

Результаты генотипирования при ВПЧ-ассоциированном цервиците

Т.В.Клинышкова[✉], М.С.Буян

ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Цель – оценить особенности количественного и качественного состава цервикальной ВПЧ-инфекции при хроническом цервиците (ХЦ).

Материалы и методы. В исследование включены 102 пациентки с цервикальной папилломавирусной инфекцией, средний возраст – 33,9±1,1 года. 1-ю группу (основную) составили пациентки с ХЦ (n=39), 2-ю группу (сравнения) – пациентки с цервикальной интраэпителиальной неоплазией – CIN (n=50), 3-ю группу (сравнения) – пациентки с раком шейки матки (n=13). Комплексная диагностика включала жидкостную цитологию, кольпоскопическое, гистологическое исследование цервикальных биоптатов и эндоцервикальных образцов, расширенный скрининг для выявления ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-й типы) и низкого риска (6, 11-й типы) с детекцией вирусной нагрузки, обследование на ДНК хламидий, микоплазм. Статистический анализ данных проводился с применением пакета STATISTICA-6, возможностей MS Excel.

Результаты. Частота выявления 1 типа ВПЧ (56 и 64%), 2 типов (26 и 22%), 3 и более типов (18 и 14%) в 1 и 2-й группе соответственно не имела существенных различий. В 1-й группе установлено относительное преобладание 45, 52-го типов ВПЧ в сравнении с CIN, при которой отмечено преобладание 33 и 35-го типов ВПЧ ($p<0,05$). Для больных 1-й группы характерно более частое выявление клинически незначимого ($<3 \lg$ на 10^5) уровня вирусной нагрузки ВПЧ высокого риска (49%) в отличие от CIN (32%), при которой превышение порога прогрессии ($>5 \lg$ на 10^5) отмечалось значимо чаще ($p<0,05$).

Заключение. Среди пациенток с ХЦ установлено отсутствие различий частоты моно- и сочетанного инфицирования ВПЧ, частоты выявления 16, 18, 31, 51, 56, 58 и 59-го типов ВПЧ в сравнении с CIN, за исключением уровня вирусной нагрузки.

Ключевые слова: цервицит, вирус папилломы человека, генотипирование, вирусная нагрузка.

[✉]klin_tatyana@mail.ru

Для цитирования: Клинышкова Т.В., Буян М.С. Результаты генотипирования при ВПЧ-ассоциированном цервиците. Гинекология. 2016; 18 (3): 16–19.

The results of genotyping in HPV-associated cervical infection

T.V.Klinyshkova[✉], M.S.Buyan

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12

Aim: to evaluate the quantitative and qualitative composition of cervical human papillomavirus (HPV) infection in chronic cervicitis (CC).

Materials and methods. The study included 102 patients with cervical HPV infection, mean age 33,9±1,1 years. The 1st group (main) consisted of patients with CC (n=39), 2nd group (comparison) – the patients with cervical intraepithelial neoplasia – CIN (n=50), group 3 (comparison) – patients with cervical cancer (n=13). Complex diagnostics included liquid cytology, colposcopic, and histological examination of cervical biopsies and endocervical samples, advanced screening for high risk HPV DNA (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 types) and low risk (6, 11 types) with viral load detection, screening for chlamydia and mycoplasmas DNA. Statistical analysis of data was performed using STATISTICA-6, functionality of MS Excel.

Results. The prevalence of the same HPV type (56% and 64% respectively), two types (26 and 22%), three or more types (18 and 14%) in the 1st and 2nd group had no significant difference respectively. In the 1st group 45, 52 relative prevalence of HPV types was found in comparison with CIN, in which the predominance of 33 and 35 types of HPV ($p<0,05$) was marked. First group patients are characterized by the more frequent detection of clinically insignificant ($<3 \lg \times 10^5$) level of high risk HPV viral load (49%) compared with CIN (32%) at which threshold progression exceeding ($>5 \lg \times 10^5$) was observed significantly more frequently ($p<0,05$).

Conclusion. Among patients with CC an absence of differences in mono- and combined HPV infection prevalence, in detection rate of 16, 18, 31, 51, 56, >58, and 59 HPV types was shown in comparison with CIN, except for the viral load level.

Key words: cervicitis, human papillomavirus, genotyping, viral load.

[✉]klin_tatyana@mail.ru

For citation: Klinyshkova T.V., Buyan M.S. The results of genotyping in HPV-associated cervical infection. Gynecology. 2016; 18 (3): 16–19.

Высокая распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) в популяции, ее роль в канцерогенезе, высокая частота предрака и рака шейки матки (РШМ) определяют значимость проблемы [1–3]. Не меньший интерес вызывают субклинические формы ПВИ, включая ВПЧ-ассоциированный цервицит, который представляет риск развития цервикальной неоплазии, восходящей внутриматочной инфекции и ее последствий относительно реализации репродуктивной функции [4–6]. Поражение женщин репродуктивного возраста, асимптомное течение, регрессия цервицита при элиминации ВПЧ или трансформация его в предрак при персистирующем течении инфекции, влияние факторов риска – все это побуждает к изучению данного вопроса. При хроническом цервиците (ХЦ) частота выявления вируса папилломы человека (ВПЧ) составляет от 14,5 до 67,3% [5–10]. Разноречивы сведения относительно участия определенных типов ВПЧ, включая ВПЧ низкого и высокого риска (ВР) и их сочетаний, в том числе сопутствующей мик-

рофлоры, в развитии ХЦ, по-прежнему при этом обсуждается вопрос вирусной нагрузки ВПЧ [8, 11–14]. Это послужило основанием для данного исследования.

Цель исследования – оценить особенности количественного и качественного состава цервикальной ВПЧ-инфекции при ХЦ.

Материалы и методы

В проспективное исследование в результате целенаправленного отбора включены 102 пациентки с цервикальной ПВИ, обследованные на специализированном приеме по патологии шейки матки в 2014–2015 гг., средний возраст составил 33,9±1,1 года. 1-ю группу (основную) составили пациентки с ХЦ в сочетании с ВПЧ (n=39), 2-ю группу (сравнения) – пациентки с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) в сочетании с ВПЧ (n=50), среди них были женщины с CIN I (n=19), CIN II (n=16) и CIN III (n=15), 3-я группа (сравнения) включала пациенток с РШМ

Таблица 1. Структура ВПЧ-ассоциированных заболеваний в зависимости от возраста

Возрастные группы	ХЦ, n=39 (1)	CIN, n=50 (2)	РШМ, n=13	Всего	P_{1-2}^*
18–25 лет	12 (31%)	9 (18%)	0 (0%)	21	0,124
26–35 лет	20 (53%)	26 (52%)	4 (31%)	50	0,558
>35 лет	7 (16%)	15 (30%)	9 (69%)	31	0,144

2l=11,16; $p<0,05^{**}$.
Здесь и далее в табл. 2, 4: * p , критерий Фишера; **информационная статистика Кульбака.

Таблица 2. Количественная характеристика моно- и сочетанных форм ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки

Количество типов ВПЧ	ХЦ, n=39 (1)	CIN, n=50 (2)	РШМ, n=13	Всего, n=102	p_{1-2}^*
1	22 (56%)	32 (64%)	11 (92%)	65 (64%)	>0,05
2	10 (26%)	11 (22%)	1 (4%)	22 (21%)	>0,05
≥3	7 (18%)	7 (14%)	1 (4%)	15 (15%)	>0,05

** $2I=3,79$; $p>0,05$.

на фоне ВПЧ (n=13). Критерии включения в исследование: морфологически верифицированные заболевания шейки матки по данным цитологического (цервицит, CIN) и гистологического (CIN) исследования, позитивный цервикальный тест на ВПЧ ВР, информированное согласие пациентки. Критерии исключения: латентная форма ПВИ, цитологическое заключение ASCUS, LSIL и HSIL (для 1-й группы), беременность и лактация, отказ от участия в исследовании (для всех групп).

Комплексная диагностика включала жидкостную цитологию с заключением по системе Bethesda, 2001 [15]; кольпоскопическое исследование; гистологическое исследование цервикальных биоптатов и эндоцервикальных образцов при выявлении аномальных кольпоскопических картин, расширенный скрининг для дифференцированного выявления ДНК ВПЧ 14 типов, включая ВПЧ ВР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-й типы) и ВПЧ низкого риска (6, 11-й типы) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (тест-система РеалБест ДНК ВПЧ ВКР-генотип, Россия) с детекцией вирусной нагрузки; выявление ДНК микоплазм, ДНК хламидий (тест-системы РеалБест ДНК *Chlamydia trachomatis*, АмплиСенс *Chlamydia trachomatis-Fl*, ИнтерЛабСервис, РеалБест ДНК *Ureaplasma urealyticum*, РеалБест ДНК *Ureaplasma urealyticum/Ureaplasma parvum*, РеалБест ДНК *Mycoplasma hominis/Mycoplasma genitalium*, Россия). Верификация CIN и РШМ производилась на основе гистологического исследования, изолированного ХЦ – по данным жидкостной цитологии (реактивные изменения клеток, связанные с воспалением) и кольпоскопии. Статистический анализ данных проводился с применением пакета STATISTICA-6, возможностей MS Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. При этом значения p могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий: $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$. Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро–Уилки, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью F-критерия Фишера. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения информационной статистики Кульбака (2I-статистика). Полученное фактическое значение 2I сравнивали с табличным значением χ^2

при соответствующем числе степеней свободы. Для оценки различий в долях двух выборок использован метод вычисления значимости различий долей (метод углового преобразования Фишера).

Результаты

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил $33,9 \pm 1,1$ года, медиана и интерквартильный размах – 31 (26,0–38,8) год.

Распределение пациенток в зависимости от возраста представлено в табл. 1. Наиболее уязвимым возрастом для доброкачественных ВПЧ-заболеваний (цервицит, CIN) явился возраст 26–35 лет (65,6%). Прослеживалась тенденция к «утяжелению» поражения шейки матки с увеличением возраста пациенток ($2I=11,16$; $p<0,05$). Если до 25 лет доля изолированного ХЦ в 1,7 раза превышала число пациенток с CIN, в интервале 26–35 лет

Таблица 3. Качественная характеристика типов ВПЧ при цервикальной патологии

Типы ВПЧ	ХЦ (1)	CIN (2)	РШМ	Всего	p_{1-2}^*
6	2	0	0	2	>0,05
11	1	0	0	1	>0,05
16	14	15	7	36	>0,05
18	3	2	2	7	>0,05
31	6	10	0	16	>0,05
33	1	10	1	12	<0,001
35	3	7	0	10	<0,05
39	7	2	0	9	<0,01
45	6	0	0	6	<0,001
51	6	3	0	9	>0,05
52	10	4	0	14	<0,05
56	7	4	1	12	>0,05
58	10	7	1	18	>0,05
59	5	3	0	8	>0,05

* Метод углового преобразования Фишера.

Таблица 4. Распределение уровня ВН ВПЧ при цервикальной патологии (число случаев)

ВН	ХЦ, n=67	CIN, n=74	РШМ, n=16	Всего	p_{1-2}^*
Ниже порога клинической значимости <3 lg	33 (49%)	24 (32%)	4 (25%)	61	<0,01
Выше порога клинической значимости 3–5 lg	26 (39%)	34 (46%)	5 (31%)	65	>0,05
Выше порога прогрессии >5 lg	8 (12%)	16 (22%)	7 (44%)	31	<0,05
Всего	67	74	16	157	

** $2I=12,02$; $p<0,05$.

различий не наблюдалось, то после 35 лет отмечалась противоположная тенденция преобладания CIN относительно изолированного ХЦ (в 1,9 раза), т.е. отмечалась возрастная зависимость встречаемости ХЦ.

При количественном анализе результатов ВПЧ-типирования инфицированных женщин (n=102) установлено преобладание в шейке матки 1 типа ВПЧ ВР (64% случаев) относительно одномоментного выявления 2 (22%) и более типов (15%) ВПЧ (табл. 2). В отличие от доброкачественных заболеваний, моноинфицирование ВПЧ при РШМ наблюдалось в подавляющем большинстве случаев. Следует отметить, что при сравнении 1-й (основной) и 2-й группы нами не установлено статистически значимой связи между сочетанным характером инфицирования (количеством типов) и тяжестью цервикальной патологии, ассоциированной с ВПЧ ($p>0,05$).

Качественный состав ВПЧ ВР представлен в табл. 3. При ХЦ чаще наблюдались инфицирование 16, 39, 52, 58-м типами ВПЧ, при CIN преобладали 16, 31, 33-й типы ВПЧ, при РШМ – 16-й тип ВПЧ. При сравнении 1 и 2-й группы установлены различия по частоте встречаемости 39, 45, 52-го типов (доминировали при ХЦ, $p<0,05$), 33, 35, 45-го типов (доминировали при CIN, $p<0,05$), частота 16-го типа ВПЧ при этих заболеваниях не имела существенных различий. ВПЧ 6 и 11-го типа сопутствовал ВПЧ ВР в 3 наблюдениях 1-й группы в отличие от группы сравнения. Сопутствующая микрофлора в цервикаловгинальном биотопе наблюдалась в основной группе в единичных случаях, включая *C. trachomatis* (2 случая), *M. genitalium* (2), *Ureaplasma* spp. менее 10^3 КОЕ/мл.

Следует отметить ограниченное число исследований, посвященных анализу типирования ВПЧ при ХЦ, в отличие от предрака. Так, по данным литературы, самыми распространенными типами ВПЧ при ХЦ были 16 и 18-й [16], 16, 52, 53 и 61-й [7], по другим – 16, 18 и 58-й [5], в то время как при CIN наиболее часто встречающимися типами ВПЧ были 16, 33, 39, 52 и 58-й [7], 16 и 58-й типы [17].

Всем пациенткам (n=102) была определена вирусная нагрузка (ВН) ВПЧ, включая моно- и сочетанное инфициро-

вание, поэтому число исследований составило 157 (табл. 4). В основной группе в 33 (49%) случаях ВН не превышала 3 lg, в 26 (39%) наблюдениях ВН была в пределах 3–5 lg, ВН>5 lg отмечена в 8 (12%) случаях. При CIN ВН ниже порога клинической значимости наблюдалась в 24 (32%), выше порога клинической значимости – в 34 (46%) случаях, выше порога прогрессии – в 16 (22%) наблюдениях. При РШМ нагрузка колебалась от клинически незначимой до превышающей уровень прогрессии. Сравнительный анализ показателя при ХЦ свидетельствовал о преобладании числа больных с ВН ниже порога клинической значимости относительно CIN и РШМ ($p<0,05$), диапазон 3–5 lg не имел статистически значимой зависимости при данных заболеваниях. В то же время ВН с превышением порога прогрессии доминировала при РШМ и CIN в сравнении с ХЦ ($p<0,05$). Определялась общая зависимость тяжести ВПЧ-ассоциированных заболеваний от ВН на примере субклинической формы CIN-РШМ ($2I=12,02$; $p<0,05$).

По данным исследований ВН ВПЧ ВР положительно коррелирует с тяжестью поражения шейки матки и играет важную роль на следующем этапе – в мониторинге после лечения [8, 13, 18]. Не исключено, что пациенты с ХЦ имели преимущественно не персистирующую, а транзиторную форму ПВИ. Отсутствие ретестирования через 12 мес и данных по наличию онкобелка E7 не позволяет установить вид инфекции среди обследованных.

Заключение

1. Среди обследованных пациенток установлен возраст-зависимый характер субклинических проявлений ВПЧ-инфекции: относительное преобладание изолированного ХЦ в возрасте до 25 лет в сравнении с CIN I–III, имеющей численное преобладание у женщин после 35 лет ($p<0,05$).
2. ХЦ как субклиническая форма ПВИ не сопровождается различиями с CIN как по частоте сочетанной ВПЧ-инфекции (≥ 2 типов), так и по частоте выявления большинства генотипов ВПЧ ВР (16, 18, 31, 51, 56, 58, 59-й); $p>0,05$, являясь соответственно предшественником цервикального предрака.

3. По результатам генотипирования у пациенток с ХЦ установлено относительное преобладание 45 и 52-го типов ВПЧ в сравнении с CIN, при которой наблюдалось повышение частоты выявления 33 и 35-го типов ВПЧ ($p < 0,05$).
4. ХЦ сопровождается более частым выявлением клинически незначимого ($< 3 \lg$ на 10^5) уровня вирусной нагрузки ВПЧ ВР (49%) в отличие от CIN (32%), при которой превышение порога прогрессии ($> 5 \lg$ на 10^5) было выше, чем при цервиците ($p < 0,05$).

Литература/References

1. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Папилломавирусная инфекция – от ранней диагностики к рациональной терапии. *Акуш. и гинекол.* 2013; 2: 101–7. / Prilepskaia V.N., Dovletkhanova E.R. Papillomavirusnaya infektsiia – ot rannei diagnostiki k ratsional'noi terapii. *Akush. i ginekol.* 2013; 2: 101–7. [in Russian]
2. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA et al. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med* 2011; 53 (1): 12–21.
3. Клинышкова Т.В., Каратюк Т.И., Турчанинов Д.В. Факторы риска развития предрака шейки матки. *Врач.* 2012; 11: 56–8. / Klinyskova T.V., Karatiuk T.I., Turchaninov D.V. Faktory riska razvitiia predraka sbeiki matki. *Vrach.* 2012; 11: 56–8. [in Russian]
4. Унянян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический цервицит и хронический эндометрит: общие аспекты патогенеза и патогенетической терапии. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2012; 6: 40–5. / Unyanian A.L., Kossovich Yu.M. Khronicheskiy tserviitsit i khronicheskiy endometrit: obshchie aspekty patogeneza i patogeneticheskoi terapii. *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* 2012; 6: 40–5. [in Russian]
5. Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н., Ахметзянова А.В., Нигматуллина Н.А. Оценка ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита, как фактора риска развития рака шейки матки. *Практ. медицина.* 2012; 9: 73–6. / Mal'tseva L.I., Farrakhova L.N., Akhmetzianova A.V., Nigmatullina N.A. Otsenka VPCb-associirovannogo khronicheskogo tserviitsita, kak faktora riska razvitiia raka sbeiki matki. *Prakt. meditsina.* 2012; 9: 73–6. [in Russian]
6. Shen XH, Liu SH. Human papillomavirus genotypes associated with mucopurulent cervicitis and cervical cancer in Hangzhou, China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14 (6): 3603–6.
7. Ding X, Liu Z, Su J et al. Human papillomavirus type-specific prevalence in women referred for colposcopic examination in Beijing. *J Med Virol* 2014; 86 (11): 1937–43.
8. Li SM, Zhang WH, Wu LY et al. Preliminary study on the relationship between loads of human papillomavirus in cervical carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004; 39 (6): 400–2.
9. Nwacokor FN, Forae GC. Morphological spectrum of non-neoplastic lesions of the uterine cervix in Warri, South-South, Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2013; 16: 429–32.
10. Абрамовских О.С., Алехина К.А., Савочкина А.Ю., Прякина К.Е. Микробный пейзаж репродуктивного тракта женщин с папилломавирусной инфекцией. *Вестн. Челябинского государственного университета.* 2013; 7: 46–7. / Abramovskikh O.S., Alekhina K.A., Savochkina A.Yu., Priakina K.E. Mikrobnyi peizazh reproduktivnogo trakta zhenshin s papillomavirusnoi infektsiei. *Vestn. Cheliabinskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2013; 7: 46–7. [in Russian]
11. Качалина Т.С., Шахова Н.М., Качалина О.В., Елизеева Д.Д. Хронический цервицит и ВПЧ инфекция в репродуктивном возрасте. Пути снижения диагностической и лечебной агрессии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2012; 4: 6–12. / Kachalina T.S., Shakhova N.M., Kachalina O.V., Eliseeva D.D. Khronicheskiy tserviitsit i VPCb infektsiia v reproduktivnom vozraste. Puti snizheniia diagnosticheskoi i lechebnoi agressii. *Akusberstvo, ginekologiya i reproduktivnaya meditsina.* 2012; 4: 6–12. [in Russian]
12. Кувейда Д.А., Шипулина О.Ю., Минкина Г.Н., Пиксадова О.В. Современные требования к диагностике генитальной папилломавирусной инфекции: количественный подход. *Тезисы 2-го Всероссийского конгресса дерматовенерологов.* СПб, 2007. / Kuevda D.A., Shipulina O.Yu., Minkina G.N., Piskasova O.V. Sovremennyye trebovaniia k diagnostike genital'noi papillomavirusnoi infektsii: kolichestvennyi podkhod. *Tezisy 2-go Vserossiiskogo kongressa dermatovenerologov.* SPb, 2007. [in Russian]
13. Shen G, Cheng J, Wang Y et al. Viral DNA load of high-risk human papilloma virus is closely associated with the grade of cervical lesions. *Zhou P1. Int J Clin Exp Med* 2014; 7 (12): 5826–31.
14. Пестрикова Т.Ю., Панфилова Ю.О. Чувствительность патогенной микрофлоры цервикального канала к антибактериальным препаратам у пациенток с хроническим цервицитом и вирусом папилломы человека. *Гинекология.* 2015; 17 (1): 18–21. / Pestrikova T.Yu., Panfilova Yu.O. Chuvstvitel'nost' patogentnoi mikroflory tservikalnogo kanala k antibakterial'nym preparatam u patsientok s khronicheskim tserviitsitom i virusom papillyomy cheloveka. *Gynecology.* 2015; 17 (1): 18–21. [in Russian]
15. Аггар Б.С., Броцман Г.Л., Шпитцер М. Клиническая кольпоскопия. *Практическое руководство.* Под ред. В.Н.Прилепской, Т.Н.Бибиевой. М.: Практическая медицина, 2014. / Aggar B.S., Brotsman G.L., Shpits'er M. Klinicheskaya kolposkopiia. *Prakticheskoe rukovodstvo.* Pod red. V.N.Prilepskoi, T.N.Bebnevoi. M.: Prakticheskaya meditsina, 2014. [in Russian]
16. Свердлова Е.С., Дианова Т.В., Кменицкова Н.В. Вирусные заболевания шейки матки. *Сиб. мед. журн.* 2011; 6: 135–7. / Sverdlova E.S., Dianova T.V., Kmenschikova N.V. Virusnye zabolevaniia sbeiki matki. *Sib. med. zhurn.* 2011; 6: 135–7. [in Russian]
17. Feng YK, Peng Y, Zhu L, Niu XY. Relationship of Human Papillomavirus Subtypes and Multiple Infection with Different Cervical Precancerous Diseases in Sichuan Province. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2015; 46 (3): 422–5.
18. Rabman T, Tabassum S, Jahan M, Nessa A et al. Detection and estimation of human papillomavirus viral load in patients with cervical lesions. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2013; 39 (2): 86–90.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Клинышкова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ПДО ГБОУ ВПО ОмГМУ. E-mail: klin_tatyana@mail.ru

Буян Мария Сергеевна – соискатель каф. акушерства и гинекологии ПДО ГБОУ ВПО ОмГМУ. E-mail: mam_agata@mail.ru