

БАБАЕВА ТУРАН ШАХИН КЫЗЫ

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ВРАЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С  
РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ

3.1.4 – акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук

Омск 2022 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент Тирская Юлия Игоревна

**Официальные оппоненты:**

**Дикке Галина Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор, Частное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Академия медицинского образования имени Федора Ивановича Иноземцева», профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины

**Соколова Татьяна Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита состоится **«21» февраля 2023 года в «09:00» часов** на заседании диссертационного совета 21.02.048.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России и на сайте <https://omsk-osma.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

Тирская Юлия Игоревна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Бактериальный вагиноз (БВ) является полимикробным невоспалительным синдромом, обусловленным нарушениями качественного и количественного соотношения влагалищного биотопа с чрезмерным возрастанием концентрации облигатно и факультативно анаэробных условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) и резким снижением или полным отсутствием молочнокислых бактерий в отделяемом влагалища (Савельева Г.М., 2017; Кузнецова И.В. и др., 2018; Кира Е.Ф. и др., 2021).

БВ диагностируется у 30% женщин с патологическими выделениями из половых путей (Румянцева Т.А., 2017; Jones A., 2019). Распространенность заболевания варьирует от 7 до 68%, в зависимости от обследуемой популяции (Уруймагова А.Т. и др., 2021). У беременных БВ встречается с частотой 10–46% (Бибнева Т.Н. и др., 2018; Son K.A. et al., 2018; Brown R.G. et al., 2018).

Значимость БВ обусловлена тем, что данное заболевание является причиной множественных осложнений, в том числе воспалительных заболеваний, способствующих снижению репродуктивной функции. В результате многочисленных исследований выявлена тесная связь БВ с бесплодием (30%), самопроизвольными выкидышами (23,1–31,6%), преждевременными родами (16–55%), несвоевременным излитием околоплодных вод (25%), внутриутробным инфицированием плода (8,2%), воспалительными процессами в послеродовом периоде (30%), развитием цервикальных неоплазий (10%) (Son K.A. et al., 2018; Brown R.G. et al., 2018; Бибнева Т.Н. и др., 2019; Skafte-Holm A. et al., 2021).

Существующие методы лечения БВ позволяют достигать положительного результата в 80–90% случаев, однако частота рецидивов в течение 3 месяцев составляет 30–50%, а в течение 12 месяцев до 70% (Нау Р., 2017; Кузнецова И.В. и др., 2018; Пилецкая У.В. и др., 2021). Частые рецидивы БВ являются причиной проведения повторных курсов антибактериальной терапии, что, в свою очередь, приводит к формированию резистентности микроорганизмов к используемым лекарственным средствам (Кузнецова И.В. и др., 2018; Mendling W. et al., 2019; Дикке Г.Б. и др., 2021; Sobel J.D. et al., 2021). Частота выявляемой резистентности после первичного приема антибактериального препарата может достигать 58%, а при повторном приеме антибиотика этот показатель увеличивается до 70–80% (Сторчак А.В. и др., 2017; Mendling W. et al., 2019).

Таким образом, частые рецидивы и нарастающая антибиотикорезистентность требует усовершенствования существующих методов лечения БВ.

### Степень разработанности темы исследования

В настоящее время установлено, что конкретного возбудителя БВ не существует. Важное значение в возникновении БВ играет количественное соотношение микроорганизмов в биоценозе влагалища (Schellenberg J.J. et al., 2017; Francis S.C. et al., 2019). При уменьшении количества лактобактерий происходит снижение кислотности влагалища с нарушением колонизационной резистентности,

что, в свою очередь, приводит к заселению влагалища УППМ, среди которых преобладают анаэробы (Schellenberg J.J. et al., 2017; Kaambo E., 2018).

Анализ литературы последнего десятилетия показал ключевую роль в патогенезе и развитии рецидивов БВ биоплёнок, которые препятствуют проникновению антибиотиков, что является причиной неэффективности терапии (Gottschick C. et al., 2017; Новикова С.В. и др., 2018; Дикке Г.Б., 2019).

Стандартные методы лечения БВ включают антибактериальные средства и препараты для восстановления и поддержания кислой среды влагалища. Эффективность данного двухэтапного метода лечения БВ составляет от 85,8% до 92,6% (Абашова Е.И. и др., 2017; Кузнецова И.В. и др., 2018; Соколова Т.М. и др., 2021). Однако процент рецидивов данного заболевания остается высоким и составляет от 30% до 70% (Нау Р., 2017; Кузнецова И.В. и др., 2018; Пилецкая У.В. и др., 2019). Таким образом, остается актуальным вопрос поиска новых эффективных препаратов, способствующих снижению частоты рецидивов БВ.

Многие исследования, проведенные в последнее время, подтверждают сходство микрофлоры влагалища женщин с БВ и микрофлоры кожи полового члена и уретры их половых партнеров мужчин (Plummer E.L. et al., 2018; Plummer E.L. et al., 2021; Vodstrcil L. A. et al., 2021). Доказано присутствие более разнообразной микрофлоры на наружных половых органах у мужчин, являющихся партнерами женщин с БВ в отличие от мужчин-партнеров здоровых женщин (Plummer E.L. et al., 2021; Vodstrcil L. A. et al., 2021). Единичные исследования свидетельствуют о снижении частоты рецидивов БВ после лечения полового партнера (Липова Е.В. и др., 2015). Другие авторы свидетельствуют об улучшении результатов лечения при использовании презервативов в течение 6 месяцев (Crosby R. A. et al., 2012). Однако Кохрейновский систематический обзор показал, что лечение антибиотиками мужчин-партнеров женщин с БВ, по сравнению с плацебо, не увеличивает частоту излеченности женщин (Amaya-Guio J. et al., 2016) и в действующем клиническом протоколе по акушерству и гинекологии БВ остается заболеванием, не входящим в группу ИППП. Таким образом, вопросы полового пути передачи БВ и лечения половых партнеров остаются дискуссионными и требуют дальнейших исследований.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом на основе разработки комплексного подхода с использованием углеродного формованного сорбента, модифицированного гликолевой кислотой.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать видовой и количественный состав микрофлоры влагалища у женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом, оценить роль условно-патогенных микроорганизмов в развитии рецидивов данного заболевания.
2. Исследовать особенности и идентичность видового и количественного состава микрофлоры репродуктивных органов у половых партнеров при наличии у женщин рецидивирующего бактериального вагиноза.
3. Оценить роль микрофлоры репродуктивных органов половых партнеров в возникновении рецидивов бактериального вагиноза у женщин.

4. Разработать комплексный подход к лечению и профилактике рецидивов бактериального вагиноза и оценить его эффективность.

#### **Научная новизна**

Проведенное исследование особенностей течения рецидивирующего бактериального вагиноза у супружеских пар доказало роль полового партнера в возникновении рецидивов бактериального вагиноза у женщин и обосновало необходимость проведения лечения обоих половых партнеров.

На основании изучения микробиоценоза влагалища установлена роль персистенции антибиотикорезистентной условно-патогенной микрофлоры в рецидивировании бактериального вагиноза.

Разработан комплексный подход лечения рецидивирующего бактериального вагиноза, включающий санацию обоих половых партнеров и интравагинальное использование формованного сорбента, модифицированного гликолевой кислотой, который позволяет снизить число рецидивов данной патологии за счет воздействия на основные моменты патогенеза развития данного заболевания – элиминацию условно-патогенной микрофлоры и восстановление влагалищного микробиоценоза после проведенной терапии.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Дополнены существующие теоретические знания о патогенезе возникновения рецидивов бактериального вагиноза, связанные с ролью половых партнеров и персистенцией условно-патогенной микрофлоры влагалища, резистентной к традиционным методам лечения.

Комплексный подход с использованием формованного сорбента, модифицированного гликолевой кислотой, для терапии рецидивирующего бактериального вагиноза способствует полноценной элиминации антибиотикорезистентной флоры, восстановлению нормального микробиоценоза влагалища, что позволяет уменьшить частоту рецидивов бактериального вагиноза в 20 раз, по сравнению со стандартным подходом.

#### **Методология и методы исследования**

Основой методологии исследования являлся системный подход. При планировании работы определялись этапы ее выполнения и методы, выбирались объекты и предметы изучения. Теоретическую базу диссертационного исследования составили научные труды отечественных и зарубежных ученых по проблемам особенностей микробиоценоза влагалища, вариантам диагностики и лечения бактериального вагиноза. В процессе работы применялись общенаучные методы познания: наблюдение; измерение, сравнение, анализ полученных данных; обобщение с формулированием основных выводов, описание в сочетании с методами доказательной медицины. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использовались клинические, микроскопические, микробиологические, молекулярно-генетические методы исследования; выполнялся статистический анализ полученных данных.

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

1. У женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом в посевах отделяемого влагалища выявлена ассоциация условно-патогенных

микроорганизмов с устойчивостью к клиндамицину в 48,8% случаев, что является причиной возникновения рецидивов данного заболевания.

2. Идентичность микрофлоры репродуктивных органов в супружеских парах, где женщина страдает рецидивирующим бактериальным вагинозом, требует лечения её полового партнера, что позволяет снизить частоту рецидивов бактериального вагиноза в 2 раза.

3. Разработанный комплексный подход к лечению рецидивирующего бактериального вагиноза с использованием углеродного сорбента, модифицированного гликолевой кислотой, вторым этапом терапии и санация полового партнера позволяет элиминировать до 88% условно-патогенных микроорганизмов и снижает частоту возникновения рецидивов бактериального вагиноза в 20 раз, в сравнении со стандартным подходом.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Достоверность результатов исследования подтверждается соблюдением принципов доказательной медицины: репрезентативным объемом выборки, корректным анализом, интерпретацией полученных результатов, адекватным применением статистических методов обработки данных.

Материалы работы были представлены на конкурсе молодых ученых в рамках международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (г. Кемерово, 15 апреля 2020 г.); XII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 7-10 сентября 2019 г.); межрегиональной научно-практической конференции «Антибиотикорезистентность. Пути преодоления», (г. Омск, 13 июня 2019 г.); II Прииртышском медицинском форуме (г. Омск, 24 марта 2022 г.).

Предложенный комплексный подход лечения рецидивирующего БВ с использованием формованного сорбента, модифицированного гликолевой кислотой, внедрен в работу поликлинического отделения бюджетного учреждения здравоохранения Омской области (БУЗОО) «Клинический кожно-венерологический диспансер» и в работу отделения репродуктивной и перинатальной медицины БУЗОО «Областная клиническая больница». По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Получен патент на изобретение № 2751000 «Формованный углеродный сорбент с гликолевой кислотой, способ его получения и способ лечения бактериального вагиноза».

Личный вклад автора. В процессе выполнения диссертационной работы исследователь проводила поиск, изучение и анализ научных публикаций по теме исследования, осуществляла сбор первичной документации, проводила обследование пациенток, анализ результатов лабораторных исследований женщин и их партнеров, формировала единую базу данных, которая подвергалась статистической обработке. Автором лично была написана и оформлена диссертационная работа, представлены результаты исследования в научных публикациях, обобщены, подвергнуты анализу и внедрены в практическую деятельность результаты работы.

Объем и структура диссертации. Текст диссертации состоит из введения, шести глав основной части диссертационной работы, заключения, списка литературы (200 наименований), списка иллюстративного материала (19 рисунков и 39 таблиц), всего 146 страниц печатного текста.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Набор клинического материала проводился на базе перинатального центра БУЗОО «Областная клиническая больница» (главный врач – к.м.н. Полежаев К. Л.) и на базе поликлинического отделения БУЗОО «Клинический кожно-венерологический диспансер» (главный врач – д.м.н., доцент Новиков Ю. А.).

В исследование включено 168 пациентов: 30 женщин с первичным эпизодом БВ; 84 женщины с подтвержденным диагнозом «рецидивирующий БВ» и 54 мужчин, их половых партнеров (рисунок 1).

Пациенты были распределены на 3 группы: основную группу А (n=50) и группы сравнения В (n=58) и С (n=30) (рисунок 1). Основная группа А была разделена на 2 группы: группа А<sub>1</sub> (n=25), куда вошли женщины с рецидивирующим БВ и группа А<sub>2</sub> (n=25), в которой обследовались и лечились их половые партнеры-мужчины. Группа сравнения В была разделена на 2 группы: в группу В<sub>1</sub> (n=29) вошли женщины с рецидивирующим БВ, а в группу В<sub>2</sub> (n=29) вошли их половые партнеры-мужчины.

Дополнительная группа пациенток (n=30) с первичным эпизодом БВ была набрана для проведения сравнения клинических проявлений и микрофлоры влагалища с женщинами, страдающими рецидивирующим БВ.

Критерии включения в исследование для женщин: пациентки в возрасте от 18 до 45 лет с установленным диагнозом БВ; наличие одного постоянного полового партнера; согласие на участие в исследовании и лечение. Критерии исключения из исследования для женщин: беременность; злокачественное новообразование любой локализации; наличие сахарного диабета, острых воспалительных заболеваний любой локализации или обострение хронических заболеваний; местное или системное использование антибактериальных, иммуномодулирующих, стероидных препаратов в течение месяца до исследования; ВИЧ-положительный статус; наличие в момент исследования специфических инфекций.

Критерии включения в исследование для мужчин: наличие у мужчины одной постоянной половой партнёрши, страдающей БВ; согласие на участие в обследовании и лечение. Критерии исключения из исследования для мужчин: ВИЧ-инфицированные пациенты; местное или системное использование антибактериальных, иммуномодулирующих, стероидных препаратов в течение месяца до исследования; наличие в момент исследования специфических инфекций.

На первом этапе обследования всем женщинам, включенным в исследование, проводились следующие исследования: общеклиническое обследование; микроскопия мазка, окрашенного по Граму; рН-метрия влагалищного содержимого

с помощью тест-полосок; аминовый тест на предметном стекле с помощью 10% раствора КОН; определение ДНК *M. hominis*, *Ureaplasma spp.* методом ПЦР; исключение сопутствующих ИППП [Клинические рекомендации, 2019; Клинические рекомендации, 2022].

Мужчины-партнеры, согласившиеся принять участие в исследовании, проходили обследование у дерматовенеролога, которое включало: сбор жалоб; осмотр половых органов; забор отделяемого внутреннего листка крайней плоти полового члена и дистальной части уретры с последующим микроскопическим исследованием; оценку состояния микрофлоры урогенитального тракта культуральным методом и с помощью ПЦР-теста с детекцией в режиме реального времени; обнаружение ДНК *M. hominis*, *Ureaplasma spp.* методом ПЦР; исключение сопутствующих ИППП.

После проведенного обследования женщинам с рецидивирующим БВ было назначено лечение. На I этапе женщины получали антибактериальную терапию эмпирически: метронидазол (Metronidazole) в таблетках по 500 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней и 2% вагинальный крем клиндамицина (Clindamycin) однократно на ночь в течение 7 дней после туалета половых органов.

На II этапе для восстановления нормальной микрофлоры в группе А<sub>1</sub> назначался интравагинально на 24 часа в течение 5 дней формованный углеродный сорбент, модифицированный гликолевой кислотой. Группа В<sub>1</sub> и группа С после терапии антибиотиками получали свечи с молочной кислотой интравагинально по 100 мг по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней.

Мужчинам группы А<sub>2</sub> и В<sub>2</sub> при выявлении клинических и лабораторных признаков уретрита и баланопостита была назначена системная терапия метронидазолом в таблетках по 500 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней и местное лечение 2% кремом клиндамицина после туалета половых органов на головку полового члена и препуциальный мешок один раз в сутки на ночь в течение 7 дней. При отсутствии у мужчин клинических и лабораторных признаков уретрита и баланопостита была проведена санация 2% кремом клиндамицина после туалета половых органов на головку полового члена и препуциальный мешок один раз в сутки на ночь в течение 7 дней.

Обследование и санация мужчин проводилось на базе поликлинического отделения БУЗОО «Клинический кожно-венерологический диспансер» (главный врач – д.м.н., доцент Новиков Ю. А.), консультирование данного раздела работы осуществлялось д.м.н., профессором В.А. Охлопковым.

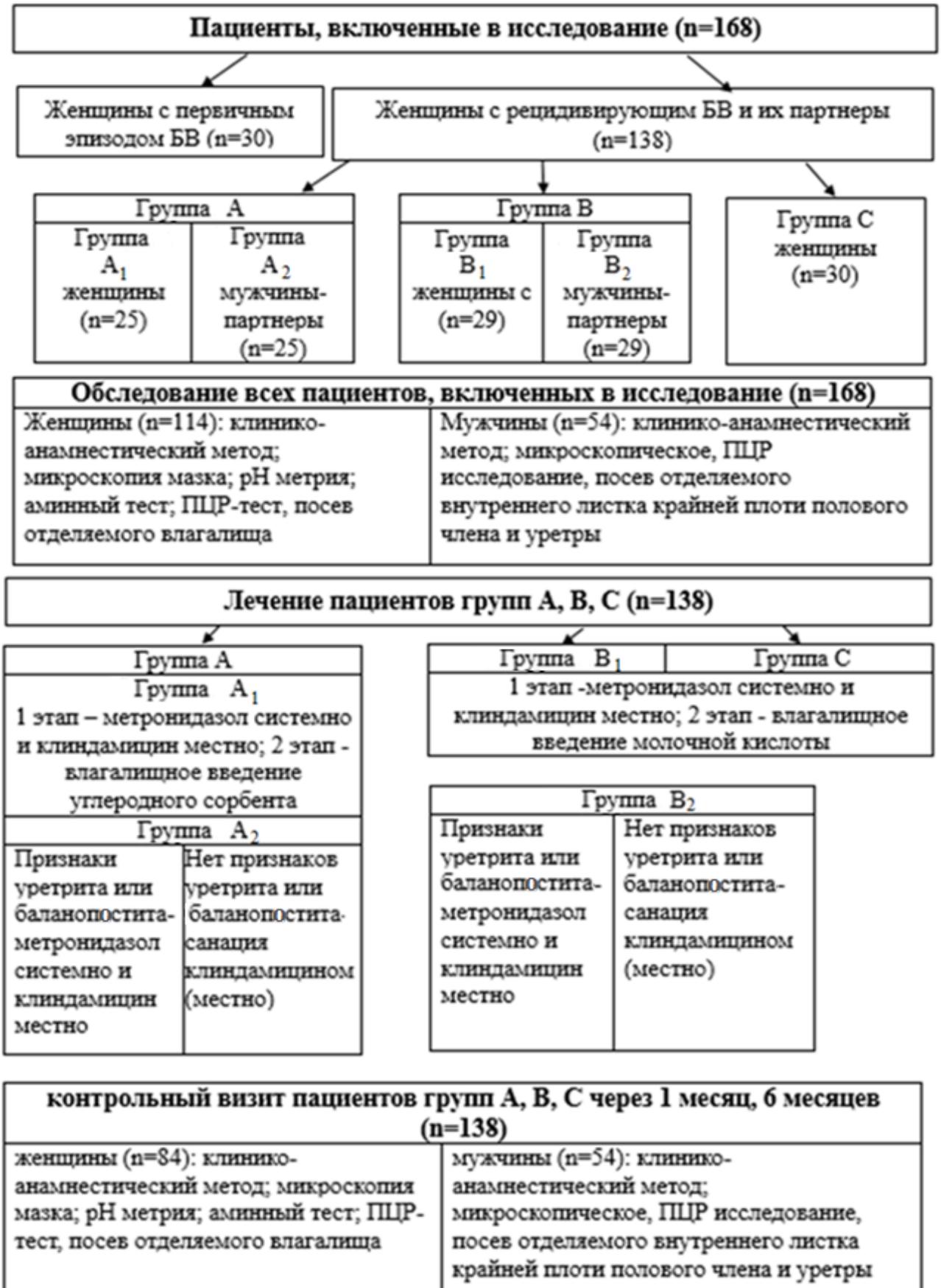


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Наблюдение за пациентами продолжалось в течение полугода. Через 1 месяц и 6 месяцев у женщин проводились следующие обследования: сбор жалоб; гинекологический осмотр; рН-метрия отделяемого влагалища; аминный тест; микроскопическое, ПЦР и культуральное исследование отделяемого влагалища. Обследование мужчин через 1 месяц и полгода включало: сбор жалоб; осмотр наружных половых органов; микроскопическое, ПЦР и культуральное исследование отделяемого с внутреннего листка крайней плоти полового члена и уретры.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи программ «STATISTICA 13» и программы Microsoft Excel. Во всех операциях статистического анализа критический уровень значимости  $p < 0,05$ .

Расчет выборки проводился с использованием номограммы Альтмана. Критерий Шапиро-Уилки применялся для проверки нормальности распределения. Расчеты проводились с использованием методов непараметрической статистики (Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса (H)). Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me и IQS – 25%, 75%). Для сравнительной оценки качественных признаков независимых групп применяли непараметрический критерий  $\chi^2$ , df – число степеней свободы. Сравнительный анализ динамического изменения качественных признаков проводили с помощью критерия Мак-Немара. Сравнение количественных признаков до и после лечения проводили с помощью критерия Вилкоксона.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена использовалась для определения направления и силы связи между представленными явлениями. Для количественной оценки результата проведенных исследований использован показатель отношение шансов (ОШ). Для определения статистической значимости выявленной связи рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ).

### **Результаты клинических исследований**

Основной жалобой пациенток с рецидивирующим БВ было наличие патологических выделений из половых путей без запаха (45,2%), при этом 36,9% женщин отмечали наличие БВ в течение полугода до обращения за медицинской помощью. По данным лабораторных методов обследования у 96,4% обследованных выявлялись ключевые клетки в мазках и у 94,0% женщин рН отделяемого влагалища был выше 4,5.

У большинства мужчин (74,0%), включенных в исследование, отсутствовали жалобы и клинические симптомы. Среди предъявляемых жалоб чаще всего (22,2%) беспокоило чувство повышенной влажности. При осмотре у 13,0% мужчин в области головки полового члена были выявлены обильные выделения без запаха. При микроскопическом исследовании отделяемого с кожи внутреннего листка крайней плоти головки полового члена и дистальной части уретры у одной трети мужчин обнаруживалось увеличение количества УПМ, при этом в большинстве случаев (в 65,0%) при микроскопии не были найдены какие-либо показатели (лактобактерии, ключевые клетки, лейкоцитоз, увеличение УПМ).

Анализ микрофлоры влагалища пациенток с рецидивирующим БВ с помощью ПЦР-теста показал, что у 88,0% женщин диагностировалось повышение

ОБМ. Наиболее часто во влагалищной микрофлоре встречались такие бактерии, как *G. vaginalis* (98,8%), *Prevotella spp.* (88,0%) и *A. vaginae* (79,8) (рисунок 2).

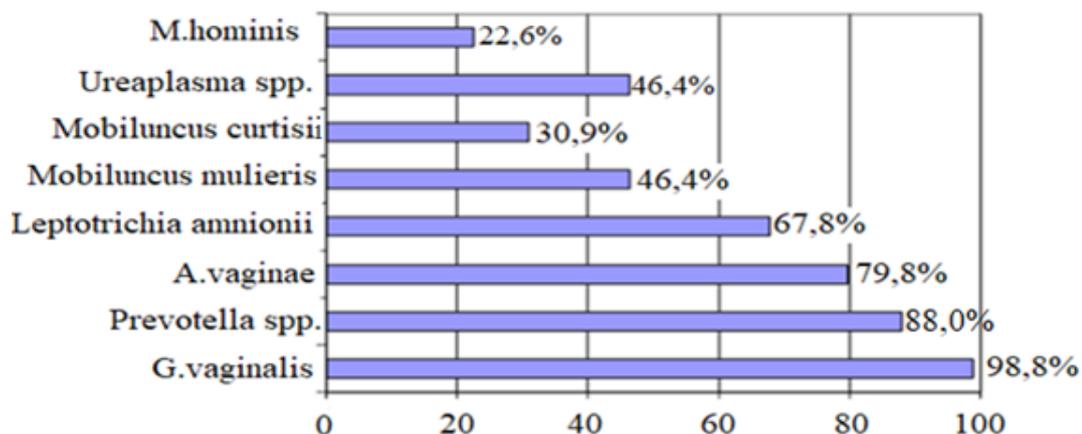


Рисунок 2 – Видовой состав микрофлоры влагалища у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом (ПЦР-исследование, n=84)

У 66,7% обследованных оказалось значительное снижение количества лактобактерий, однако у 27,4% женщин содержание лактобактерий во влагалище было в пределах нормы.

При посеве отделяемого влагалища у 82,1% (69/84) женщин обнаруживался рост УПМ. Данные культурального исследования представлены на рисунке 3.

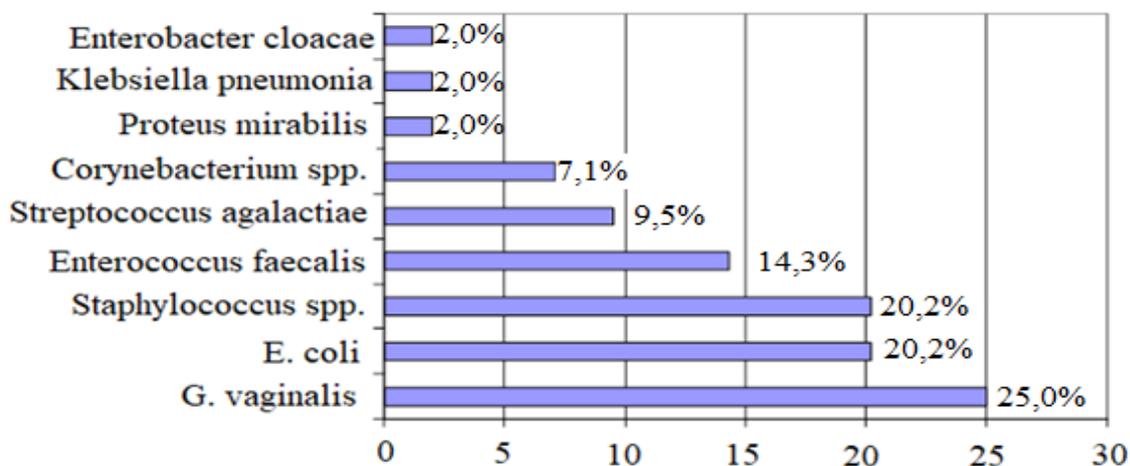


Рисунок 3 – Бактериологическое исследование отделяемого влагалища у женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом (культуральный метод, n=84)

Массивный рост УПМ в микрофлоре влагалища регистрировался в 67,0% случаев, умеренный – в 36,0% и скудный – в 1,0% случаев.

Была проведена оценка чувствительности (S) и резистентности (R) наиболее часто выявляемых бактерий к антибиотикам. Проведенный микробиологический анализ отделяемого влагалища у женщин с БВ показал, что высеваемые микроорганизмы в 48,8% (41/84) случаев оказались устойчивы к клиндамицину.

*E. coli* проявила резистентность к клиндамицину в 82,0% случаев, при этом в таком же проценте случаев выявлялась чувствительность к гентамицину. *Enterococcus faecalis* в 100% случаев был чувствителен к ампициллину, но в 75,0%

случаев оказался резистентен к клиндамицину. Наибольшая чувствительность к клиндамицину была выявлена у *Streptococcus agalactiae* – в 75,0% случаев, но, при этом в 62,0% случаев данный микроорганизм был резистентен к азитромицину. В 65,0% случаев высеваемые во влагалище *Staphylococcus spp.* были чувствительны к клиндамицину. Бактерии рода *Corynebacterium* в 67,0% случаев были резистентны к клиндамицину. *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Enterobacter cloacae* в 100% случаев оказались устойчивы к клиндамицину

В крайней плоти головки полового члена микроорганизмы при ПЦР-исследовании выявлялись почти в 2 раза чаще, чем в уретре (рисунок 4). *G. vaginalis* ( $\chi^2=4,856$ ;  $df=1$ ;  $p=0,03$ ), *A. vaginae* ( $\chi^2 = 7,646$ ;  $df=1$ ;  $p=0,01$ ) и *Mobiluncus mulieris* ( $\chi^2=7,73$ ;  $df=1$ ;  $p=0,005$ ) в крайней плоти определялись значительно чаще, чем в уретре.

При ПЦР-исследовании у большинства обследованных мужчин было нормальное содержание ОБМ в коже внутреннего листка крайней плоти полового члена (68,5%) и дистальной части уретры (85,2%). Чаще всего в микрофлоре крайней плоти и уретры идентифицировались *G. vaginalis* (55,5%), *A. vaginae* (38,9%) и *Prevotella spp.* (29,6%).



Рисунок 4 – Состав микрофлоры кожи внутреннего листка крайней плоти и уретры у мужчин (ПЦР-исследование,  $n=54$ ); цифрами по оси  $x$  обозначены: 1 – *G. vaginalis*, 2 – *A. vaginae*, 3 – *Prevotella*, 4 – *Leptotrichia amnionii*, 5 – *Mobiluncus mulieris*, 6 – *Mobiluncus curtisii*, 7 – *Ureaplasma spp.*, 8 – *M. hominis*, 9 – *Lactobacillus*

В образцах, взятых с крайней плоти при ПЦР-исследовании, УПМ были идентифицированы у 46,3% (25/54) мужчин, в то время как в уретре – у 27,8% (15/54) пациентов ( $\chi^2=3,971$ ;  $df=1$ ;  $p=0,05$ ). Лактобактерии в крайней плоти выявлялись в 4 раза чаще, чем в уретре ( $\chi^2=14,95$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ ).

При посеве отделяемого крайней плоти и уретры чаще всего обнаруживались *E. coli* и *Staphylococcus spp.* (рисунок 5). В посевах отделяемого с крайней плоти рост бактерий обнаруживался у 59,2% (32/54) мужчин, а в посевах из уретры у 20,4% (11/54) пациентов ( $\chi^2= 17,040$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ ). Выявленные микроорганизмы в 54,8% случаев были резистентны к клиндамицину.

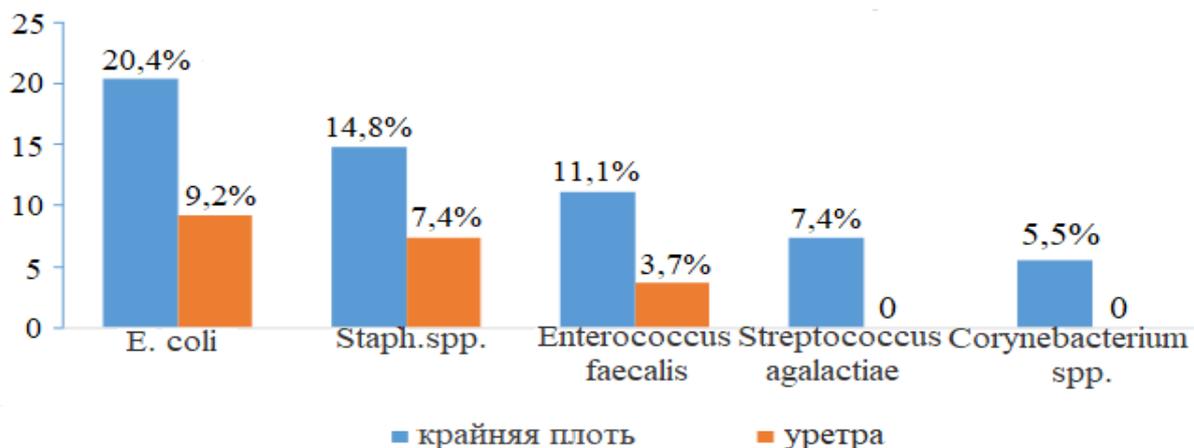


Рисунок 5 – Состав микрофлоры внутреннего листка крайней плоти полового члена и уретры (культуральный метод, n=54)

Анализ полученных результатов свидетельствует о схожести микрофлоры репродуктивной системы половых партнеров. У 88,9% (48/54) обследованных пар в образцах с влагалища пациенток и в образцах с уретры и крайней плоти их партнеров мужского пола было обнаружено наличие одинаковых микроорганизмов. При ПЦР-исследовании у 9,2% (5/54) пар выявлялось обсеменённость бактериальной флорой, при этом во всех случаях регистрировалось наличие микроорганизмов одновременно во влагалище женщин и в крайней плоти их партнеров. Культуральное исследование позволило установить соответствие микрофлоры влагалища женщин с рецидивирующим БВ и урогенитального тракта мужчин у 48,1% (26/54) пар, при этом в 37,0% случаев выявлялось полное совпадение по составу высеянных микроорганизмов.

Предъявляемые жалобы и клинические проявления у женщин с первичным эпизодом (n=30) и у женщин с рецидивирующим БВ (n=84) были идентичны, значимых различий не выявлялось ( $p > 0,05$ ). Лабораторные данные у женщин с первичным эпизодом БВ и у женщин с рецидивирующим БВ были также сопоставимы. По данным ПЦР-диагностики спектр выявляемых микроорганизмов у пациенток с первичным и рецидивирующим БВ был одинаков, однако у пациенток с рецидивирующим БВ значимо чаще выявлялись следующие бактерии: *A. vaginae* ( $p=0,02$ ), *Leptotrichia amnionii* ( $p=0,02$ ), *Ureaplasma spp.* ( $p < 0,001$ ), *M. hominis* ( $p=0,009$ ). При этом в посевах рост микроорганизмов был зарегистрирован у 82,1% (69/84) женщин с рецидивирующим БВ и у 53,3% (16/30) женщин с первичным БВ, данные различия были значимы ( $\chi^2=9,67$ ;  $df=1$ ;  $p=0,002$ ). Резистентность к клиндамицину выявленных микроорганизмов у женщин с рецидивирующим БВ (48,0%) была больше ( $\chi^2=0,260$ ;  $df=1$ ;  $p=0,041$ ), чем у женщин с первичным эпизодом БВ (37,5%).

Была выявлена положительная корреляционная связь между количеством обнаруженных микроорганизмов и рецидивом заболевания (коэффициент ранговой корреляции Спирмена=0,677, связь между признаками высокая,  $p < 0,001$ ). Согласно рисунку 6, при рецидивирующем БВ количество выявленных микроорганизмов было значимо больше, чем при первичном эпизоде БВ.

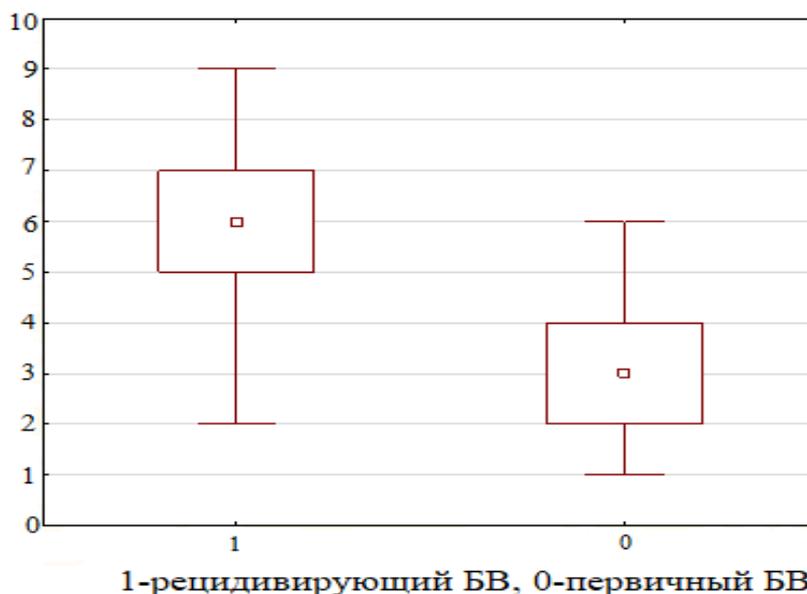


Рисунок 6 – Связь между рецидивом заболевания и количеством выявленных микроорганизмов (ось у – количество выявленных микроорганизмов, абс.)

При контрольном обследовании через 1 месяц после проведенного лечения было выявлено, что терапия БВ у женщин группы С оказалась эффективной в 76,7% случаев ( $p < 0,001$ ). При наблюдении за данными пациентами в течение 6 месяцев после лечения проведенная терапия была также эффективной ( $p < 0,001$ ), однако у 46,7% (14/30) женщин были обнаружены рецидивы БВ.

В группе В<sub>1</sub> в течение 6 месяцев после проведенного лечения у 24,1% (7/29) пациенток обнаруживались рецидивы БВ. Эффективность проведенного лечения через 1 месяц составила 86,2%, ( $p < 0,001$ ), при наблюдении за данными женщинами в течение полугода эффективность терапии снизилась до 75,9% ( $p < 0,001$ ).

Проведенная санация половых партнеров женщин с рецидивирующим БВ привела к значимому снижению в крайней плоти мужчин *G. vaginalis* ( $p < 0,001$ ), *Prevotella* spp. ( $p = 0,003$ ), *A. vaginae* ( $p < 0,001$ ), *Leptotrichia amnionii* ( $p = 0,008$ ), *Mobiluncus mulieris* ( $p = 0,001$ ) и *Mobiluncus curtisii* ( $p = 0,005$ ); в уретре – *G. vaginalis* ( $p = 0,001$ ), *Prevotella* spp. ( $p = 0,02$ ) и *A. vaginae* ( $p = 0,01$ ). Результаты анализа эффективности проведенной санации на микрофлору крайней плоти и уретры показал, что в целом количество микроорганизмов, выявленных при ПЦР-исследовании, резко снижалось через 1 месяц после санации, в то время как через 6 месяцев их уровень увеличивался, но не достигал исходного.

Терапия БВ у женщин группы А<sub>1</sub> в 100% случаев оказалась эффективной ( $p < 0,001$ ). При наблюдении за данными пациентками в течение 6 месяцев проведенное лечение также было эффективным ( $p < 0,001$ ) и только у 1 (4,0%) женщины был обнаружен рецидив БВ.

У группы А<sub>1</sub> через 1 месяц и полгода после терапии жалоб и клинической симптоматики не обнаруживалось. В группе В<sub>1</sub> жалобы выявлялись в 2 раза чаще через 1 месяц после лечения ( $p = 1,8$ ) и в 5 раз чаще через 6 месяцев после терапии ( $p = 0,03$ ), чем в группе А<sub>1</sub>. В группе С женщины предъявляли жалобы в 4 раза чаще через 1 месяц ( $p = 0,06$ ) и в 8 раз чаще через полгода ( $p = 0,005$ ) после лечения, чем

пациентки группы А<sub>1</sub>. При этом группа В<sub>1</sub> и группа С по количеству предъявляемых жалоб через 1 месяц ( $p=0,53$ ) и 6 месяцев ( $p=0,38$ ) после лечения не различались.

Отрицательная динамика клинической картины в группе В<sub>1</sub> ( $p=0,03$ ) и группе С ( $p=0,03$ ) через 1 месяц наблюдалось в 5 раз чаще, чем в группе А<sub>1</sub>. Через 6 месяцев в группе С сохранялась та же тенденция, а в подгруппе В<sub>1</sub> клинические симптомы проявлялись в 4 раза чаще, чем в подгруппе А<sub>1</sub> ( $p=0,05$ ). Различия между подгруппой В<sub>1</sub> и группой С по клинической картине через 6 месяцев после терапии ( $p=0,76$ ) были не значимы.

В группе В<sub>1</sub> повышение рН влагалищного отделяемого встречалось в 3 раза чаще ( $p=0,11$ ), а через 6 месяцев в 4 раза чаще ( $p=0,12$ ), чем у пациенток группы А<sub>1</sub>. При этом в группе С данный показатель был еще хуже: через 1 месяц высокий рН регистрировался в 4 раза чаще ( $p=0,06$ ), а через 6 месяцев в 8 раз чаще, чем в группе А<sub>1</sub> ( $p=0,01$ ). Кроме того, у женщин группы А<sub>1</sub> через 1 месяц ( $p=0,03$ ) и полгода ( $p=0,01$ ) после лечения реже выявлялось наличие положительного аминного теста, чем в группе В<sub>1</sub>. В группе С положительный аминный тест встречался в 5 раз чаще через 1 месяц ( $p=0,03$ ), а через полгода в 7 раз чаще ( $p=0,001$ ), чем в группе А<sub>1</sub>. При сравнении данных микроскопии количество ключевых клеток различалось между группами А<sub>1</sub> и группой С через 1 месяц ( $p=0,03$ ) и полгода ( $p=0,04$ ) после лечения. В группе А<sub>1</sub> через 1 месяц после лечения уровень ОБМ был ниже, чем в группе В<sub>1</sub> ( $p=0,001$ ) и в группе С ( $p<0,001$ ). Через 6 месяцев была выявлена такая же тенденция: в группе А<sub>1</sub> уровень ОБМ был ниже ( $p=0,001$ ), чем в группе В<sub>1</sub> и в группе С ( $p<0,001$ ). При этом различий между группой В<sub>1</sub> и группой С через 1 месяц ( $p=0,25$ ) и полгода ( $p=0,19$ ) после терапии не обнаруживалось.

Количество лактобактерий через 1 месяц после лечения в группе А<sub>1</sub> было ниже, чем в группе В<sub>1</sub> ( $p=0,01$ ) и в группе С ( $p=0,002$ ). Через 6 месяцев уровень лактобактерий в группе А<sub>1</sub> было ниже, чем в группе С ( $p=0,002$ ), однако значимых различий между группами А<sub>1</sub> и В<sub>1</sub> не выявлялось ( $p=0,16$ ). Группы В<sub>1</sub> и С по количеству лактобактерий через 1 месяц ( $p=0,55$ ) и полгода ( $p=0,28$ ) были сопоставимы. Наибольшее количество лактобактерий от ОБМ выявлялись в группе А<sub>1</sub>, где через 1 месяц после лечения в 100% случаях было нормальное содержание лактобактерий, а через полгода этот показатель снизился до 96,0%. В группе В<sub>1</sub> снижение лактобактерий от ОБМ было обнаружено в 17,2% случаев через 1 месяц и 6 месяцев после лечения, а в группе С в 26,7% случаев через 1 месяц и в 20,0% через полгода после терапии. При этом в группе А<sub>1</sub> случаев нормального содержания лактобактерий через 1 месяц было больше, чем в группе В<sub>1</sub> ( $p=0,03$ ) и в группе С ( $p=0,008$ ).

В группе В<sub>1</sub> после лечения значимо чаще выявлялась *Leptotrichia amnionii* ( $p=0,03$ ) и *Ureaplasma spp.* ( $p=0,008$ ) через 1 месяц, а через 6 месяцев *Prevotella spp.* ( $p=0,04$ ) и *Ureaplasma spp.* ( $p=0,002$ ), по сравнению с группой А<sub>1</sub>, где проводилось комбинированное лечение. В группе С значимо чаще обнаруживались чем в группе А<sub>1</sub> следующие бактерии: *A. vaginae* ( $p=0,03$ ), *Prevotella spp.* ( $p=0,04$ ), *Mobiluncus mulieris* ( $p=0,01$ ) и *Ureaplasma spp.* ( $p=0,005$ ) через 1 месяц, а через полгода – все микроорганизмы, выявленные при ПЦР-исследовании ( $p<0,05$ ). Кроме того, значимые различия регистрировались между группой В<sub>1</sub> и группой С по частоте

выявления через 6 месяцев *G. vaginalis* ( $p=0,03$ ), *A. vaginae* ( $p=0,02$ ) и *Leptotrichia amnionii* ( $p=0,03$ ).

В посевах отделяемого влагалища в группе  $A_1$  через 1 месяц после лечения бактерий обнаружено не было. В группе  $B_1$  бактерии выявлялись в 41,0% случаев, что в 12 раз чаще, чем в группе  $A_1$  ( $\chi^2=13,3$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ ), однако в 1,5 раза реже, чем в группе  $C$  ( $\chi^2=2,05$ ;  $df=1$ ;  $p=0,15$ ). В группе  $C$  рост микроорганизмов был зафиксирован в 60,0%, что в 18 раз чаще, чем в группе  $A_1$  ( $\chi^2=22,3$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ ). По отдельным выявленным микроорганизмам значимых различий выявлено не было.

При сравнении результатов лечения через 1 месяц было выявлено, что в группе  $A_1$  терапия оказалась эффективней, чем в группе  $C$  ( $p=0,01$ ). Однако между группами  $A_1$  и  $B_1$  ( $p=0,05$ ) и группой  $B_1$  и группой  $C$  ( $p=0,35$ ) значимых различий в эффективности терапии не обнаруживалось. При сравнении результатов лечения на протяжении 6 месяцев наблюдения было выявлено, что в группе  $A_1$  терапия оказалась более эффективной, чем в группе  $B_1$  ( $p=0,04$ ) и в группе  $C$  ( $p<0,001$ ). При этом в группе  $B_1$  результаты терапии были в 2 раза лучше, чем в группе  $C$  ( $p=0,049$ ).

Для расчета отношения шансов (ОШ) развития рецидива БВ в группах были составлены таблицы сопряженности (таблицы 1-3).

Таблица 1 – Сопоставление результатов лечения группы  $A_1$  и группы  $B_1$

Группы	Благоприятный исход	Рецидив	Всего:
$A_1$	24	1	25
$B_1$	22	7	29
Итого:	46	8	54

Шанс рецидива в группе  $A_1$  – 0,04. Шанс рецидива в группе  $B_1$  – 0,32;  
Отношение шансов (ОШ) – 0,13 (95% ДИ: 0,02–1,15%).

Отношение шансов меньше 1, поэтому вероятность обнаружить рецидив БВ в группе  $B_1$  больше, чем в группе  $A_1$ , однако 95% ДИ включает 1, поэтому статистическая значимость данной связи отсутствует.

Таблица 2 – Сопоставление результатов лечения группы  $A_1$  и группы  $C$

Группы	Благоприятный исход	Рецидив	Всего:
$A_1$	24	1	25
$C$	16	14	30
Итого:	40	15	55

Шанс рецидива в группе  $A_1$  – 0,04. Шанс рецидива в группе  $C$  – 0,89;  
Отношение шансов (ОШ) – 0,05 (95% ДИ: 0,01–0,40%).

Отношение шансов меньше одного 1, поэтому риск обнаружить рецидив БВ в группе  $C$  более вероятен, чем в группе  $A_1$ , при этом 95% ДИ не включает 1, что свидетельствует о статистической значимости данной связи.  $1/\text{ОШ} = 1/0,05=20$ . Следовательно, проведенная терапия в группе  $A_1$  позволяет снизить риск рецидива в 20 раз по сравнению с группой  $C$ .

Таблица 3 – Сопоставление результатов лечения группы В<sub>1</sub> и группы С

Группы	Благоприятный исход	рецидив	всего:
В <sub>1</sub>	22	7	29
С	16	14	30
Итого:	38	21	59

Шанс рецидива в группе В<sub>1</sub> – 0,32. Шанс рецидива в группе С – 0,89;  
Отношение шансов (ОШ) – 0,36 (95% ДИ: 0,12–1,11%).

Шанс рецидива БВ в группе С в 2,8 раз выше, чем в группе В<sub>1</sub>, хотя данный показатель не является статистически значимым (95% ДИ: 0,01–0,61%).

Лечение женщин с рецидивирующим БВ одновременно местными и системными антибактериальными препаратами позволило добиться эффективности в 76,7% случаев, однако через 6 месяцев после терапии у 46,7% пациенток наблюдались рецидивы БВ. Санация партнера-мужчины снижает шанс рецидива в 2,8 раза (95% ДИ: 0,01–0,61%), при этом добавление к лечению формованного сорбента, модифицированного гликолевой кислотой, снижает шанс рецидива в 8 раз (95% ДИ: 0,02–1,26%).

Таким образом, риск рецидива БВ наименее вероятен (95% ДИ: 0,01–0,61%) при использовании комплексного подхода с применением на втором этапе после антибактериальной терапии формованного сорбента, модифицированного гликолевой кислотой, и санацией партнера-мужчины, по сравнению с традиционным двухэтапным лечением только женщины.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало высокую эффективность комплексного лечения рецидивирующего БВ с применением углеродного формованного сорбента, модифицированного гликолевой кислотой. Данные углеродные сорбенты адсорбируют микробные клетки, выделяемые микроорганизмами токсины, продукты жизнедеятельности, тем самым уменьшая процент контаминации слизистой влагалища условно-патогенной флорой, не зависимо от резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам [Пьянова Л.Г. и др., 2013]. Однако важную роль в восстановлении нормальной микрофлоры влагалища играет модификация углеродного сорбента гликолевой кислотой. Закисление влагалищной среды приводит к дополнительному повреждению бактериальной биопленки и создает благоприятные условия для восстановления нормальной лактофлоры, тем самым препятствуя развитию рецидивов заболевания [Bitew A. et al., 2017; Kaambo E. et al., 2018].

Анализ результатов проведенной работы даёт основание сделать следующие выводы:

1. У женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом состав микрофлоры влагалища представлен полимикробной ассоциацией условно-патогенной флоры с преобладанием *Gardnerella vaginalis* (98,8%), *Prevotella* (88,0%) и *Atopobium vaginae* (79,8%), *Leptotrichia amnionii* (67,8%) и присутствием антибиотикорезистентных штаммов *Escherichia coli* (20,2%), *Staphylococcus spp.*

(20,2%), *Enterococcus faecalis* (14,3%); симбиоз данных микроорганизмов способствует рецидивированию бактериального вагиноза у 46,7% пациенток в течение 6 месяцев.

2. У 37,0% супружеских пар наблюдается идентичность видового и количественного состава микробиоценоза репродуктивных органов: *Gardnerella vaginalis* присутствует у обоих половых партнеров в 27,8% случаев; *Atopobium vaginae* в 24,1%; *Prevotella* в 18,1%; *Leptotrichia amnionii* в 14,8%; *Escherichia coli* в 9,2%; *Enterococcus faecalis* в 9,2%; *Staphylococcus spp.* в 5,5% случаев.

3. Носительство у полового партнера микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, способствует рецидивированию бактериального вагиноза у женщины.

4. Формованный углеродный сорбент, модифицированный гликолевой кислотой, способствует разрушению биопленок и элиминации до 88,0% условно-патогенных микроорганизмов. Разработанный комплексный подход лечения рецидивирующего бактериального вагиноза, включающий интравагинальное использование формованного сорбента, модифицированного гликолевой кислотой, и санацию полового партнера, обладает эффективностью 96% ( $p < 0,001$ ) и в 20 раз (ОШ = 0,05; 95% ДИ: 0,01–0,40) снижает частоту рецидивов бактериального вагиноза в течение 6 месяцев в сравнении со стандартным подходом.

### **Практические рекомендации**

1. При рецидивирующем бактериальном вагинозе у женщины проводить обследование ее полового партнера (исследование отделяемого с кожи препуциального мешка культуральным методом и с помощью ПЦР-теста с детекцией в режиме реального времени).

2. При обнаружении идентичности флоры репродуктивных органов у супружеской пары, проводить совместное лечение партнеров.

3. Лечение рецидива бактериального вагиноза у женщины должно проводиться в два этапа. На первом этапе назначается системная и местная антибактериальная терапия в зависимости от чувствительности выявленной условно-патогенной микрофлоры влагалища.

4. На втором этапе лечения женщин с рецидивами бактериального вагиноза использовать интравагинальную форму формованного сорбента, модифицированного гликолевой кислотой, ежедневно на 24 часа в течение 5 дней.

5. Санация полового партнера женщины, страдающей рецидивирующим бактериальным вагинозом, должна включать назначение местно на кожу препуциального мешка антибактериального препарата в виде крема с учетом чувствительности выявленной условно-патогенной микрофлоры.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Дальнейшее изучение роли половых партнеров в рецидивировании бактериального вагиноза у женщин за счет сравнения урогенитальной микрофлоры мужчин с клиническими проявлениями и при отсутствии клинической симптоматики. Разработка и оценка эффективности новых сорбентов с модификацией антисептиками (поливинилпирролидон) для лечения рецидивирующего бактериального вагиноза.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Условно-патогенная микрофлора у больных с бактериальным вагинозом. / Баринов С.В., Охлопков В.А., Бабаева Т.Ш., Синельникова Л.Б., Терлецкая Т.В. // **Мать и дитя в Кузбассе.** – 2019 г. - №1(76) - С.42-48.
2. Оценка эффективности лечения половых партнеров у женщин с бактериальным вагинозом. / Охлопков В.А., Баринов С.В., Тирская Ю.И., Бабаева Т.Ш., Синельникова Л.Б., Терлецкая Т.В. // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2020 г. - № 23(6) – С. 422-431.
3. Оценка комплексного лечения бактериального вагиноза с использованием углеродного формованного сорбента ВНИИТУ-1, модифицированного гликолевой кислотой. / Баринов С.В., Охлопков В.А., Кадцына Т.В., Лазарева О.В., Тирская Ю.И., Синельникова Л.Б., Терлецкая Т.В., Бабаева Т.Ш. // **Забайкальский медицинский вестник.** – 2020 г. - №3 - С.1-13.
4. Микрофлора половых путей мужчин-партнеров женщин с бактериальным вагинозом и ее роль в развитии рецидивов данного заболевания. / Баринов С.В., Охлопков В.А., Тирская Ю.И., Бабаева Т.Ш., Синельникова Л.Б., Терлецкая Т.В. // **Фундаментальная и клиническая медицина.** – 2020 г. - №3(5) - С.66-76.
5. Формованный углеродный сорбент с гликолевой кислотой, способ его получения и способ лечения бактериального вагиноза : пат. 2751000 Рос. Федерация : МПК А61К 31/215 (2006.01), А61К 31/191 (2006.01), А61Р 15/02 (2006.01), В01J 20/26 (2006.01) , В01J 20/28 (2006.01) , В01J 20/32 (2006.01), В82У 40/00 (2011.01), В01J 20/20 (2006.01), В82В 3/00 (2006.01) / Пьянова Л.Г. , Баринов С.В. , Кочев Д.М., Бакланова О.Н., Тирская Ю.И., Бабаева Т.Ш. ; Федеральное государственное бюджетное учреждение науки "Федеральный исследовательский центр "Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук" (ИК СО РАН, Институт катализа СО РАН), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Омский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России), Закрытое акционерное общество "Пенткрофт Фарма" (ЗАО "Пенткрофт Фарма"). - № 2020112883 ; заявл. 03.04.2020 ; опубл. 07.07.2021, Бюл. №19.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

БВ	Бактериальный вагиноз
БУЗОО	Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
КОН	Гидроксид калия
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДИ	Доверительный интервал
ИППП	Инфекции, передаваемые половым путем
ОБМ	Общая бактериальная масса
ОШ	Отношение шансов
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
УПМ	Условно-патогенные микроорганизмы
<i>A. vaginae</i>	<i>Atopobium vaginae</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>G. vaginalis</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>M. hominis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Staph. spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>

БАБАЕВА ТУРАН ШАХИН КЫЗЫ

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ВРАЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С  
РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ

3.1.4 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

---

Подписано в печать .....

Формат 60x84/16

Бумага офсетная П.л. – 1,0

Способ печати – оперативный.

Тираж 100 экз.

Заказ №

Издательско-полиграфический центр....