

Тирская Ю.И., Баринов С.В., Долгих Т.И., Овчинникова Е.М.
*Омская государственная медицинская академия,
г. Омск*

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛАКТОФЕРИНА И ФНО В ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОДАХ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ, КАК ВОЗМОЖНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ХОРИОАМНИОНИТА У РОЖЕНИЦ ВЫСОКОГО ИНФЕКЦИОННОГО РИСКА

Обследованы 142 беременные женщины, основная группа ($n = 21$) с подтвержденной инфекцией либо с высоким инфекционным риском, контроль ($n = 21$). У 24 % женщин в околоплодных водах и у 31,1 % в полости матки выявлен массивный рост микроорганизмов. У ряда обследованных пациенток был отмечен рост бактериальной флоры на фоне идентифицированной вирусной инфекции. Высеваемая микрофлора более чем в 30 % случаев оказывается резистентной более чем к трем антибактериальным препаратам. Проведено исследование уровней провоспалительных цитокинов в зависимости от длительности безводного промежутка в сыворотке крови и амниотической жидкости. Выявлены критерии оценки развития системного воспалительного ответа и прогрессирования инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цитокины; хориоамнионит; безводный период; околоплодные воды; факторы риска; микрофлора.

Tirskaya J.I., Barinov S.V., Dolgih T.I., Ovchinnikova E.M.

Omsk State Medical Academy, Omsk

**DETECTION ACTIVITY LEVEL OF LACTOFERRIN AND FNO IN AMNIOTIC FLUID AND BLOOD SERUM
IN THE CAPACITY OF HAZARD CHORIOAMNIONITIS OF PARTURIENT WOMAN WITH HIGH RISK INFECTION**

Examination 142 pregnant woman, main group ($n = 21$) to prove infection or with high risk infection and control group ($n = 21$). 24 % in amniotic fluid and 31,1 % in cavity of uterus to detect significant expansion of microflora. At some woman significant expansion of microflora mixed with detected viral infection. Ascertained microflora more than 30 % had drugs resistance. Detection activity level of cytokines subject to length of waterless period in amniotic fluid and blood serum. Identified criterions activity rating systemic inflammatory reaction and disease progression.

KEY WORDS: cytokines; chorioamnionitis; waterless period; amniotic fluid; risk factors; microflora.

За последние годы, несмотря на совершенствование тактики ведения беременности, родов и послеродового периода, не отмечается тенденции снижения частоты гнойно-септической заболеваемости матери и новорожденного. Распространенность хориоамнионита, по данным разных авторов, колеблется от 0,5 до 10,5 % [1]. Отмечено, что хориоамнионит чаще встречается при преждевременных родах (от 19 до 74 %), чем при срочных (от 4 до 16 %). По данным различных авторов, гнойно-воспалительные заболевания после кесарева сечения у пациенток с высоким инфекционным риском встречаются в 8-10 раз чаще, чем после самопроизвольных родов [2, 3], и не имеют тенденции к снижению. Процент этих осложнений составляет от 6,6 до 54,5 % [4-6].

Учитывая высокий риск гнойно-септических осложнений при выполнении оперативного родоразрешения, методы профилактики этих осложнений в настоящее время имеют особо важное значение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное исследование включало 142 пациентки, которые были разделены на две группы: основная — 121 женщина с подтвержденной инфекцией либо с высоким инфекционным риском. Критериями включения в основную группу служили добровольное информированное согласие пациенток, беременные с хроническим и острым многоводием, с обострением генитальных и экстрагенитальных заболеваний инфекционной природы во время беременности, роженицы с хориоамнионом, родильницы с проявлениями ВУИ у детей. Критериями исключения из данной группы являлись здоровые беременные, беременные с активным течением специфических инфекционных (туберкулез, вирусные гепатиты В, С) и венерических (сифилис, гонорея, хламидиоз) заболеваний, пациентки с криминальным вмешательством. Контрольная группа — 21 здоровая женщина с физиологическим течением беременности и родов, благоприятным акушерским и соматическим анамнезом, без репродуктивных по-

терь и инфекционных осложнений в анамнезе.

Для оценки степени выраженности системного воспаления пациентки основной группы были разделены на три подгруппы в зависимости от продолжительности безводного периода (решением IX форума «Мать и дитя» 2007 г. длительным безводным периодом принято считать промежуток более 16 часов: подгруппа А — 73 женщины с длительностью безводного промежутка менее 16 часов, подгруппа В — 14 женщин с длительностью безводного промежутка от 16 до 24 часов, подгруппа С — 34 женщины с длительностью безводного периода более 24 часов. Беременные контрольной группы были разделены на две подгруппы: подгруппа D — 15 женщин с длительностью безводного промежутка менее 16 часов, подгруппа Е — 6 женщин с длительностью безводного периода более 16 часов и отсутствием признаков инфекции (микробного фактора, клинических проявлений, роста уровня лейкоцитов, ЛИИ).

В качестве материала использовались околоплодные воды и аспират содержимого полости матки, забор материала осуществлялся в асептических условиях при наличии признаков инфекции при беременности и в родах у матери или проявления внутриутробной инфекции у новорожденного, с целью уточнения инфекционного агента полости матки, чувствительности к медикаментозным препаратам для проведения соответствующих лечебных мероприятий.

Определение ДНК потенциальных возбудителей проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР): аспираты из полости матки. Микробиологическое исследование проводилось по стандартной методике, а также с использованием коммерческих тест-систем «Genitalsystem» и «MycoplasmaSystem-Plus».

Иммунологические методы включали исследование амниотической жидкости на содержание провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли (TNF α), а также на содержание бактерицидных гуморальных факторов — лактоферрина, лизоцима и секреторного иммуноглобулина (IgA) методом иммуноферментного анализа (ИФА); параллельно в сыворотке крови определяли TNF α и лактоферрин.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. При анализе полученных данных были использованы методы описательной статистики (среднее значение M , стандартное отклонение σ ,

Корреспонденцию адресовать:

ТИРСКАЯ Юлия Игоревна,
644001, г.Омск, ул. Б.Хмельницкого, д. 126, кв. 39.
Тел.: +7-913-145-28-17.
E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

стандартная ошибка m). Учитывая альтернативный характер распределения и использование малых выборок, для оценки значимости различий в сравниваемых группах был применен критерий соответствия χ^2 (хи-квадрат), при сравнении двух групп — критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (U), при сравнении нескольких групп — критерий Краскела-Уоллиса (K). Для выявления связи между продолжительностью безводного периода и показателями тестов лабораторной диагностики, а также содержанием провоспалительных факторов, был проведен корреляционно-регрессионный анализ методом ранговой корреляции по Спирмену (коэффициент корреляции r , коэффициент детерминации r^2 , уравнение регрессии), применен метод множественной регрессии. При проведении статистического анализа результатов из расчетов были исключены наблюдения с аномальными значениями показателей («правило трех сигм»). Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверительной вероятности 0,95 (95 %) и выше.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ 121 родов у пациенток с подтвержденной инфекцией (хориоамнионит, внутриутробная инфекция) либо с высоким инфекционным риском в сравнении с 21 физиологическими родами. Продолжительность безводного периода у обследуемых рожениц была следующей: в подгруппе D контрольной группы — 6 ч. 24 мин. $\pm$ 3 ч. 54 мин., в подгруппе E — 26 ч. 48 мин. $\pm$ 6 ч. 48 мин.; в подгруппе A основной группы — 8 ч. 12 мин. $\pm$ 4 ч. 18 мин., в подгруппе B — 21 ч. 06 мин. $\pm$ 2 ч. 36 мин., в подгруппе C — 41 ч. 36 мин. $\pm$ 14 ч. 54 мин.

Осложненное течение беременности имели 95 % пациенток основной группы. Наиболее частыми осложнениями были угрожающее прерывание беременности (64,5 %), внутриутробная инфекция (47,9 %), хроническая плацентарная недостаточность (42,1 %), гестоз (40,5 %), бактериальный вагиноз (32,2 %).

Через естественные родовые пути родоразрешены 90 пациенток (74,4 %) основной группы и 16 женщин (76,2 %) контрольной группы, путем операции кесарева сечения — 31 женщина (25,6 %) и 5 (23,8 %), соответственно. У обследованных нами пациенток длительный безводный период (более 16 часов) имел место в 41,5 % случаев.

Клиническими проявлениями инфекции при беременности и в родах были следующие осложнения: у 25 пациенток (20,7 %) имело место хроническое многоводие, у 7 (5,8 %) — острое многоводие, у

30 беременных (24,8 %) — хориоамнионит (интраамниальная инфекция).

В ходе проведенного исследования выявлены характерные для хориоамнионита клинические симптомы: у 86,7 % пациенток имело место повышение температуры тела выше субфебрильных цифр, у 36,7 % — озноб, у 100 % — тахикардия, у 23,3 % — тахипное, у 63,3 % — гнойные выделения из половых путей. У 30 % беременных и рожениц изменялось состояние плода: тахикардия, нарушения сердечного ритма, в половине случаев переходящие в прогрессирующую гипоксию.

Средняя продолжительность безводного периода у пациенток с хориоамнионитом составила 35 ч. 42 мин. $\pm$ 18 ч. 06 мин. В данной группе несвоевременное излитие околоплодных вод отмечалось в 76,7 % родов (против 48 % в группе с хроническим многоводием, $p = 0,0001$), а длительный безводный период имел место в 70 % случаев (против 24 % в группе с хроническим многоводием, $p = 0,0001$). Частота преждевременных родов у женщин с интраамниальной инфекцией в 1,8 раза превышала таковую у пациенток с хроническим многоводием (соответственно, 70,1 % и 40,1 %, $p = 0,0001$). Осложнения послеродового периода у пациенток с хориоамнионитом наблюдались в 7,5 раз чаще, чем в группе с хроническим многоводием (соответственно, 30 % и 4 %, $p = 0,0001$).

При бактериологическом обследовании околоплодных вод у инфицированных пациенток высевалась следующая микрофлора: *Enterococcus* — в 23,9 %, *E. coli* — в 17,4 %, *Staphylococcus* — в 17,4 %, *Candida* — в 10,9 %. В околоплодных водах преобладали монокультуры, сочетание возбудителей наблюдалось у 4 рожениц (8,7 %).

При исследовании аспиратов из полости матки были выделены следующие возбудители: *Enterococcus* — у 37,8 % рожениц, *Ureaplasma urealyticum* — у 14,9 %, *Mycoplasma hominis* — у 13 %, *Staphylococcus* — у 13,5 %, дрожжеподобные грибы рода *Candida* — у 12,2 %, *E. coli* — у 5,4 %. В 19 посевах (25,7 %) из полости матки имело место сочетание нескольких микроорганизмов. Наиболее часто наблюдались ассоциации: *Enterococcus* и *Staphylococcus* (8,1 %), *Enterococcus* и *Candida* (6,8 %), *Enterococcus* и *E. coli* (2,7 %).

У каждой четвертой пациентки (24 %) в околоплодных водах и у каждой третьей (31,1 %) в полости матки при бактериологическом исследовании выявлен массивный рост микроорганизмов.

Рост микрофлоры не был обнаружен в околоплодных водах у 9 пациенток (19,6 %), в аспиратах из полости матки — у 17 рожениц (23 %). Одна-

Сведения об авторах:

ТИРСКАЯ Юлия Игоревна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

БАРИНОВ Сергей Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: barinov_omsk@mail.ru

ДОЛГИХ Татьяна Ивановна, доктор мед. наук, профессор, кафедра эпидемиологии, ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России, г. Омск, Россия.

ОВЧИННИКОВА Елена Михайловна, канд. мед. наук, нач. мед. службы, Родильный дом № 4, г. Омск, Россия.

ко у 4-х рожениц при отрицательных посевах амниотической жидкости и у 9 женщин при отрицательных посевах из полости матки наблюдались симптомы хориоамнионита, что связано, очевидно, с преобладанием вирусной инфекции.

При исследовании аспирата из полости матки у родильниц группы высокого инфекционного риска методом ПЦР-диагностики выявлялись следующие возбудители: ВПЧ — у 47,8 % обследованных пациенток, ВЭБ — у 28,3 %, ЦМВ — у 19,6 %, *Mycoplasma genitalium* — у 8,7 %, ВПГ — у 6,5 %. Методом ПЦР-диагностики обследованы 9 родильниц с признаками интраамниальной инфекции и отсутствием роста бактериальной флоры. При этом у 5 (55,6 %) из них получены положительные результаты с выявлением ДНК ЦМВИ (42,8 %), ВЭБ (28,6 %), ВПЧ (28,6 %). У ряда обследованных пациенток был отмечен массивный рост бактериальной флоры на фоне идентифицированной вирусной инфекции. Это свидетельствует о выявленном в ранее проведенных исследованиях нарушении секреторного иммунитета под влиянием вирусов и, вероятно, присоединении вторичной бактериальной инфекции.

С целью возможного использования факторов воспаления для диагностики хориоамнионита нами изучено влияние длительности безводного периода на содержание в амниотической жидкости и сыворотке крови обследованных женщин провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли (TNF α), а также бактерицидных гуморальных факторов — лактоферрина, лизоцима и секреторного иммуноглобулина (sIgA). Статистически значимых различий уровня лизоцима и секреторного иммуноглобулина (sIgA) в обследуемых группах не выявлено. В основной группе, при длительности безводного периода до 16 часов (подгруппа А), в сравнении с данными подгруппы D контроля, наблюдалось увеличение уровня TNF α в сыворотке крови в 9,9 раз ($p = 0,009$), TNF α в околоплодных водах — на 44,6 % ($p = 0,019$), лактоферрина в амниотической жидкости — на 90,9 %

($p = 0,009$). Статистически значимых изменений уровня лактоферрина в сыворотке крови в подгруппе А не отмечалось (табл.).

При длительности безводного периода от 16 до 24 часов (подгруппа В), в сравнении с показателями при безводном промежутке менее 16 часов (подгруппа А), уровень лактоферрина увеличивался в сыворотке крови в 2,3 раза ($p = 0,003$), в околоплодных водах — на 42,2 % ($p = 0,028$). Наблюдалась тенденция к росту TNF α , как в сыворотке крови (на 63,3 %, $p = 0,14$), так и в околоплодных водах (в 2,2 раза, $p = 0,1$). Мы полагаем, что, с одной стороны, это связано с приспособительной реакцией организма, препятствующей проникновению патогенного фактора в сосудистое русло и развитию сосудистой системной реакции, с другой — свидетельствовало о развитии воспалительного процесса на системном уровне.

При длительности безводного периода свыше 24 часов (подгруппа С) отмечено дальнейшее увеличение этих показателей: TNF α в сыворотке крови — на 35,1 % ($p = 0,55$), в околоплодных водах — в 3,5 раза ($p = 0,006$), лактоферрина — на 53,9 % ($p = 0,042$) и на 63,5 % ($p = 0,004$), соответственно. Мы полагаем, что повышение показателей связано с прогрессированием процесса местной воспалительной реакции (хориоамнионит).

В периферической крови у инфицированных беременных и рожениц отмечались характерные для инфекции изменения лейкоцитарной формулы: увеличение количества лейкоцитов (на 34 %, $p = 0,0001$), сдвиг формулы влево с увеличением сегментоядерных (на 18,8 %, $p = 0,0001$) и палочкоядерных (на 56,3 %, $p = 0,0044$) нейтрофилов, уменьшение лимфоцитов (на 90,5 %, $p = 0,0001$) и моноцитов (на 53,8 %, $p = 0,022$).

В подгруппе А отмечался рост лейкоцитоза на 27,6 % в сравнении с контролем, что обусловлено наличием текущей инфекции с верифицированным диагнозом ($p = 0,0001$). В этой же подгруппе выяв-

Таблица
Содержание TNF α и лактоферрина в сыворотке крови и амниотической жидкости у обследуемых пациенток (M $\pm$ σ)

Показатели	Контрольная группа (n = 15)		Основная группа (n = 48)		
	Подгруппа D (n = 9)	Подгруппа E (n = 6)	Подгруппа A (n = 25)	Подгруппа B (n = 8)	Подгруппа C (n = 15)
TNF α сыворотки, пкг/мл	2,0 $\pm$ 2,0	3,7 $\pm$ 3,1	19,9 $\pm$ 9,8*	32,5 $\pm$ 10,6	43,9 $\pm$ 24,0
TNF α околоплодных вод, пкг/мл	6,5 $\pm$ 4,8	2,7 $\pm$ 3,6	9,4 $\pm$ 6,2*	21,2 $\pm$ 15,5	92,48 $\pm$ 70,8***
Лактоферрин сыворотки, нг/мл	944,8 $\pm$ 675,5	330,1 $\pm$ 48,8	913,2 $\pm$ 641,9	2093,0 $\pm$ 908,9**	3221,2 $\pm$ 1074,0***
Лактоферрин околоплодных вод, нг/мл	783,9 $\pm$ 485,2	878,2 $\pm$ 832,8	1496,3 $\pm$ 470,7*	2128,0 $\pm$ 583,6**	3479,4 $\pm$ 1068,4***

Примечание: * статистически достоверные различия относительно подгруппы D контрольной группы ($p < 0,05$);

** статистически достоверные различия относительно подгруппы A основной группы ($p < 0,05$);

*** статистически достоверные различия относительно подгруппы B основной группы ($p < 0,05$).

Information about authors:

TIRSKAYA Julia Igorevna, candidate of medical sciences, assistant, department of gynaecology and obstetrics N 2, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia. E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

BARINOV Sergey Vladimirovich, doctor of medical sciences, professor, head of department of gynaecology and obstetrics N 2, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia. E-mail: barinov_omsk@mail.ru

DOLGIH Tatyna Ivanovna, doctor of medical sciences, professor, department of epidemiology, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia.

OVCHINNIKOVA Elena Michailovna, candidate of medical sciences, the chief of medical service, Maternity Hospital N 4, Omsk, Russia.

лено снижение количества эозинофилов в 2,8 раза в сравнении с контролем ($p = 0,012$).

При продолжительности безводного промежутка от 16 до 24 часов (подгруппа В), в сравнении с безводным периодом до 16 часов (подгруппа А), отмечен рост лейкоцитоза периферической крови на 19,6 % ($p = 0,0004$) и сегментоядерных нейтрофилов — на 12,9 % ($p = 0,0004$), а также снижение количества лимфоцитов на 45,8 % ($p = 0,0005$). Статистически значимых изменений со стороны палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов периферической крови в данной подгруппе не получено.

В то же время, при увеличении безводного периода более 24 часов, в подгруппе С, в сравнении с подгруппой В, отмечен дальнейший рост лейкоцитоза периферической крови на 12,1 % ($p = 0,014$) и сегментоядерных нейтрофилов — на 5,3 % ($p = 0,022$). В той же подгруппе наблюдалось уменьшение количества лимфоцитов на 30,7 % ($p = 0,013$).

Активность инфекции также проявлялась ростом лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ): в подгруппе А основной группы, в сравнении с контрольной, он возрос на 75 % ($p = 0,006$), в подгруппе В, в сравнении с подгруппой А, — на 80,9 % ($p = 0,0001$), в подгруппе С, в сравнении с подгруппой В, — на 42,1 % ($p = 0,0005$).

Для идентификации связи между продолжительностью безводного периода и показателями тестов лабораторной диагностики, а также содержанием провоспалительных факторов, был проведен корреляционно-регрессионный анализ. В подгруппе А основной группы выявлены прямая средневыраженная корреляционная связь между продолжительностью безводного периода и уровнем сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови ($r = 0,43$, $p = 0,032$), обратная средневыраженная корреляционная связь между продолжительностью безводного периода и уровнем лимфоцитов в периферической крови ($r = -0,43$, $p = 0,0315$), прямая средневыраженная корреляционная связь между уровнем лейкоцитов периферической крови и показателем ЛИИ ($r = 0,46$, $p = 0,0195$), а также обратная сильная корреляционная связь между содержанием сегментоядерных нейтрофилов и содержанием моноцитов в периферической крови ($r = -0,91$, $p = 0,0001$).

В подгруппе В значимых корреляционных связей не выявлено.

В подгруппе С основной группы отмечены обратная средневыраженная корреляционная связь меж-

ду продолжительностью безводного периода и уровнем моноцитов в периферической крови ($r = -0,54$, $p = 0,039$), прямая сильная корреляционная связь между уровнем лейкоцитов в периферической крови и ЛИИ ($r = 0,8$, $p = 0,0003$), а также обратная сильная корреляционная связь между уровнями сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови ($r = -0,904$, $p = 0,00001$).

Учитывая выявление корреляционной связи с участием цитокинов только в одной подгруппе, для более широкого анализа использован метод множественной регрессии. Методом множественной регрессии в контрольной группе выявлена корреляционная связь между уровнем лактоферрина в околоплодных водах и следующими переменными: возрастом пациенток, длительностью безводного периода и лейкоцитозом периферической крови. В подгруппе А основной группы выявлена множественная корреляционная связь между уровнем TNF α в околоплодных водах и следующими переменными: палочкоядерные нейтрофилы, лимфоциты, моноциты. В подгруппе С основной группы выявлена множественная корреляционная связь между уровнем лактоферрина в сыворотке крови и следующими переменными: ЛИИ, TNF α околоплодных вод, TNF α сыворотки крови.

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что в развитии гнойно-воспалительных заболеваний у родильниц групп высокого инфекционного риска большое значение имеют микст-инфекции, при этом ведущая роль в формировании патологии принадлежит бактериальной грамположительной микрофлоре (энтерококку и стафилококку), грибам рода *Candida*, а также вирусу папилломы человека и вирусу Эпштейна-Барр. При безводном периоде свыше 24 часов и наличии инфекционного агента имеет место увеличение показателей лактоферрина в сыворотке крови в 3,8 раза, в околоплодных водах в 2,3 раза, TNF α — в сыворотке крови в 2,2 раза, в околоплодных водах в 9,8 раз. Полученные данные позволяют рассматривать перечисленные факторы как критерии в плане оценки развития системного воспалительного ответа и прогрессирования инфекции. Использование данных критериев при решении вопроса о сроках и методах родоразрешения дает возможность снизить риск развития тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний в группе высокого инфекционного риска и улучшить исходы, как для матери, так и для плода.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ушакова, Г.А. Хориоамнионит: риск, прогноз, профилактика послеродовых осложнений / Г.А. Ушакова // Науч. вестн. Тюмен. мед. акад. — 2001. — № 1 (спец. вып.). — С. 72-75.
2. Краснополский, В.И. Акушерский сепсис как репродуктивная проблема / В.И. Краснополский, С.Н. Буянова, Н.А. Шукина // Акуш. и гинек. — 2007. — № 3. — С. 38-42.
3. Кулаков, В.И. Плацентарная недостаточность и инфекция: рук. для врачей / В.И. Кулаков, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник. — М., 2004. — 494 с.
4. Абрамченко, В.В. Послеоперационная интенсивная терапия в акушерстве / В.В. Абрамченко. — СПб., 2000. — 92 с.
5. Серов, В.Н. Пути снижения акушерской патологии / В.Н. Серов // Акуш. и гинек. — 2007. — № 5. — С. 8-12.
6. Гуртовой, Б.Л. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии / Б.Л. Гуртовой, В.И. Кулаков, С.Д. Воропаева. — М., 2004. — 176 с.

* * *