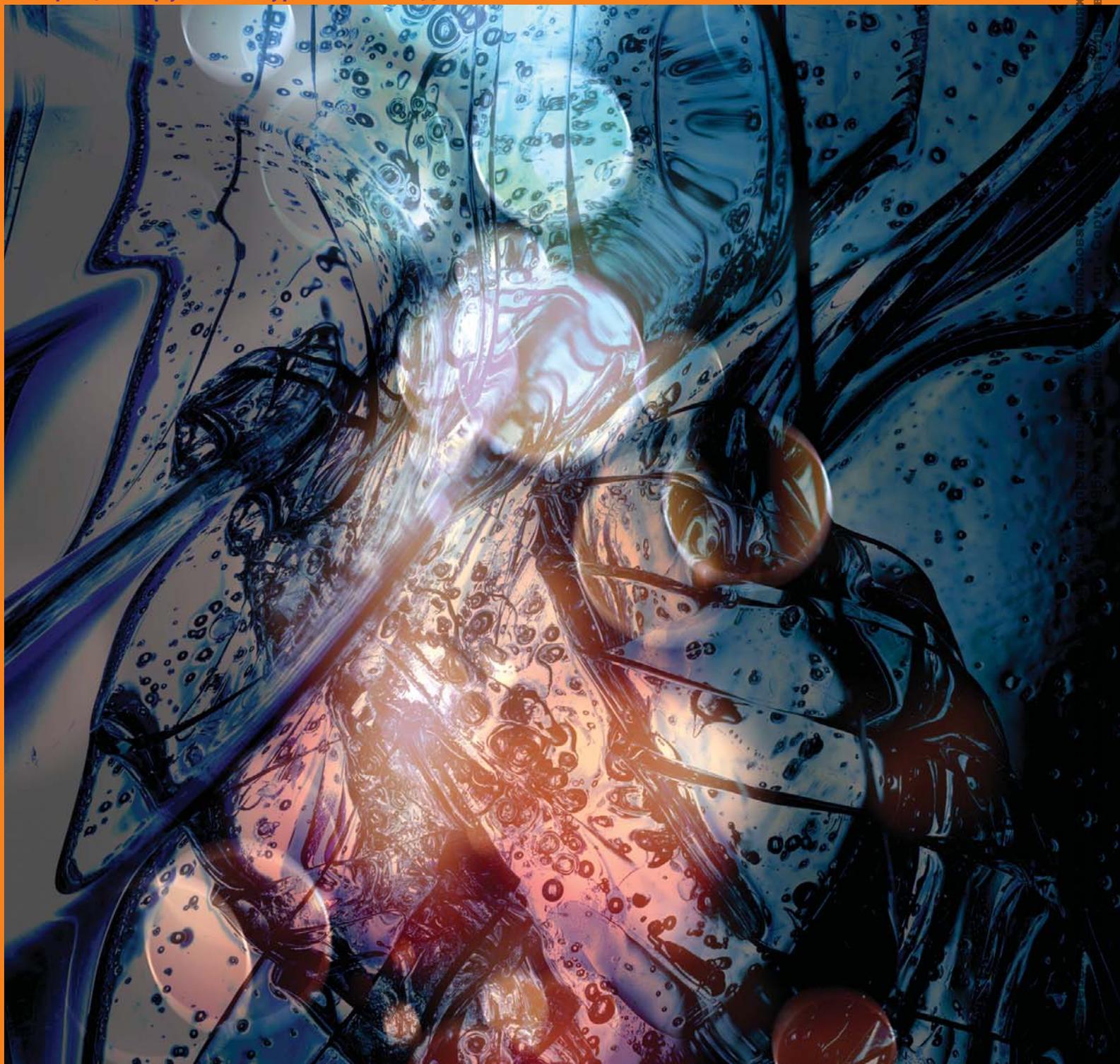


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 1

www.gyn.su

во ИРБИС. Все права охраняются.

Данная информация

ВНУТРИУТРОБНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ ПРИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Каткова Н.Ю., Кабатин Н.А., Качалина О.В.

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

Резюме

Проблема инфекционных заболеваний во время беременности продолжает оставаться актуальной, что связано как с возможными осложнениями в течение беременности, так и с вероятностью риска внутриутробного инфицирования плода. Одной из самых распространенных в мире инфекций, в т.ч. среди женщин активного репродуктивного периода, остается папилломавирусная инфекция (ПВИ). В современной литературе отсутствует информация о факторах риска внутриутробного инфицирования плода при ПВИ. Цель исследования – выявить факторы риска вертикальной передачи вируса папилломы человека. Материалы и методы. Обследовано 102 беременные женщины с различными формами ПВИ. В исследование не включались женщины с инвазивным и преинвазивным раком шейки матки, ВИЧ-инфекцией, с сопутствующей ЦМВ- или ВПГ-инфекцией. Общая частота внутриутробного инфицирования вирусом папилломы человека составила 14,7%. Факторами риска вертикальной передачи явились: повышенная вирусная нагрузка, наличие плоскоклеточного внутриэпителиального поражения, нарушение влагалищного биоценоза, снижение секреторного иммуноглобулина в цервикальной слизи, увеличение продолжительности вагинальных родов и длительности безводного периода. Не было выявлено корреляционной зависимости между возрастом, социальными факторами риска, паритетом, соматическими состояниями и частотой передачи ВПЧ от матери к ребенку ($p > 0,05$), а также статически значимого воздействия на частоту инфицирования плода, осложнений течения беременности и метода родоразрешения ($p > 0,05$).

Ключевые слова

Беременность, папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека, вертикальная передача.

Статья поступила: 05.01.2015 г.; в доработанном виде: 17.02.2015 г.; принята к печати: 03.03.2015 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Каткова Н.Ю., Кабатин Н.А., Качалина О.В. Внутриутробное инфицирование при папилломавирусной инфекции у беременных. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 1: 32-37.

PRENATAL INFECTION AT THE HUMAN PAPILLOMA VIRUS INFECTION AT PREGNANT WOMEN

Katkova N.Yu., Kabatin N.A., Kachalina O.V.

Nizhny Novgorod State Medical Academy

Summary

The problem of infectious diseases during pregnancy continues to be relevant. It could be connected with possible complications during pregnancy and with the probability of the risk of intrauterine infection. One of the most common infections in the world, including among women of reproductive period is human papilloma virus (HPV) infection. There is lack of detailed information on risk factors for intrauterine fetal contagion with HPV infection. Objectives. Study objective was to reveal risk factors of vertical transfer of HPV. Materials and methods. 102 pregnant women with various forms of a papilloma virus infection are examined using real time polymerase chain reaction (PCR). Exclusion criteria were invasive

and preinvasive cervical cancer, HIV infection, with concomitant CMV or HSV infection. **Results.** The general frequency of prenatal HPV infection was 14.7%. Risk factors of vertical transmission: high virus load, squamous intraepithelial lesion, abnormality vaginal biocenosis, reduction of secretory immunoglobulin in cervical mucus, increase in duration of vaginal birth and duration of the waterless period. There is not found correlation between age and social risk factors, parity, physical state and the frequency of HPV transmission from mother to child ($p>0.05$), as well as statistically significant impact on the incidence of fetal infection, complications of pregnancy and delivery method ($p>0.05$).

Key words

Pregnancy, human papillomavirus infection, human papilloma virus, vertical transmission.

Received: 05.01.2015; in the revised form: 17.02.2015; accepted: 03.03.2015.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Katkova N.Yu., Kabatin N.A., Kachalina O.V. Prenatal infection at the human papilloma virus infection at pregnant women. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya/Obstetrics, gynecology and reproduction. 2015; 1: 32-37 (in Russian).

Corresponding author

Address: pl. Minina i Pozharskogo, d.10/1, Nizhnij Novgorod, 603005, Russia.

E-mail address: katkova_nu@inbox.ru (Н.Ю. Каткова).

Введение

Проблема инфекционных заболеваний во время беременности продолжает оставаться актуальной, что связано как с возможными осложнениями в течении беременности, так и с вероятностью риска внутриутробного инфицирования плода. Одной из самых распространенных в мире инфекций, в т.ч. среди женщин активного репродуктивного периода, остается папилломавирусная инфекция (ПВИ), вызываемая различными типами вируса папилломы человека (ВПЧ) [3]. Большое значение ВПЧ придается в генезе цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) и рака шейки матки (РШМ) [12]. Преимущественный путь передачи ВПЧ – при половых контактах [7], но многочисленные исследования, посвященные обнаружению ВПЧ в различных частях половой системы [6] и экстраэмбриональных структурах [9], позволяют говорить о том, что изучение вертикального пути передачи ВПЧ при повсеместном распространении ПВИ является актуальным в современной перинатологии. По данным некоторых исследований, частота вертикальной передачи ВПЧ от матери к плоду составляет от 1 до 80% и зависит от формы инфекции. Так, при латентном течении инфекции этот риск минимален [11], а при имеющихся клинических проявлениях – возрастает [8]. Особое значение в этом случае имеет клиническая форма инфекции в виде аногенитальных бородавок, вызываемая 6-м и 11-м типами вируса. Эти типы также ответственны за развитие рецидивирующего папилломатоза гортани (РПП) – обструктивного заболевания у детей [1]. При наличии генитальных бородавок во время беременности риск развития РПП возрастает в 200 раз [10]. Отсутствие в современной литературе

четко обозначенных факторов риска внутриутробного инфицирования плода при ВПЧ – инфицировании – определило цель настоящего исследования.

Цель исследования – выявить факторы риска вертикальной передачи вируса папилломы человека во время беременности и родоразрешения.

Материалы и методы

Обследовано 127 беременных женщин методом ПЦР Real Time на ВПЧ (для ВПЧ ВКР с помощью наборов «РеалБест ДНК ВПЧ ВКР генотип количественный» – ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск); для ВПЧ 6-го и 11-го типов – при помощи наборов «АмплиСенс ВПЧ 6/11-FL» (ЦНИИЭ, Москва). В исследование не включались женщины с инвазивным и преинвазивным раком шейки матки, ВИЧ-инфекцией, с сопутствующей ЦМВ- или ВПГ-инфекцией.

Для обследования пациенток применялись следующие методы: клинико-визуальный; клинико-анамнестический; цитологический; бактериоскопическое исследование влагалищного содержимого; методом ИФА исследовалось содержание секреторного иммуноглобулина А (IgA) в цервикальных смывах.

Полученные данные обработаны с помощью современных статистических методов, с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США), Statistica ver.10 (StatSoft Inc, США), Biostat 2009 Professional ver. 5.8.4. Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически значимыми при вероятности ошибки $p<0,05$; $p<0,001$; $p<0,0001$.

Обследованные беременные женщины разделены нами на три группы: в 1-ю группу включались бере-

менные с идентифицированным ВПЧ ВКР, 2-ю группу составили женщины с клинической формой папилломавирусной инфекции, вызванной аногенитальными бородавками, ассоциированными с низкоонкогенными вирусами 6-го и 11-го типов, которым по различным причинам не была произведена их деструкция до родов. Пациентки 1-й группы на основании проведенного цитологического и кольпоскопического метода исследования были разделены на две подгруппы: 1А-подгруппа (52 беременные) с латентной формой инфекции (отсутствие клинических и цитологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ) и 1В-подгруппа (25 женщин) с субклиническим течением ВПЧ-инфекции, включая интраэпителиальные цервикальные неоплазии. Группу 3 (контрольную) составили 25 беременных с отрицательными результатами обследования на ВПЧ.

Результаты и их обсуждение

Возраст обследованных беременных составил от 17 до 39 лет. Достоверно ($p < 0,05$) более старшую возрастную группу составили женщины с субклинической формой инфекции, включая интраэпителиальные цервикальные неоплазии, их средний возраст оказался равен $28,5 \pm 1,0$ лет. Также женщины этой группы отмечали более ранний возраст коитархе, который составил $16,4 \pm 0,3$ лет, что достоверно меньше, чем у женщин других групп ($p < 0,05$). При анализе акушерско-гинекологического анамнеза большинство женщин (59,7%) оказались первобеременными, такая же тенденция отмечалась и по подгруппам обследованных, достоверные отличия составили лишь женщины 1В-подгруппы (субклиническая форма ПВИ), где большинство женщин были повторнобеременными (80%) повторнородящими женщинами (56%), имеющими в анамнезе искусственные аборты (60%) ($p < 0,05$). Таким образом, прогрессированию течения папилломавирусной инфекции способствуют следующие факторы: более поздний репродуктивный возраст, ранее начало половой жизни, искусственные аборты в анамнезе. Особое внимание было уделено анализу заболеваний шейки матки у обследованных беременных женщин. Большая часть пациенток отмечала наличие у них заболеваний шейки матки, используя термин «эрозия», который до настоящего времени используется в современной практике для обозначения цервикальной патологии при несоответствии истинному значению данного понятия. У 14% женщин с имевшейся патологией шейки матки были использованы различные физико-хирургические деструктивные методы, а после проведенного лечения диагноз не подтверждался гистологически. В 1В-подгруппе было отмечено 12% рецидивов цитологических изменений, соответствующих цервикальным интраэпителиальным неоплазиям, после полученного лечения. Данная ситуация свидетельствует об отсутствии адекватного наблюдения после оперативного лечения ЦИН.

Методом ПЦР в реальном времени на ВПЧ были обследованы все беременные женщины, включенные в исследование. Наиболее часто встречаемыми типами вируса оказались 16-й тип (1А – 44,2%, 1В – 60%), 33-й тип (1А – 34,6%), 31-й тип (1А – 21,2%, 1В – 40%), другие типы вируса встречались достоверно реже ($p < 0,05$) у женщин 2-й группы (клиническая форма в виде аногенитальных бородавок) во всех случаях идентифицировали 6-й тип вируса, который в 52% случаев сочетался с 11-м типом. Одним из важных показателей вирусной прогрессии является содержание вирусных копий на 100 тыс. эпителиальных клеток человека – суммарная вирусная нагрузка [5]. Значение данного показателя для беременных 1А-подгруппы составило $3,2 \pm 0,2$ Ig, что достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у беременных 1В-подгруппы, где суммарная вирусная нагрузка оказалась равной $5,4 \pm 0,3$ Ig, что подтверждает субклиническое течение папилломавирусной инфекции у женщин данной подгруппы. Цитологическое исследование – ведущий метод скрининга патологии шейки матки в нашей стране. Исследование эпителиального соскоба с шейки матки выполнено всем беременным. На современном этапе наиболее точной и соответствующей современному взгляду на патогенез патологии шейки матки для оценки цитологических мазков является классификационная система Beteshda [2], которую мы использовали в своем исследовании. В 1А-подгруппе (латентная ПВИ), 2-й (клиническая форма в виде аногенитальных бородавок) и 3-й контрольной группе все результаты цитологического обследования были отнесены к классу NILM (отсутствие атипических изменений). В 1В-подгруппе у женщин с субклинической инфекцией у всех беременных цитологические мазки были оценены как атипические: 68% из них соответствовали классу LSIL (низкая степень интраэпителиального поражения), 24% – HSIL (высокая степень интраэпителиального поражения), 8% – ASCUS (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения). Важное значение в нормальном течении беременности, родов и послеродового периода имеет состояние нижнего отдела гениталий. Всем беременным женщинам с целью оценки состояния нижнего отдела генитального тракта производилось бактериоскопическое исследование влагалищного содержимого. Нормальный биоценоз влагалища преобладал у обследованных беременных 1А-подгруппы с латентной формой ПВИ (72,4%) и беременных 3-й контрольной группы (84%). А субклиническая форма инфекции (женщины 1В-подгруппы) и клиническая форма инфекции (беременные 2-й группы) ассоциирована с дисбиотическими состояниями влагалища в 80% случаев. Состояние нижнего отдела половых путей во многом зависит от локального иммунитета, одним из ключевых звеньев которого выступает секреторный иммуноглобулин А (sIgA) [4], уровни продукции которого изучались нами в цервикаловaginaльных смывах у обследованных беременных. Оказалось, что уровни его секре-

ции у беременных со всеми формами папилломавирусной инфекции оказались достоверно ($p < 0,0001$) снижены по сравнению с 3-й контрольной группой беременных, у которых ВПЧ в генитальном тракте обнаружен не был. Содержание sIgA у здоровых беременных составило $10,7 \pm 0,4$ мкг/мл. Наиболее сниженными уровни экспрессии sIgA оказались в 1В-подгруппе у женщин с субклиническим течением ПВИ, составив $0,87 \pm 0,07$ мкг/мл. Снижение показателей местного иммунитета коррелируют с полученными данными по состоянию влагалищного биоценоза и цитологическим характеристикам цервикального эпителия в группах обследованных беременных женщин.

Для установки факта вертикальной передачи ВПЧ от инфицированной матери к новорожденному всем новорожденным методом ПЦР в реальном времени в соскобе из ротоглотки определяли наличие ДНК ВПЧ. Общая частота вертикальной передачи вируса в нашем исследовании составила 14,7%. 80% из них были доношенными и ранний неонатальный период у них протекал без особенностей. Оценка массово-ростовых показателей и оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин. не выявила отличий между инфицированными новорожденными и новорожденными с ВПЧ-негативным статусом. Среди детей от матерей с латентной формой ПВИ (1А-подгруппа) не было выявлено инфицированных ВПЧ новорожденных. От матерей с субклинической формой инфекции (1В-подгруппа) ВПЧ-инфицированными оказались 24% детей, а от беременных с аногенитальными бородавками (2-я группа) – 36% новорожденных. Таким образом, не отмечено достоверно значимых различий ($p > 0,05$) в частоте инфицирования новорожденных между 1В-подгруппой и 2-й группой обследованных (от матерей с субклинической и клинической формой ПВИ). В то же время частота инфицирования новорожденных в этих группах достоверно чаще, чем в 1А-подгруппе (от матерей с латентной формой ПВИ) и контрольной группе (с ВПЧ-негативным статусом) ($p < 0,001$). Полученные данные говорят о том, что инфицирование плодов вирусом папилломы человека в меньшей степени зависит от типа вируса (высокого или низкого канцерогенного риска), а большее значение, с нашей точки зрения, имеет форма существования вирусной инфекции у матери на момент беременности и родов. Так, при латентном течении инфекции этот риск минимален, а при субклиническом течении инфекции или клинических проявлений в виде аногенитальных кондилом – повышен.

Для выявления факторов риска вертикальной передачи вируса папилломы человека нами были проанализированы особенности течения беременности и родоразрешения при различных формах папилломавирусной инфекции.

Нами не было выявлено корреляционной зависимости между возрастом, социальными факторами риска, паритетом, соматическими состояниями и частотой передачи ВПЧ от матери к ребенку ($p > 0,05$),

а также статически значимого воздействия на частоту инфицирования плода, осложнений течения беременности и метода родоразрешения ($p > 0,05$).

Более высокая вирусная нагрузка ВПЧ ВКР в генитальном тракте у матерей приводила к более частому инфицированию новорожденных. У матерей, новорожденные которых были позитивными по ВПЧ-тестированию, вирусная нагрузка ВПЧ ВКР в генитальном тракте составила $6,1 \pm 0,3$ ($\sigma = 0,9$) Ig на 100 тыс. эпителиальных клеток. При этом инфицированными оказались 24% новорожденных. В то же время у матерей с ВПЧ ВКР-негативными новорожденными этот показатель оказался равным $3,7 \pm 0,2$ ($\sigma = 1,6$) Ig на 100 тыс. эпителиальных клеток и был достоверно ниже ($p = 0,003$). С нашей точки зрения, переход инфекционного агента от матери к плоду реализуется не только за счет уровня вирусной нагрузки, но и, по-видимому, за счет факторов, принимающих участие в интеграции вируса в клеточный геном. Так, статистически значимому увеличению частоты передачи ВПЧ ВКР новорожденному также способствовал факт наличия плоскоклеточного интраэпителиального поражения (SIL) ($\chi^2 = 19,801$, $p < 0,0001$). Кроме того, к значимым факторам передачи ВПЧ от матери к плоду, по нашим данным, относится нарушение влагалищного биоценоза. У ВПЧ-инфицированных матерей с нарушением биоценоза влагалища процент инфицированных новорожденных составил 31,6%, в то время как у женщин с нормальным биоценозом этот показатель оказался равным 4,7% ($\chi^2 = 11,686$, $p < 0,001$). Также основными патогенетическими факторами передачи являются местные показатели иммунитета. Так, среднее содержание IgA в цервикальной слизи женщин, родивших ВПЧ-позитивных новорожденных, составила $1,36 \pm 0,20$ мкг/мл против $3,6 \pm 0,24$ мкг/мл у матерей с ВПЧ-отрицательным статусом у новорожденных детей ($p = 0,004$). Увеличение длительности течения родового акта (более 9 ч) при вагинальных родах также статистически значимо повышало шанс перинатальной передачи ВПЧ новорожденному от инфицированной матери ($k = 0,003$). Одним из наиболее значимых факторов было увеличение длительности безводного периода, вне зависимости от метода родоразрешения более 6 ч ($k = 0,75$).

Заключение

Основными факторами риска, влияющими на передачу ВПЧ от инфицированной матери к новорожденному следует считать следующие: 1) вирусную нагрузку ВПЧ ВКР в генитальном тракте более 3,9 Ig на 100 тыс. эпителиальных клеток; 2) наличие плоскоклеточного интраэпителиального поражения (SIL); 3) нарушение влагалищного биоценоза; 4) снижение sIgA в цервикальной слизи менее $3,26 \pm 0,24$ мкг/мл; 5) увеличение продолжительности вагинальных родов более 9 ч; 6) увеличение длительности безводного периода более 6 ч, вне зависимости от метода родоразрешения.

Литература:

1. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Стрыгина Ю.В. и др. Рецидивирующий респираторный папиломатоз: современное решение проблемы. Вестник оториноларингологии. 2009; 4: 66-71.
2. Apgar B.S., Zoschnick L., Wright T.C. The 2001 Bethesda System terminology. *Am. Fam. Physician.* 2003; 68 (10): 1992-1998.
3. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *ICO Monograph Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases in the central and Eastren Europe and Central Asia region Vaccine.* 2013; 31 (7).
4. Brismar Wendel S., Kaldensjö T., Peterson P. et al. Slumbering mucosal immune

- response in the cervix of human papillomavirus DNA-positive and -negative women. *Int. J. Oncol.* 2010; 37 (6): 1565-1573.
5. Constandinou-Williams C., Stuart I. Collins, Roberts S. et al. Is Human Papillomavirus Viral Load a Clinically Useful. Predictive Marker? A Longitudinal Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19: 832-837.
6. Foresta C., Patassini C., Bertoldo A. et al. Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PLoS One.* 2011; 6 (3): e15036.
7. Freitas A.C., Mariz F.C., Silva M.A. et al. Human papillomavirus vertical transmission: review of current data. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56 (10): 1451-1456.
8. Rintala M.A., Grénman S.E., Puranen M.H. et al. Transmission of high-risk human

- papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43 (1): 376-381.
9. Rombaldi R.L., Serafini E.P., Mandelli J. et al. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Virol. J.* 2009; 6: 83.
10. Silverberg M.J. Thorsen P., Lindeberg H. et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101 (4): 645-52.
11. Smith E.M., Parker M.A., Rubenstein L.M. et al. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2010; 2010; 326-369.
12. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2 (5): 342-50.

References

1. Soldatskii Yu.L., Onufrieva E.K., Strygina Yu.V. i dr. *Vestnik otorinolaringologii.* 2009; 4: 66-71.
2. Apgar B.S., Zoschnick L., Wright T.C. The 2001 Bethesda System terminology. *Am. Fam. Physician.* 2003; 68 (10): 1992-1998.
3. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *ICO Monograph Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases in the central and Eastren Europe and Central Asia region Vaccine.* 2013; 31 (7).
4. Brismar Wendel S., Kaldensjö T., Peterson P. et al. Slumbering mucosal immune response in the cervix of human papillomavirus DNA-positive and -negative women. *Int. J. Oncol.* 2010; 37 (6): 1565-1573.

5. Constandinou-Williams C., Stuart I. Collins, Roberts S. et al. Is Human Papillomavirus Viral Load a Clinically Useful. Predictive Marker? A Longitudinal Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19: 832-837.
6. Foresta C., Patassini C., Bertoldo A. et al. Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PLoS One.* 2011; 6 (3): e15036.
7. Freitas A.C., Mariz F.C., Silva M.A. et al. Human papillomavirus vertical transmission: review of current data. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56 (10): 1451-1456.
8. Rintala M.A., Grénman S.E., Puranen M.H. et al. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and

- infant: a prospective study of HPV in families in Finland. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43 (1): 376-381.
9. Rombaldi R.L., Serafini E.P., Mandelli J. et al. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Virol. J.* 2009; 6: 83.
10. Silverberg M.J. Thorsen P., Lindeberg H. et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101 (4): 645-52.
11. Smith E.M., Parker M.A., Rubenstein L.M. et al. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2010; 2010; 326-369.
12. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2 (5): 342-50.

Сведения об авторах

Каткова Надежда Юрьевна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации врачей, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород, 603005, Россия. E-mail: katkova_nu@inbox.ru.

Кабатин Николай Алексеевич – аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации врачей, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород, 603005, Россия. E-mail: onlybones@yandex.ru.

Качалина Ольга Владимировна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации врачей, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород, 603005, Россия. E-mail: yander24@bk.ru.

About the authors:

Katkova Nadezhda Jur'evna – doktor of medical science, associate professor, head of department obstetric and gynecology of postgraduate faculty of physician, State Educational Establishment of Higher Professional Training Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Public Health of the Russian Federation. Address: pl. Minina i Pozharskogo, d.10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia. E-mail: katkova_nu@inbox.ru.

Kabatin Nikolaj Alekseevich – postgraduate student of department obstetric and gynecology of postgraduate faculty of physician, State Educational Establishment of Higher Professional Training Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Public Health of the Russian Federation. Address: pl. Minina i Pozharskogo, d.10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia. E-mail: onlybones@yandex.ru.

Kachalina Ol'ga Vladimirovna kandidat of medical science, associate professor of department obstetric and gynecology of postgraduate faculty of physician, State Educational Establishment of Higher Professional Training Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Public Health of the Russian Federation. Address: pl. Minina i Pozharskogo, d.10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia. E-mail: yander24@bk.ru.