016$).

Диагностическая значимость показателей общих гликозаминогликанов (ГАГ) и оптической плотности цервикальной слизи – как факторов риска осложнений и неблагоприятного исхода родов, индуцированных динопростон гелем. В подгруппе А1 основной группы после применения индуктора родов уровень общих ГАГ в цервикальной слизи был достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p=0,0292$) (таблица 1).

При анализе показателя оптической плотности цервикальной слизи (Е) установлено, что в подгруппе А1 после применения динопростон геля показатель Е был достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p=0,0114$) (таблица 2).

Таблица 1. – Уровни общих ГАГ в цервикальной слизи, Me (Q25-Q75), мг/мл

Время исследования	Основная группа (n=29)			Группа К (n=24)	Группа С (n=14)
	А (n=22)		Б (n=7)		
	А1 (n=9)	А2 (n=13)			
До самопроизвольных родов после индукции родов	1,4* (0,2-1,4)	2,0 (0,5-6,5)	6,5 (3,2-9,8)	2,6 (1,5-8,8)	4,6 (2,3-9,4)

Примечание – * – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля, $p<0,05$.

Таблица 2. – Оптическая плотность цервикальной слизи, Me (Q25-Q75)

Время исследования	Основная группа (n=20)			Группа К (n=17)	Группа С (n=9)
	А (n=15)		Б (n=5)		
	А1 (n=5)	А2 (n=10)			
До начала самопроизвольных родов после индукции родов	0,09* (0,08-0,2)	0,35 (0,2-0,8)	1,5 (0,05-3,0)	0,6 (0,25-2,2)	1,2 (0,5-1,5)

Примечание – * – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля, $p < 0,05$.

Прогностическая значимость концентрации белков острой фазы воспаления (ОФВ) в определении развития осложнений при индукции родов динопростон гелем. При анализе показателей белков ОФВ и белков системы комплемента в подгруппе А1 до применения индуктора установлено, что уровень ультра-СРБ в крови был достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) (таблица 3); уровень C_3 в цервикальной слизи оказался достоверно выше (таблица 4), а уровень C_4 ниже, чем в контрольной группе, ($p < 0,05$) (таблица 5).

Таблица 3. – Уровни ультра-СРБ в сыворотке крови беременных в группах, Me (Q25-Q75), мг/л

Время исследования	Основная группа (n=28)			Группа К (n=34)	Группа С (n=16)
	А (n=19)		Б (n=9)		
	А1 (n=8)	А2 (n=11)			
До начала самопроизвольных родов до индукции родов	2,3* (2,1-7,8)	2,7 (2,1-7,8)	3,1 (1,0-15,6)	5,9 (3,9-8,8)	4,1 (2,7-8,7)

Примечание – * – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля, $p < 0,05$.

Таблица 4. – Уровни C_3 в цервикальной слизи пациенток в группах, Me (Q25-Q75), мг/дл

Время исследования	Основная группа (n=24)			Группа К (n=29)	Группа С (n=18)
	А (n=17)		Б (n=7)		
	А1 (n=7)	А2 (n=10)			
До начала самопроизвольных родов до индукции родов	2,5* (1,9-3,1)	2,5 (1,8-3,3)	0,7 (0,2-1,6)	1,6 (0,1-2,4)	1,1 (0,3-1,7)

Примечание – * – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля, $p < 0,05$.

Таблица 5. – Уровни C_4 в цервикальной слизи пациенток в группах, Ме (Q25-Q75), мг/дл

Время исследования	Основная группа (n=24)			Группа К (n=29)	Группа С (n=18)
	А (n=17)		Б (n=7)		
	А1 (n=7)	А2 (n=10)			
До начала самопроизвольных родов до индукции	0* (0-0)	0 (0-0,2)	0,2 (0-0,3)	0,3 (0-0,6)	0,5 (0-0,7)

Примечание – * – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля, $p < 0,05$.

Уровни цитокинов в прогнозе осложнений индукции родов динопростон гелем. Показатель ФНО- α в плазме крови в подгруппе А1 после применения динопростон геля был достоверно ниже, чем в контрольной группе: 2,9 (1,6-3,5) и 0,7 (1,1-2,3) пг/мл соответственно ($p=0,046$).

Уровень ФНО- α в цервикальной слизи подгруппе Б после применения динопростон геля был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p=0,04$).

Уровень ИЛ-4 в подгруппе А1 основной группы после применения индуктора был достоверно выше, чем до применения динопростон геля: 5,9 (4,6-8,6) пг/мл и 2,4 (0,0-6,5) пг/мл соответственно, $p < 0,05$, $T=0,0$; $Z=2,02$; $p=0,04$.

При анализе показателей ИЛ-8 в цервикальной слизи в подгруппе А1 после применения динопростон геля наблюдалось снижение показателя ИЛ-8 в 2,0 и более раза: с 477,2 (268,9-625) пг/мл до 64,4 (42,9-256,5) пг/мл, в то время как в подгруппе Б наблюдался прирост данного показателя с 223,8 (75,7-435,5) пг/мл до 434,9 (172,2-625) пг/мл.

Шкала оценки факторов риска осложнений и неблагоприятного исхода индукции родов динопростон гелем. Полученные статистически различимые показатели были объединены в группы анамнестических, клинических, параклинических, функциональных и лабораторных факторов риска развития осложнений в родах, индуцированных интравагинальной формой динопростон геля.

Для последующего прогнозирования исхода индукции родов и определения диагностической ценности изученных нами факторов риска был выполнен расчет отношения шансов (OR) развития осложнений и неблагоприятного исхода индуцированных родов для матери и плода (таблица 6).

Каждому из полученных 16 показателей факторов риска был присвоен балл согласно расчету отношения шансов в группе индуцированных динопростон гелем родах и построена шкала оценки факторов риска осложнений и неблагоприятного исхода родов для матери и плода.

Таблица 6.– Факторы риска осложнений индукции родов динопростон гелем

Факторы риска осложнений	Значение OR	
	До индукции	После индукции
I Анамнестические, клинические, параклинические и функциональные факторы риска		
Диффузный эндемический зуб в анамнезе	1	-
Прерывание беременности до 12 недель в анамнезе	3	-
Степень «зрелости» шейки матки перед индукцией родов 3 балла и менее по шкале Bishop-Голубева, как у первородящих, так и у повторнородящих женщин	2,3	-
Длина сомкнутой части шейки матки, определяемая по данным трансвагинальной эхографии (УЗИ) перед индукцией родов более 30 мм у первородящих женщин	3,1	-
Время от введения индуктора до развития родовой деятельности 2700 минут и менее для повторнородящих женщин	1,3	-
Амниотомия, выполненная до 4 см раскрытия шейки матки в индуцированных родах	-	37,3
Применение окситоцина внутривенно до 4 см раскрытия шейки матки в индуцированных родах	-	11
II Лабораторные показатели в крови		
Ультра СРБ в сыворотке крови 4,3 мг/л и менее	3,2	-
ФНО- α в плазме крови 2,3 пг/мл и менее	-	9,6
III Лабораторные показатели в цервикальной слизи		
Общие ГАГ 1,4 мг/мл и менее	-	3,5
Оптическая плотность (Е) 0,04 и менее	-	2,3
С ₃ – 1,5 мг/дл и более	2	-
С ₄ – 0,1 мг/дл и менее	4,5	-
Повышение уровня ИЛ-4 от первоначального в 2,0 и более раза	-	3,3
Снижение уровня ИЛ-8 от первоначального в 2,0 и более раза	-	5,6
Отсутствие роста уровня ФНО- α от первоначального или его незначительный прирост	-	11

Как следует из таблицы 6, при значении отношений шансов для факторов риска до индукции родов более 3,0 рекомендуется отнести женщину в группу риска развития осложнений родов.

При показателе отношений шансов для факторов риска после индукции динопростон гелем 6,4 и более или сумме значений отношения шансов для

факторов риска 4,9 и более решить вопрос о способе родоразрешения в пользу плановой операции кесарева сечения.

При значении отношения шансов для факторов риска после индукции динопростон гелем 6,4 и менее или сумме показателей отношений шансов для факторов риска 4,9 и менее стоит повторно ввести динопростон гель интравагинально с последующей оценкой факторов риска или использовать другие методы индукции.

Расчет чувствительности и специфичности значений отношений шансов для каждого из факторов риска дал возможность установить, что высокий риск развития осложнений и неблагоприятного исхода родов для матери и плода при индукции родов интравагинальной формой динопростон геля определяется при сумме общего значения отношения шансов 4,9 и более (чувствительность 85,7%, специфичность 84,4%); показателе отношения шансов для факторов риска после индукции (через 6 часов) 6,4 и более (чувствительность 85,7%, специфичность 78,1%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. К группе риска развития осложнений (дистресс плода, асфиксия новорожденного) при индуцированных динопростон гелем родах относятся женщины с отягощенным анамнезом – соматическим (диффузный эндемический зоб) и гинекологическим (предыдущее прерывание беременности до 12 недель), степенью «зрелости» шейки матки перед индукцией родов 3 балла и менее по шкале Bishop-Голубева, как у первородящих, так и у повторнородящих женщин, длиной сомкнутой части шейки матки, определяемой по данным УЗИ перед индукцией родов более 30 мм у первородящих женщин, временем от введения индуктора до развития родовой деятельности 2700 минут и менее для повторнородящих женщин, амниотомией, выполненной до 4 см раскрытия в I-ом периоде индуцированных родов, применением окситоцина внутривенно до 4 см раскрытия в I-ом периоде индуцированных родов [1, 6].

2. При индукции родовой деятельности введением динопростон геля фактором риска неблагоприятного исхода индуцированных родов является **уровень общих гликозаминогликанов** менее или равно 1,4 мг/мл ($p < 0,05$) (чувствительность метода – 88,9%, специфичность – 61,5%) [2].

3. Существует зависимость между **оптической плотностью цервикальной слизи**, определенной нефелометрическим методом, до и после применения динопростон геля, и развитием неблагоприятного исхода

индуцированных родов. Пороговые показатели оптической плотности цервикальной слизи у женщин при физиологических самопроизвольных родах составили 0,25-2,2 (0,6). При индукции родов интравагинальным введением динопростон геля фактором риска неблагоприятного исхода индукции является оптическая плотность цервикальной слизи менее или равное 0,04 ($p < 0,05$). Последняя позволяет с высокой точностью определить вероятность неблагоприятного исхода индукции: дистресс плода, который является показанием для экстренного кесарева сечения и асфиксия новорожденного (чувствительность метода – 100 %, специфичность – 66,7 %) [2].

4. Уровень **ультрачувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови** женщин при физиологических родах составляет 5,9 (3,6-8,8) мг/л. При индукции родов интравагинальным введением динопростон геля фактором риска неблагоприятного исхода предстоящих родов является уровень ультра-СРБ 4,3 мг/л и менее в сыворотке крови за 1-24 часа до индукции ($p < 0,05$). Определение уровня ультра-СРБ является объективным маркером, отражающим готовность организма беременной к родам, а также маркером, позволяющим прогнозировать исход индукции родов простагландинами (чувствительность метода – 71,4%, специфичность – 56,3%) [3].

5. Установлены пороговые значения уровней **белков ОФО в цервикальной слизи** у женщин с неосложненными самопроизвольными родами накануне развития родовой деятельности: СРБ – 0,6 (0,3-0,8) мг/л, ультра СРБ – 2,7 (2,2-3,0) мг/л, C_3 – 1,6 (0,1-2,4) мг/дл, C_4 – 0,3 (0,0-0,6) мг/дл. При индукции родов интравагинальным введением динопростон геля факторами риска неблагоприятного исхода родов являются следующие уровни белков ОФО: до индукции в цервикальной слизи C_3 – 1,5 мг/дл и более ($p < 0,05$) (чувствительность метода – 73,3 %, специфичность – 100 %); C_4 – 0,1 мг/дл и менее (чувствительность метода – 55,6 %, специфичность – 81,5 %) [3].

6. Уровни **цитокинов в плазме крови** женщин накануне самопроизвольных физиологических родов (роды через естественные родовые пути без случаев дистресса плода и асфиксии новорожденного) составляют: ИЛ-4 – 3,0 (1,1-8,7) пг/мл, ИЛ-8 – 21,1 (4,4-69,2) пг/мл, ИЛ-10 – 0,9 (0,4-1,8) пг/мл, ФНО- α – 2,9 (1,6-3,5) пг/мл. При индукции интравагинальным введением динопростон геля фактором риска неблагоприятного исхода индукции родов является уровень ФНО- α $\leq 2,3$ пг/мл в плазме крови после индукции. (чувствительность метода – 77,8%, специфичность – 73,3%) [4].

7. Показатели **цитокинов в цервикальной слизи** у женщин накануне самопроизвольных физиологических родов составляют: ИЛ-4 – 0 (0,0-4,3) пг/мл, ИЛ-8 – 316,3 (101,1-491,8) пг/мл, ИЛ-10 – 1,8 (0,0-3,9) пг/мл, ФНО- α – 1,4 (0,2-2,1) пг/мл. При индукции родов интравагинальным введением динопростон геля факторами риска неблагоприятного исхода родов являются: после индукции

повышение уровня ИЛ-4 от первоначального в 2,0 и более раза ($p < 0,05$); снижение уровня ИЛ-8 от первоначального в 2,0 и более раза ($p < 0,05$); отсутствие роста уровня ФНО- α от первоначального или его незначительный прирост [4].

8. Разработана шкала оценки факторов риска осложнений и неблагоприятного исхода индукции родов интравагинальным введением динопростон геля на основании анамнеза, оценки клинических данных, уровня общих гликозаминогликанов, оптической плотности цервикальной слизи, общих и местных маркеров системного воспалительного ответа в крови и цервикальной слизи женщин с доношенной беременностью. При значении отношения шансов для факторов риска до индукции родов более 3,0 рекомендуется отнести женщину в группу риска развития осложнений родов. Высокий риск неблагоприятного исхода индукции родов (дистресс плода, который является показанием для экстренного кесарева сечения и асфиксия новорожденного) при родовозбуждении введением динопростон геля интравагинально предполагается при оценке показателей отношения шансов для факторов риска после индукции более или равно 6,4 (чувствительность метода – 85,7%, специфичность – 78,1%); сумме общего значения показателей отношения шансов более или равно 4,9 (чувствительность метода – 85,7%, специфичность – 84,4%). При показателях отношения шансов для факторов риска после индукции динопростон гелем 6,4 и более или сумме общего показателя отношения шансов для факторов риска 4,9 и более решить вопрос о способе родоразрешения в пользу плановой операции кесарева сечения. При отношении шансов для факторов риска после индукции динопростон гелем 6,4 и менее или сумме значения отношения шансов 4,9 и менее стоит повторно ввести динопростон гель интравагинально с последующей оценкой факторов риска или использовать другие методы индукции [5].

Рекомендации по практическому использованию результатов

При индукции родов динопростон гелем рекомендуется проводить:

- **клиническое обследование:** сбор анамнеза – соматическая патология (диффузный эндемический зуб), акушерский анамнез (прерывание беременности до 12 недель в анамнезе); влагалищное исследование с оценкой степени «зрелости» шейки матки по шкале Bishop-Голубева;
- **функциональное обследование:** трансвагинальная эхография с оценкой длины сомкнутой части шейки матки [7];
- **лабораторное исследование крови до индукции:** забор крови за 1-24 часа до индукции; определение уровней ультрачувствительного СРБ [8] и интерлейкина 8 в крови [9];
- **лабораторное исследование цервикальной слизи до индукции:** забор цервикальной слизи цитощеткой за 1-24 часа до индукции; определение уровня С₃, С₄, ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α ;
- **лабораторное исследование крови после индукции:** забор крови через 6 часов после индукции; определение уровня ФНО- α в плазме крови;
- **лабораторное исследование цервикальной слизи после индукции:** забор цервикальной слизи через 6 часов после индукции; определение оптической плотности цервикальной слизи (скрининг метод); определение уровня общих ГАГ в цервикальной слизи; определение уровней интерлейкинов 4, 8, ФНО- α ;
- **оценка значений отношения шансов для факторов риска до, после применения интравагинальной формы динопростон геля и суммы общего показателя** выполняется при использовании таблицы 6:
 - при значении отношения шансов для факторов риска до индукции родов более 3,0 рекомендуется отнести женщину в группу риска развития осложнений родов;
 - при показателе отношения шансов для факторов риска после индукции динопростон гелем 6,4 и более или сумме значений отношения шансов для факторов риска 4,9 и более решить вопрос о способе родоразрешения в пользу плановой операции кесарева сечения;
 - при значении отношения шансов для факторов риска после индукции динопростон гелем 6,4 и менее или сумме показателей отношения шансов для факторов риска 4,9 и менее стоит повторно ввести динопростон гель интравагинально с последующей оценкой факторов риска или использовать другие методы индукции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Малолеткина, О. Л. Факторы риска развития осложнений в индуцированных динопростон гелем родах / О.Л. Малолеткина // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2014. – № 2. – С. 86–96.
2. Малолеткина, О. Л. Диагностическая значимость уровней общих гликозаминогликанов и оптической плотности цервикальной слизи как факторов риска осложнений и неблагоприятного исхода родов, индуцированных динопростон гелем / О. Л. Малолеткина // Медицинские новости. – 2015. – № 3. – С. 62–65.
3. Малолеткина, О. Л. Прогностическая значимость концентрации белков острой фазы воспаления в определении развития осложнений при индукции родов динопростон гелем / О. Л. Малолеткина // Медицинские новости. – 2015. – № 4. – С. 67–71.
4. Малолеткина, О. Л. Уровни цитокинов в прогнозе осложнений индукции родов динопростон гелем / О. Л. Малолеткина // Здоровоохранение. – 2015. – № 4. – С. 4–8.
5. Малолеткина, О. Л. Шкала бальной оценки факторов риска осложнений родов, индуцированных динопростон гелем / О. Л. Малолеткина, М. Л. Тесакова // Здоровоохранение. – 2015. – № 5. – С. 43–46.

Материалы научных конференций и съездов

6. Малолеткина, О. Л. Влияние различных методов индукции родов на состояние плода и новорожденного при фетоплацентарной недостаточности / О. Л. Малолеткина, М. Л. Тесакова // VII Международная (XVI Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых, Москва, 15 марта 2012 г. / РГМУ ; и.о. гл. ред. Н.В. Полунина. – М., 2012. – С. 59–60.

Инструкции по применению

7. Метод прогнозирования начала родовой деятельности на основе ультразвуковых параметров шейки матки : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 06.03.14 / сост.: М. Л. Тесакова, Л. М. Небышинец, Е. В. Мельник, О. Л. Малолеткина; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск, 2013. – 4 с.

8. Метод прогнозирования исхода индукции родов : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 06.03.14 / сост.: М. Л. Тесакова, С. Л. Воскресенский, Л. М. Небышинец, Е.В. Мельник, О. Л. Малолеткина, Е. В. Шилкина, Т. А. Сержан; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск, 2013. – 4 с.

9. Метод прогнозирования неблагоприятного исхода индуцированных родов : утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 12.12.14 / сост.: С. Л. Воскресенский, М. Л. Тесакова, Е. В. Мельник, О. Л. Малолеткина; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск, 2014. – 4 с.

Репозиторий БГМУ

РЕЗЮМЕ

Малолеткина Ольга Леонидовна

Факторы риска осложнений и прогноз индукции родов простагландинами при доношенной беременности

Ключевые слова: индуцированные роды, простагландины, гликозаминогликаны, оптическая плотность, цервикальная слизь, белки острой фазы воспаления, цитокины, асфиксия новорожденного, кесарево сечение.

Цель исследования: снизить частоту осложнений в родах, индуцированных интравагинальной формой простагландина E₂, путем оценки факторов риска, рассчитанных по показателям клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования беременных.

Методы исследования: клинические, лабораторные (биохимические, иммунологические, нефелометрические) и инструментальные (УЗИ, доплерометрия), метод статистического анализа.

Полученные результаты и их новизна: выявлены основные анамнестические, клинические, лабораторные и функциональные факторы риска развития неблагоприятного исхода при индукции родов интравагинальным введением динопростон геля однократно. Впервые в Республике Беларусь разработаны: способ прогнозирования начала родовой деятельности на основе ультразвуковых параметров шейки матки, метод прогнозирования исхода индуцированных родов, основанный на определении оптической плотности цервикального секрета. Уточнена роль белков острой фазы воспаления и цитокинов в развитии благоприятного и неблагоприятного исхода индукции родов при интравагинальном введении динопростон геля однократно. Определена метаболическая активность соединительной ткани шейки матки по уровню общих гликозаминогликанов накануне и после индукции родов интравагинальным введением динопростон геля однократно. Разработана шкала оценки факторов риска неблагоприятного исхода индукции родов интравагинальной формой динопростон геля на основе анамнестических, клинических, функциональных и лабораторных показателей у женщин с доношенной беременностью с использованием математического моделирования, позволяющая с высокой точностью определить вероятность развития неблагоприятного исхода индукции родов динопростон гелем – дистресс плода, асфиксия новорожденного, кесарево сечение.

Рекомендации по использованию: шкала оценки факторов риска неблагоприятного исхода индукции родов интравагинальной формой динопростон геля, предназначенная для применения на амбулаторном и стационарном уровнях оказания специализированной помощи беременным женщинам.

Область применения: акушерство.

РЭЗІЮМЭ**Малалеткіна Вольга Леанідаўна****Фактары рызыкі ускладненняў і прагноз індукцыі родаў простагландзінамі пры даношанай цяжарнасці**

Ключавыя словы: індукаваныя роды, простагландзіны, гліказамінагліканы, аптычная шчыльнасць, цэрвікальная слізь, бялкі вострай фазы запалення, цытакіны, асфіксія нованароджанага, кесарава сячэнне.

Мэта даследавання: знізіць частату ускладненняў у родах, індукаваных інтравагінальнай формай простагландзіну E₂, шляхам ацэнкі фактараў рызыкі разлічаных па паказчыках клініка-лабараторных і інструментальных метадаў абследавання цяжарных.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя (біяхімічны, імуналагічны, нефеламетрычны) і інструментальныя (УГД, доплераметрыя), метады статыстычнага аналізу.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: выяўлены асноўныя анамнестычныя, клінічныя, лабараторныя і функцыянальныя фактары рызыкі развіцця неспрыяльнага зыходу пры індукцыі родаў інтравагінальным увядзеннем дзінапрастону геля аднаразова. Упершыню ў Рэспубліцы Беларусь распрацаваны: спосаб прагназавання пачатку родавай дзейнасці на аснове ультрагукавых параметраў шыйкі маткі; метады прагназавання зыходу індукаваных родаў, заснаваны на вызначэнні аптычнай шчыльнасці цэрвікальнага сакрэту. Удакладнена роля бялкоў вострай фазы запалення і цытакіны ў развіцці спрыяльнага і неспрыяльнага зыходу індукцыі родаў пры інтравагінальным увядзенні дзінапрастону геля аднаразова. Вызначана метабалічная актыўнасць злучальнай тканіны шыйкі маткі па ўзроўні агульных гліказамінагліканаў напярэдадні і пасля індукцыі родаў інтравагінальным увядзенні дзінапрастону геля аднаразова. Распрацавана шкала ацэнкі фактараў рызыкі неспрыяльнага зыходу індукцыі родаў інтравагінальнай формай дзінапрастону геля на аснове анамнестычных, клінічных, функцыянальных і лабараторных паказчыкаў у жанчын з даношанай цяжарнасцю з выкарыстаннем матэматычнага мадэлявання, якая дазваляе з высокай дакладнасцю вызначыць верагоднасць неспрыяльнага развіцця зыходу індукцыі родаў дзінапрастонам гелем – дыстрэс плода, асфіксія нованароджанага, кесарава сячэнне.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: шкала ацэнкі фактараў рызыкі неспрыяльнага зыходу індукцыі родаў інтравагінальнай формай дзінапрастону геля, прызначаная для прымянення на амбулаторным і стацыянарным узроўнях аказання спецыялізаванай дапамогі цяжарным жанчынам.

Вобласць прымянення: акушэрства.

SUMMARY

Maloletkina Olga

Risk factors for complications and prognosis of prostaglandin induction of parturition at term

Key words: induced parturition, prostaglandins, glycosaminoglycans, optical density, cervical mucus, acute phase proteins of inflammation, cytokines, asphyxia, caesarean section.

Objective: to reduce the frequency of complications in childbirth, induced form of intravaginal prostaglandin E₂, by assessing the risk factors calculated on indicators of clinical, laboratory and instrumental methods of examination of pregnant women

Methods of the study: clinical, laboratory (biochemical, immunological, nephelometric) and instrumental techniques methods (ultrasound, Doppler), a method of statistical analysis.

The results obtained and their novelty: identified the main medical history, clinical, laboratory and functional risk factors for adverse outcome in the induction of parturition intravaginal dinoprostone gel once. For the first time in the Republic of Belarus has developed: a method for predicting the onset of parturition based on the ultrasonic parameters of the cervix, a method of predicting the outcome of induced parturition based on determination of the optical density of cervical secretions. Clarify the role of acute phase proteins and inflammatory cytokines in the development of a favorable or unfavorable outcome of induction of parturition with intravaginal administration of dinoprostone gel once. Determined by the metabolic activity of the connective tissue of the cervix at the level of general glycosaminoglycans before and after induction of parturition intravaginal dinoprostone gel once. Developed scale of risk assessment, an adverse outcome of parturition induction intravaginal dinoprostone gel form on the basis of medical history, clinical, functional and laboratory parameters in women with full-term pregnancy, using mathematical modeling, which allows to determine with high accuracy the probability of an unfavorable outcome of parturition induction dinoprostone gel – fetal distress, asphyxia, caesarean section.

Recommendations for the use: Scale assessment of risk factors, an adverse outcome of parturition induction intravaginal dinoprostone gel form designed for use in outpatient and inpatient levels of specialized care for pregnant women.

The field of application: obstetrics.

Подписано в печать 28. 05. 2015. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,5. Уч.- изд. л. 1,09. Тираж 60 экз. Заказ 158.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.