

На правах рукописи

ТИРСКАЯ  
Юлия Игоревна

НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ НА ФОНЕ  
ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ: ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА,  
ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ

14.00.01 – акушерство и гинекология  
14.00.11 – кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Омск – 2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор Рудакова Елена Борисовна  
доктор медицинских наук, профессор Новиков Александр Иванович

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор Безнощенко Галина Борисовна  
Омская государственная медицинская академия

доктор медицинских наук, профессор Прохоренков Виктор Иванович  
Красноярская государственная медицинская академия

**Ведущая организация:**

ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «5» ноября 2008г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.065.01 при Омской государственной медицинской академии по адресу: 644043 г. Омск, ул. Ленина, 12.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Омской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2008г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

В.К. Федотов

## Общая характеристика работы

**Актуальность исследования.** Актуальность невынашивания беременности (НБ) не вызывает сомнения, так как является наиболее частым ее осложнением. За последние десять лет частота данной патологии остается стабильно высокой (О.Н. Аржанова, 2004; В.Н. Серов, 1997; В.М. Сидельникова 2002; Т.А. Старостина, 2002; А.Л. Тихомиров, 2004) и составляет 20-25% всех диагностированных беременностей, при этом на долю первого триместра приходится до 75-80% (И.И. Гузов, 2002; О.А. Романенко, 2004; О.Ф. Серова, 2001).

Среди различных форм невынашивания особое место занимает несостоявшийся аборт (missed abortion). Частота данной патологии в структуре репродуктивных потерь довольно высока: 10-20% (В.М. Сидельникова, 2002).

Этиология невынашивания чрезвычайно разнообразна. Среди причин преждевременного прерывания беременности одно из лидирующих мест занимают инфекционные заболевания (В.Г. Анастасьева, 1999; Ю.Э. Доброхотова, 2007; В.И. Кулаков, 2007; В.Л. Тютюнник, 2001; R. Wilson, 1997; Z.A. Brown, 1997). Особое внимание уделяется вирусным инфекциям. Среди вирусных инфекций при невынашивании беременности наибольшее значение имеют герпетические инфекции (Н.В. Долгушина, 2004; З.С. Зайдеева, 1999; Е.Ф. Кира, 1999; В.Я. Кицак, 2004; Л.Г. Майсурадзе, 2002; А.Д. Макацария, 2005; U. Desselberger, 1998; К.А. Boggess, 1997; M. Arvaja, 1999). У пациенток с невынашиванием беременности вирус простого герпеса (ВПГ) встречается в 74% случаев (Н.М. Подзолкова, 2003).

В последние годы ученые большое внимание уделяют нарушениям гемодинамики на уровне микроциркуляции, ведущая роль в патогенезе которых принадлежит повреждению сосудистой стенки (А.Д. Макацария, 2005; Ю.Э. Доброхотова, 2004; В. Brenner, 1999). По этой причине в исследованиях последних лет все большее значение отводится эндотелию сосудов, как фактору способному объединить основные механизмы, обеспечивающие гомеостаз на уровне микроциркуляции (В.И. Кулаков, 2003; В.Н. Серов, 1997). Неоспоримо доказана роль герпес-вируса в патогенезе такого заболевания как антифосфолипидный синдром (АФС) (А.Д. Макацария, 2004). Однако остается большая группа женщин, страдающих невынашиванием беременности, имеющих герпесвирусную инфекцию без АФС. Вопросы состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у данных пациенток до конца остаются невыясненными. В то же время роль вирусной инфекции остается недостаточно изученной, о чем свидетельствуют неудачи после проведенного комплексного лечения с включением этиотропной терапии при выявлении инфекционных агентов (Т.А. Старостина, 2004). Не разработан способ прогнозирования исхода беременности у женщин группы риска, что в значительной мере осложняет проведение адекватной прегравидарной подготовки.

В соответствии с вышеизложенным, решение проблемы невынашивания беременности остается актуальным и требует изыскания эффективных методов прогнозирования и профилактики данного осложнения.

**Цель исследования:** усовершенствование диагностики и разработка метода прогнозирования неразвивающейся беременности при герпетической инфекции.

**Задачи исследования:**

1. Установить частоту инфицирования герпесвирусной инфекцией пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе и оценить влияние герпесвируса на сосудистый эндотелий при различных вариантах течения инфекционного процесса.
2. Изучить иммунологические показатели (клеточного и гуморального иммунитета) у пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе при различных вариантах течения генитального герпеса.
3. Оценить диагностические возможности фотоплетизмографии при обследовании женщин с наличием неразвивающейся беременности в анамнезе.
4. Разработать математическую модель прогнозирования неразвивающейся беременности с использованием показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.
5. Разработать алгоритм комплексной прегравидарной подготовки для женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе и оценить его влияние на показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и исход беременности.

**Научная новизна работы.**

Получены сведения о влиянии герпетической инфекции на функциональное состояние эндотелия сосудов, приводящее к формированию эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся наличием хронического тромбофилического состояния в зависимости от варианта течения инфекционного процесса при отсутствии АФС. Доказано, что формирование дисфункции эндотелия происходит задолго до наступления беременности.

Установлена недостаточность традиционной противовирусной терапии для коррекции выявленной эндотелиальной дисфункции и вторичных сосудистых осложнений. Разработана математическая модель прогнозирования вероятности неразвивающейся беременности у пациенток, имевших данное осложнение в анамнезе, при наличии герпетической инфекции в зависимости от функционального состояния эндотелия и степени активации первичного звена гемостаза. Разработана комплексная прегравидарная подготовка и обоснована необходимость динамического контроля маркеров дисфункции эндотелия при беременности у пациенток группы риска.

**Практическая значимость работы.**

Разработан комплекс диагностических мероприятий, включающий определение маркеров эндотелиальной дисфункции, который может быть использован для оценки прогноза исхода беременности с помощью

предложенной математической модели. Это в свою очередь позволит выделить группу беременных высокого риска по возникновению неразвивающейся беременности и своевременно провести профилактическую терапию. Доказана необходимость дополнительной медикаментозной коррекции последствий эндотелиальной дисфункции в виде активации первичного звена гемостаза как на этапе прегравидарной подготовки, так и при наступлении беременности. Разработан алгоритм прегравидарной подготовки.

#### **Внедрение результатов исследования в практику.**

Разработанный алгоритм прегравидарной подготовки пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе на фоне герпетической инфекции используется в работе гинекологического отделения и «Центра планирования семьи и репродукции» ГУЗОО ОКБ. Материалы работы внедрены в педагогический процесс на кафедре акушерства и гинекологии №2 ОГМА для студентов, интернов, врачей – ординаторов.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. У пациенток с наличием в анамнезе неразвивающейся беременности более чем в половине случаев выявляется герпетическая инфекция, сопровождающаяся гемостазиологическими нарушениями в виде хронического тромбофилического состояния, развитие которого связано с формированием эндотелиальной дисфункции на прегравидарном этапе.

2. Этиотропная противовирусная, иммуномодулирующая терапия не обеспечивают полноценного восстановления функций эндотелия.

3. Комплексное обследование женщин перенесших неразвивающуюся беременность на фоне герпетической инфекции с инструментальной оценкой функционального состояния эндотелия и первичного звена гемостаза позволяет прогнозировать развитие неразвивающейся беременности. Проведение предложенной комплексной прегравидарной подготовки способствует улучшению исходов беременности.

#### **Апробация работы и публикации.**

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: областной конференции «Проблемы бесплодного брака и вспомогательные репродуктивные технологии» (г. Омск. 2006); заседании проблемной комиссии №3 «Инфекционные болезни, внутренние болезни, экспериментальная терапия, общая врачебная практика» (г. Омск. 2006); международном форуме «Мать и дитя» (г. Москва 2007); региональной научно-практической конференции «Профилактика перинатальной патологии и здоровье детей» (г. Омск 2008); международной научно-практической конференции «Иммунологические аспекты репродукции человека» (г. Новосибирск 2008); расширенном межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии №1, акушерства и гинекологии №2, акушерства и гинекологии ПДО, дерматовенерологии, патологической анатомии ГОУ ВПО Омской государственной медицинской академии (г. Омск 2008).

По теме диссертации опубликовано 6 работ.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, содержит 66 таблиц и 22 рисунка. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Список литературы включает 249 источников, из них отечественных – 134 и зарубежных – 115.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы исследования.**

Работа проводилась на базе «Государственного Учреждения Здравоохранения Омской области – Областная Клиническая Больница» в отделении гинекологии и на амбулаторном приеме по невынашиванию беременности в «Центре планирования семьи и репродукции». Для решения поставленных задач была набрана группа из 180 пациенток, перенесших неразвивающуюся беременность в анамнезе. Из них 105 вне беременности. Пациенткам проведено клинико-лабораторное обследование для уточнения генеза невынашивания, верификации генитальной инфекции. Женщины с наличием герпесвирусной инфекции были включены в основную группу с целью проведения дальнейшего обследования для решения поставленных задач (n = 69). Для выполнения первых трех задач выделенные 69 пациенток были разделены на 2 группы: I группа (n = 37) с рецидивирующим течением герпетической инфекции (РГГ). II группа (n = 32) с атипичным течением герпетической инфекции (АГГ). Диагноз генитального герпеса устанавливался в соответствии с рекомендациями Минздравсоцразвития РФ от 2006 года на основании анамнестических данных, клинических проявлений, с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР), реакции иммунофлюоресценции (РИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве группы контроля было обследовано 25 практически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту с основной группой, с благоприятным исходом первых родов и без самопроизвольных репродуктивных потерь в анамнезе.

Критерии включения в исследование:

- 1) Наличие неразвивающейся беременности в анамнезе до 12 недель.
- 2) Наличие клинико-лабораторных признаков генитального герпеса (рецидивирующего или атипичного).
- 3) Возраст от 18 до 35 лет.
- 4) Добровольное информированное согласие пациентки на исследование.

В критерии исключения были включены другие факторы, приводящие к потерям беременности: пороки развития половых органов, выраженные эндокринные нарушения, носительство хромосомных перестроек, врожденные формы тромбофилий, в том числе мутация V фактора (лейденовская мутация), гипегомоцистеинемия и АФС, наличие других видов ИППП (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз). Кроме того, известно множество различных факторов, оказывающих влияние на функциональное состояние эндотелия с развитием его дисфункции. Указанные обстоятельства

значительно осложняют формирование групп пациенток с исключением всех этих факторов. В связи с этим в критерии отбора включались наиболее важные и часто встречаемые причины эндотелиальной дисфункции:

- 1) Обострение хронических, а так же появление острых воспалительных заболеваний за 2 недели до начала или на момент проведения исследования.
- 2) Сопутствующая соматическая патология: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, почечная недостаточность, псориаз, избыточная масса тела.
- 3) Необходимость использования медикаментозной терапии по поводу сопутствующих заболеваний или оральных контрацептивов.
- 4) Отягощенная наследственность: появление клинических признаков ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда у ближайших родственников в возрасте до 50 лет.
- 5) Курение.

Полное общеклиническое обследование проводилось при первичном обращении пациентки. Контроль показателей коагулограммы, фотоплетизмографии проводился после проведения этиотропной притивовирусной, иммуномодулирующей терапии и при наступлении беременности в I триместре. Все женщины получали однотипное лечение в соответствии с рекомендациями Минздравсоцразвития РФ от 2006 года.

Для построения модели прогнозирования неразвивающейся беременности была собрана база данных, включающая результаты обследования 75 женщин, перенесших неразвивающуюся беременность в анамнезе. Анализ историй болезни проводился ретроспективно. Все пациентки находились на стационарном лечении в гинекологическом отделении ГУЗОО ОКБ в сроке беременности до 12 недель с целью проведения дообследования и профилактической сохраняющей терапии в критические сроки предыдущих репродуктивных потерь. Предварительного обследования по поводу НБ женщины до наступления настоящей беременности не проходили. При поступлении в отделение пациенткам, в связи с изначально неясным генезом невынашивания беременности, назначалась комплексная сохраняющая терапия (в соответствии с рекомендациями Минздравсоцразвития РФ от 2006 года). До начала лечения проводилось фотоплетизмографическое исследование, забор крови для контроля состояния системы гемостаза, на АФС, обследование на инфекции и другие причины НБ. Несмотря на проводимое лечение, у 14 женщин произошло прерывание беременности по типу неразвивающейся. У всех женщин с прервавшейся беременностью при дообследовании была выявлена герпетическая инфекция.

**Методы иммунологического обследования:** 1) определение субпопуляции лимфоцитов в реакции иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител; 2) определение уровня циркулирующих иммунных комплексов; 3) определение уровня иммуноглобулинов. Использовались: спектрометр «Multiscan-EX» (Finland), люминесцентный микроскоп, тест – системы «Сорбент Ltd» (г. Москва).

### **Методы оценки сосудисто-тромбоцитарного гемостаза:**

1) определение спонтанной (САТ) и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (ИАТ) при помощи ФПС-метода; 2) определение уровня фактора Виллебранда (ФВ) в плазме крови при помощи функционального ристомицинового метода. Использовался лазерный агрегометр BIOILA Ltd 230LA и реактивы фирмы ООО «Технология – стандарт», г. Барнаул.

**Методы инструментального исследования:** исследование активности эндотелия осуществлялось с помощью определения индекса жесткости (SI) и индекса отражения (RI) на фотоплетизмографе «Puls-Trace PCA» производства фирмы Micro Medical (England).

**Статистический анализ:** При анализе полученных данных использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для независимых выборок. Однако предварительно для каждого исследуемого показателя проверялись условия применимости обычного дисперсионного анализа – равенство дисперсий в сравниваемых группах (тестом Левене) и нормальность распределения показателя, как в каждой группе, так и для всех групп в целом (тестом Шапиро-Уилка). Определялись: 1) статистическая сила связи между значением показателя и принадлежностью к той или иной из трех сравниваемых групп, или, что тоже самое, насколько сильно различались средние значения показателя в указанных группах (показателем силы связи был криволинейное корреляционное отношение Пирсона ( $\eta$ ) и 2) статистическая значимость ( $p$ ) на основании F-статистики Фишера. Средние значения выражались в виде  $M \pm 95\text{ДИ}$ , где  $M$  – среднее арифметическое, а  $95\% \text{ДИ}$  – 95-ти процентный доверительный интервал. Если же условия применимости ANOVA не выполнялись, использовался его непараметрический аналог – анализ Краскела-Уоллиса. Сила статистической связи в этом случае определялась по коэффициенту « $h$ » (аналога криволинейного корреляционного отношения Пирсона), ее значимость – на основе  $\chi^2$ -статистики. Для построения математической модели прогнозирования неразвивающейся беременности и оценки диагностических возможностей фотоплетизмографии был использован линейный дискриминантный анализ с построением линейных классификационных функций. В ходе анализа определялись две линейные классификационные функции (ЛКФ) вида:  $y = a + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n$ , (где –  $y$  – значение функции,  $a$  – независимый член,  $b_i$  – коэффициент при соответствующем независимом признаке,  $x_i$  – значение независимого признака). На основании этих данных производилось определение чувствительности, специфичности, прогностичности положительного и отрицательного результатов по формулам:

Чувствительность =  $d / (c + d)$ ; Специфичность =  $a / (a + b)$ ;

Прогностичность положительного результата =  $d / (b + d)$ ;

Прогностичность отрицательного результата =  $a / (a + c)$ .

Сила статистической связи оценивалась как очень слабая, если значения показателя силы связи было меньше 0,1; как слабая – в интервале 0,1-0,3; как средней силы – в интервале 0,3-0,7; как сильная – в интервале 0,7-0,9 и как



очень сильная, если была больше 0,9. Критическим значением статистической значимости «р», ниже которого статистическая связь или различие средних считалось значимым, было принято 0,05.

Для обработки и статистической оценки данных использовался пакет статистических программ Statistica-6.0 и стандартные математические таблицы Microsoft Excel.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.**

**Оценка частоты инфицирования ВПГ у пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе.** При обследовании 105 пациенток, имеющих в анамнезе неразвивающуюся беременность, в 67,6% случаев выявлялась герпетическая инфекция. При этом в 52,1% наблюдался рецидивирующий вариант течения инфекционного процесса, 45,1% женщин имели атипичное течение ГГ.

**Оценка состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе при различных вариантах течения генитального герпеса.** Оценка функционального состояния эндотелия проводилась по двум параметрам: оценивался сосудисто-тромбоцитарный гемостаз как показатель функциональной активности инициального звена гемостаза (САТ, ИАТ, ФВ) и проводилась инструментальная оценка эндотелиальной функции сосудов с помощью фотоплетизмографии. Результаты исследования приведены в таблице 1.

Анализируя полученные результаты, в целом обращает на себя внимание тенденция к повышению показателей в основной группе пациенток, страдающих генитальным герпесом (ГГ), достоверно отличающихся от группы контроля. При этом четко прослеживается выраженность эндотелиальной дисфункции в зависимости от варианта течения инфекционного процесса. Выявлены достоверно большие значения всех исследованных показателей у пациенток I группы с рецидивирующей герпетической инфекцией по сравнению с данными при атипичном течении. Более высокие исходные данные в этой группе можно объяснить тем, что при рецидивах инфекции эндотелий оказывается более уязвимым, так как ВПГ, попадая в системный кровоток при гематогенном пути распространения, инфицирует эндотелиальные клетки, приводит к их более выраженному повреждению. При атипичном течении герпетической инфекции наблюдается менее выраженная эндотелиальная дисфункция, о чем можно судить по более низким исходным показателям активности эндотелия, чем в группе I. Исключение составил индекс отражения RI, показатели которого в группах I и II статистических различий не имели, но достоверно превышали аналогичные показатели в группе контроля. Увеличение RI, вероятно, связано с увеличением тонуса мелких артерий, где формируется большинство отраженных волн давления. Высокие цифры RI после пробы с

сальбутамолом свидетельствуют о нарушении эндотелиальной вазомоторной функции у пациенток обеих групп.

Таблица №1

Показатели фотоплетизмографии и коагулограмм у обследованных пациенток

		РГГ	АГГ	контроль		
САТ	Me	1,84	1,45	1,11	h	0,93
					H	81,205
	P <sub>16-84</sub>	1,71÷2,07	1,33÷1,52	096÷1,24	p	0,000
ИАТ	Me	48	38	28	h	0,88
					H	71,815
	P <sub>16-84</sub>	40÷56	35÷42	23÷33	p	0,000
ФВ	Me	149	135	95	h	0,93
					H	80,376
	P <sub>16-84</sub>	145÷155	130÷138	75÷117	p	0,000
SI базальный	Me	7,803	6,790	6,060	h	0,87
					H	69,92727
	P <sub>16-84</sub>	7,27÷8,64	6,49÷7,26	5,61÷6,42	p	0,000
SI на сальбутамол	Me	7,385	6,417	5,498	h	0,87
					H	70,246
	P <sub>16-84</sub>	6,81÷8,19	6,26÷6,81	5,30÷5,76	p	0,000
RI базальный	M±95%ДИ	71,6±3,67	71,5±3,97	60,5±5,81	h	0,39
					F	7,988
					p	0,001
RI на сальбутамол	Me	69,00	64,25	60,50	h	0,44
					H	18,036
	P <sub>16-84</sub>	56,75÷80,30	56,75÷73,78	49,00÷64,16	p	0,000

**Характеристика иммунологических показателей.** Учитывая тот факт, что состояние иммунитета человека в значительной степени определяет характер течения герпетической инфекции, частоту и интенсивность рецидивов, проведен анализ отдельных показателей иммунитета в исследуемых группах пациенток, инфицированных ВПГ и потерями беременности в анамнезе. Результаты исследования приведены в таблице №2.

Анализируя результаты проведенного исследования иммунологического статуса пациенток, перенесших неразвивающуюся беременность на фоне герпетической инфекции, можно сделать следующие выводы: 1. У пациенток с РГГ отмечается снижение показателя IgG по сравнению с группой контроля, что связано с большим супрессивным влиянием вируса при частых рецидивах инфекции, снижением функциональной активности и специфической реактивности В-лимфоцитов. В то же время у пациенток с АГГ, наоборот, отмечается некоторое увеличение показателя IgG, что свидетельствует о постоянной антигенной стимуляции организма женщины. 2. Выявлено повышение титров IgM в группе пациенток с герпетической инфекцией по сравнению с контрольной. При этом при РГГ титры выше, чем при АГГ, что свидетельствует о запуске антителозависимой клеточной

цитотоксичности, возникшей в результате длительного пребывания вируса в активном состоянии. Соответственно, основными мишенями иммуотропного воздействия при этом будет служить Т-клеточное звено иммунитета. 3. При анализе показателей IgA разница в значениях титра данного вида антител между группами статистически не значима ( $p = 0,118$ ). 4. Отмечен клеточный иммунодефицит (снижение числа и доли в большей степени CD3, а также CD4-лимфоцитов) у пациенток с герпетической инфекцией в обеих клинических группах, цифры достоверно ниже по сравнению с группой контроля  $p < 0,01$  (при этом значимых различий между подгруппами с РГГ и АГГ нет). Это согласуется с данными литературы о том, что при ГГ развивается иммунодефицитное состояние, сопровождающееся снижением числа и активности Т-лимфоцитов. 5. Показатели CD8 во всех группах различались очень слабо ( $\eta = 0,05$ ), различия не были статистически значимы ( $p = 0,899$ ). 6. Выявлен дисбаланс иммунокомпетентных клеток при накоплении высокого уровня патогенных ЦИК у пациенток с герпетической инфекцией по сравнению с группой контроля, однако выраженных различий между группами с РГГ и АГГ не выявлено.

Таблица №2

Показатели иммунного статуса обследованных женщин.

		РГГ	АГГ	контроль		
IgG	Me	12,50	14,96	13,84	h	0,51
					H	20,355
	P <sub>16-84</sub>	10,88÷14,78	13,29÷16,01	12,79÷14,47	p	0,000
IgM	Me	1,86	1,64	1,32	h	0,48
					H	17,827
	P <sub>16-84</sub>	1,69÷2,92	1,34÷1,82	1,02÷2,77	p	0,000
IgA	Me	2,32	2,57	3,10	h	0,23
					H	4,227
	P <sub>16-84</sub>	1,40÷3,90	1,85÷4,02	2,64÷4,63	p	0,118
CD3	Me	1,15	1,07	1,41	h	0,39
					H	11,574
	P <sub>16-84</sub>	0,92÷1,50	0,89÷1,21	1,16÷1,63	p	0,003
CD4	Me	0,59	0,60	0,82	h	0,42
					H	13,679
	P <sub>16-84</sub>	0,45÷0,69	0,47÷0,71	0,65÷1,00	p	0,001
CD8	M±95%ДИ	0,61±0,05	0,60±0,04	0,61±0,07	h	0,05
					F	0,107
					p	0,899
ИРИ CD4/CD8	Me	0,91	1,00	1,32	h	0,51
					H	20,593
	P <sub>16-84</sub>	0,78÷1,18	0,88÷1,12	1,19÷1,42	p	0,000
ЦИК	Me	90	90	43	h	0,58
					H	25,921
	P <sub>16-84</sub>	84÷99	83÷100	35÷58	p	0,000

При РГГ имеет место комбинированный иммунодефицит с преимущественным нарушением Т- и В- звеньев иммунитета. Основные дефекты связаны с дефицитом противогерпетических IgG, снижением числа и степени CD3 и CD4, дисбалансом иммунокомпетентных клеток, накоплением высокого уровня ЦИК. Показатели иммунного статуса у пациенток с АГГ также изменены за счет накопления высокого уровня патогенных ЦИК и дисбаланса иммунокомпетентных клеток за счет снижения содержания Т-хелперов. Указанные данные свидетельствуют о нарушении противовирусной защиты организма, при этом вирус находится в активном состоянии, но сохранение, по-видимому, некоторых других механизмов противовирусной защиты препятствует развитию клинически развернутых рецидивов инфекции. Кроме того, это может быть следствием как биологических особенностей самого вируса (мутантные штаммы), так и иммуногенетических особенностей организма хозяина. При этом основные мишени для иммунотропного воздействия те же, как при рецидивирующей ГИ, что обосновывает применение иммуномодуляторов в комплексной терапии.

**Оценка диагностических возможностей фотоплетизмографии.** В настоящее время доказано повреждающее воздействие вируса простого герпеса на сосудистый эндотелий с формированием гиперкоагуляционного состояния (А.Д. Макацария, 2004). При этом активация первичного звена гемостаза имеет корреляционную связь со степенью эндотелиальной дисфункции. В связи с этим, третья задача нашего исследования состояла в оценке диагностических возможностей использования фотоплетизмографии при обследовании женщин с наличием неразвивающейся беременности в анамнезе. С этой целью было проведено изучение показателей фотоплетизмографии (SI, RI) у пациенток инфицированных ВПГ и группы контроля. Для выполнения данной задачи был применен пошаговый дискриминантный анализ. Полученные в результате анализа линейные дискриминантные функции для прогноза наличия урогенитального герпеса по показателям фотоплетизмографии приведены в таблицах 3, 4.

Если после подставления значений в полученные формулы значение функции наличия ГГ больше, чем для его отсутствия, то прогнозируется вероятность наличия герпетической инфекции, в противном случае прогнозируется отсутствие ГГ.

Таблица 3

Линейные дискриминантные функции (вида  $y = a + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n$ )

Прогноз отсутствия герпеса	$y = - 55,756 + 17,869 * SI$ базальный
Прогноз наличия герпеса	$y = - 78,631 + 21,423 * SI$ базальный

Проверка на «обучающей» выборке:

Чувствительность ( $d / (c + d)$ ) = 0,93; Специфичность ( $a / (a + b)$ ) = 0,82

Прогностичность положительного результата ( $d / (b + d)$ ) = 0,93

Прогностичность отрицательного результата ( $a / (a + c)$ ) = 0,83

Проверка на «контрольной» выборке:

Чувствительность ( $d / (c + d) = 1,00$ ); Специфичность ( $a / (a + b) = 0,88$ )  
 Прогностичность положительного результата ( $d / (b + d) = 0,96$ )  
 Прогностичность отрицательного результата ( $a / (a + c) = 1,00$ )

Таблица 4

Линейные дискриминантные функции (вида  $y = a + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n$ )

Прогноз отсутствия герпеса	$y = -40,839 + 14,170 * SI \text{ на сальбутамол}$
Прогноз наличия герпеса	$y = -61,382 + 17,603 * SI \text{ на сальбутамол}$

Проверка на «обучающей» выборке:

Чувствительность ( $d / (c + d) = 0,98$ ); Специфичность ( $a / (a + b) = 0,94$ )

Прогностичность положительного результата ( $d / (b + d) = 0,98$ )

Прогностичность отрицательного результата ( $a / (a + c) = 0,94$ )

Проверка на «контрольной» выборке:

Чувствительность ( $d / (c + d) = 1,00$ ); Специфичность ( $a / (a + b) = 1,00$ )

Прогностичность положительного результата ( $d / (b + d) = 1,00$ )

Прогностичность отрицательного результата ( $a / (a + c) = 1,00$ )

Проверка полученных моделей показала хорошую прогностическую способность. Связь между предсказанным и действительным наличием и отсутствием генитального герпеса была очень сильной и в высшей степени статистически значимой по точному методу Фишера ( $p = 0,000$ ). Таким образом, показатели фотоплетизмографии могут быть использованы для прогнозирования наличия у пациентки герпетической инфекции.

### **Построение математической модели для прогнозирования неразвивающейся беременности на фоне герпетической инфекции.**

Для выполнения поставленной задачи был использован пошаговый дискриминантный анализ. С этой целью была собрана база данных, включающая результаты обследования 75 женщин, перенесших неразвивающуюся беременность в анамнезе. Анализ историй болезни проводился ретроспективно. Все пациентки находились на стационарном лечении в гинекологическом отделении ГУЗОО ОКБ в сроке беременности до 12 недель с целью проведения дообследования и профилактической сохраняющей терапии в критические сроки предыдущих репродуктивных потерь. Предварительного обследования по поводу НБ женщины до наступления настоящей беременности не проходили. При поступлении в отделение пациенткам, в связи с изначально неясным генезом невынашивания беременности, назначалась комплексная сохраняющая терапия (в соответствии с рекомендациями Минздравсоцразвития РФ от 2006 года): постельный режим, седативные средства – Tabuletis Extractum Valerianae obductae; в качестве спазмолитика использовался Solutio Drotaverini 2%; Tabuletis Acidi Folici; Solutio Tocopheroli acetis oleosa per os. До начала лечения проводилось фотоплетизмографическое исследование, забор крови для контроля состояния системы гемостаза, на АФС, гормональный статус, обследование на инфекции и другие причины НБ.

Несмотря на проводимое лечение, у 14 женщин произошло прерывание беременности по типу неразвивающейся. У всех женщин с прервавшейся беременностью при дообследовании была выявлена герпетическая инфекция. Для построения математической модели прогнозирования вероятности прерывания беременности использовались несколько независимых признаков числовой природы: САТ, ИАТ, ФВ, индекс жесткости SI, индекс отражения RI.

Первая модель: методом пошагового дискриминантного анализа в модель были включены (в порядке убывания информативности, определяемой величиной статистической значимости F-критерия) – САТ, SI базальный, ИАТ и ФВ. Исключен из модели был лишь RI базальный. Полученные в результате анализа линейные дискриминантные (классифицирующие) функции (ЛКФ) вида  $y = a + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n$  приведены в таблице 5. Проверка полученной модели на самой обучающей выборке показала, что модель позволяет со 100%-ой точностью предсказывать как наступление, так и не наступление неразвивающейся беременности. Проверка на контрольной выборке дала аналогичный результат. Чувствительность, специфичность, прогностичность положительного и отрицательного результата полученной модели как диагностического метода были равны 1,00. Связь между предсказанными и фактическими случаями как наличия, так и отсутствия неразвивающейся беременности, в обоих случаях была в высшей степени статистически значима –  $p = 0,000$  по точному методу Фишера (ТМФ).

Во вторую модель по результатам пошагового дискриминантного анализа были включены (в порядке убывания информативности) САТ, SI на сальбутамол, ИАТ и, наконец, RI базальный, а исключен ФВ. ЛКФ, полученные для второй модели приведены в таблице 6. Диагностическая ценность второй модели применительно как к обучающей, так и к контрольной выборке, ничем не отличалась от первой модели.

В третью модель было включено всего три показателя – САТ, SI на сальбутамол и ИАТ. RI на сальбутамол и ФВ были исключены из модели как неинформативные ( $p = 0,664$  и  $0,530$  соответственно). ЛКФ для третьей модели приведены в таблице 7. Чувствительность, специфичность, прогностичность положительного и отрицательного результата третьей модели были аналогичны для первой и второй моделей.

Если после подставления значений в полученные формулы значение функции для прогноза неразвивающейся беременности оказывалось больше, чем для ее отсутствия, то прогнозируется вероятность неблагоприятного исхода беременности, в противном случае прогноз благоприятный.

Таблица №5

## Первая модель

Прогноз отсутствия неразвивающейся беременности	$y = -213,581 + 21,75 * \text{САТ} + 55,723 * \text{SI базальный} + 1,629 * \text{ИАТ} + 0,023 * \text{ФВ}$
Прогноз неразвивающейся беременности	$y = -314,274 + 32,634 * \text{САТ} + 64,054 * \text{SI базальный} + 2,195 * \text{ИАТ} + 0,062 * \text{ФВ}$

Чувствительность  $(d / (c + d)) = 1,00$ ; Специфичность  $(a / (a + b)) = 1,00$

Прогностичность положительного результата  $(d / (b + d)) = 1,00$

Прогностичность отрицательного результата  $(a / (a + c)) = 1,0$

Таблица №6

## Вторая модель

Прогноз отсутствия неразвивающейся беременности	$y = -183,061 + 18,48 * \text{САТ} + 41,285 * \text{SI на сальбутамол} + 1,971 * \text{ИАТ} + 0,661 * \text{RI базальный}$
Прогноз неразвивающейся беременности	$y = -282,441 + 29,206 * \text{САТ} + 49,014 * \text{SI на сальбутамол} + 2,63 * \text{ИАТ} + 0,767 * \text{RI базальный}$

Чувствительность  $(d / (c + d)) = 1,00$ ; Специфичность  $(a / (a + b)) = 1,00$

Прогностичность положительного результата  $(d / (b + d)) = 1,00$

Прогностичность отрицательного результата  $(a / (a + c)) = 1,00$

Таблица №7

## Третья модель

Прогноз отсутствия неразвивающейся беременности	$y = -156,338 + 21,559 * \text{САТ} + 41,132 * \text{SI на сальбутамол} + 1,415 * \text{ИАТ}$
Прогноз неразвивающейся беременности	$y = -246,522 + 32,776 * \text{САТ} + 48,835 * \text{SI на сальбутамол} + 1,986 * \text{ИАТ}$

Чувствительность  $(d / (c + d)) = 1,00$ ; Специфичность  $(a / (a + b)) = 1,00$

Прогностичность положительного результата  $(d / (b + d)) = 1,00$

Прогностичность отрицательного результата  $(a / (a + c)) = 1,00$

Женщины, перенесшие неразвивающуюся беременность в анамнезе и имеющие герпетическую инфекцию, составляют «группу риска» по повторению данного осложнения в будущем. Отсутствие возможности прогнозирования неразвивающейся беременности у этой группы пациенток, осложняет проведение адекватной прегравидарной подготовки. По результатам проведенных нами исследований построена математическая модель для прогнозирования вероятности преждевременного прерывания беременности у пациенток, имеющих репродуктивные потери в анамнезе. Проверка полученной модели на обучающей и контрольной выборках показала, что модель с высокой достоверностью предсказывает как наличие, так и отсутствие вероятности развития неразвивающейся беременности у женщин, перенесших данное осложнение в анамнезе и имеющих герпетическую инфекцию. При своевременном расчете прогноза и проведении комплексной прегравидарной подготовки увеличиваются шансы сохранения беременности и рождения желанного ребенка.

**Оценка влияния противогерпетической терапии на состояние сосудистого эндотелия.** Все пациентки в основных группах (I и II) получали однотипное лечение в соответствии с рекомендациями Минздравсоцразвития РФ от 2006 года: проводилась супрессивная противовирусная терапия в течение 4 месяцев Tabuletis Valacicloviri. Стимуляция неспецифической резистентности организма проводилась препаратом «Cycloferon» (меглумина акридоноцетат). Критериями эффективности проведенного лечения служили – отсутствие ДНК возбудителя в отделяемом цервикального канала, эндометрии, снижение титра специфических антител в сыворотке крови, отсутствие рецидивов инфекции в I группе. Контроль показателей проводился после окончания лечения (через 4 месяца от первоначального обследования) и при наступлении беременности в I триместре (через 6-10 месяцев после завершения терапии). Перед наступлением беременности пациенткам проводилась дополнительная прегравидарная подготовка в репродуктивном цикле: Tabuletis Curantili (дипиридамол); назначалась иммуномодулирующая терапия «Human normal immunoglobulini» для внутривенного введения. Наблюдение пациенток проводилось до 20 недель беременности. Был использован ANOVA для связанных выборок. Сила, статистическая значимость и представление средних по группам определялись аналогично тому, как это делалось в первой задаче. В случае отклонения распределения от нормального вместо обычного дисперсионного анализа также использовался его непараметрический аналог – анализ Фридмана. Сила связи в этом случае выражалась через  $\tau$  Кендалла, значимость – при помощи  $\chi^2$ -статистики. Результаты исследования приведены в таблицах 8, 9.

Анализируя проведенные выше исследования можно сделать следующие выводы: 1) После проведенной этиотропной противогерпетической терапии по показателям коагулограммы (САТ, ИАТ, ФВ) отмечается положительная динамика, но проведенное лечение не привело к нормализации исследуемых данных. 2) По показателям фотоплетизмографии также имеется значимое снижение показателя SI (индекса ригидности) после проведенного лечения, но его уровень тем не менее остается выше аналогичного в группе контроля. 3) Незначительная положительная динамика после терапии отмечена со стороны и RI (индекса отражения), однако эти изменения были очень слабыми и статистически не значимыми. В случае с RI базальный в группе I после проведенного лечения зафиксировано некоторое повышение показателя, впрочем сила этих изменений была также очень мала, и они не были статистически значимыми. Уровень RI в обеих группах так же оставался выше контрольного. 4) Учитывая то, что изначально показатели дисфункции эндотелия были более выражены в группе I с рецидивирующим течением ГГ в связи с его большим повреждением при данном варианте течения инфекционного процесса, при длительном отсутствии обострений после проведенного лечения, положительная динамика у данных пациенток была более выраженной, хотя показатели остаются достоверно выше, чем в группе контроля. 5) При атипичном течении ГГ исходно исследуемые



показатели были изначально ниже, чем в группе I, но и их уровень в меньшей степени корректируется проводимой терапией. Возможно, данная ситуация связана с системным иммунодефицитным состоянием у данных пациенток или неполноценным специфическим иммунитетом. 6) При сравнении показателей функционального состояния эндотелия в начале и в конце лечения оказалось, что полностью не удалось нормализовать выявленные нарушения и восстановить функциональное состояние эндотелия ни в одной из групп, хотя положительная динамика отмечается. Данное обстоятельство диктует необходимость проведения дополнительной прегравидарной подготовки, включающей коррекцию системы гемостаза, иммуномодулирующую терапию и назначение препаратов ангиопротекторного действия. 7) Контроль показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в I триместре беременности после проведенной комплексной прегравидарной подготовки свидетельствует о стабильном сохранении достигнутых результатов.

Таблица №8

Показатели фотоплетизмографии и коагулограмм у пациенток с РГГ

		До лечения	После лечения	I триместр беременности		
САТ	Me	1,84	1,62	1,62	$\tau$	0,56
					$\chi^2$	41,72973
	P <sub>16-84</sub>	1,69÷2,10	1,53÷1,75	1,54÷1,74	p	0,000
ИАТ	Me	48	41	38	$\tau$	0,54
					$\chi^2$	39,77931
	P <sub>16-84</sub>	39÷58	34÷46	35÷46	p	0,000
ФВ	M±95%ДИ	149±1,7	140±2,0	141±2,3	$\eta$	0,72
					F	36,57083
					p	0,000
SI базальный	Me	7,803	7,066	6,933	$\tau$	0,87
					$\chi^2$	69,92727
	P <sub>16-84</sub>	7,266÷8,746	6,650÷7,566	6,673÷7,337	p	0,000
SI на сальбутамол	Me	7,385	6,408	6,558	$\tau$	0,87
					$\chi^2$	70,246
	P <sub>16-84</sub>	6,708÷8,208	6,120÷6,890	6,285÷7,093	p	0,000
RI базальный	Me	68,333	73,000	72,000	$\tau$	0,02
					$\chi^2$	1,135135
	P <sub>16-84</sub>	62,333÷79,667	61,667÷80,333	61,667÷80,000	p	0,567
RI на сальбутамол	Me	69,00	63,75	66,00	$\tau$	0,03
					$\chi^2$	2,324324
	P <sub>16-84</sub>	56,75÷81,25	51,00÷72,25	49,25÷72,75	p	0,313

## Показатели фотоплетизмографии и коагулограмм у пациенток с АГГ

		До лечения	После лечения	I триместр беременности		
САТ	Me	1,45	1,39	1,37	$\tau$	0,71
					$\chi^2$	45,46457
	P <sub>16-84</sub>	1,33÷1,52	1,31÷1,47	1,30÷1,46	p	0,000
ИАТ	Me	38	35	35	$\tau$	0,56
					$\chi^2$	35,62602
	P <sub>16-84</sub>	35÷42	31÷38	32÷38	p	0,000
ФВ	M±95%ДИ	134±1,8	131±1,9	130±1,9	$\eta$	0,71
					F	32,13194
					p	0,000
SI базальный	Me	6,790	6,613	6,628	$\tau$	0,43
					$\chi^2$	27,22835
	P <sub>16-84</sub>	6,497÷7,257	6,356÷6,907	6,370÷6,813	p	0,000
SI на сальбутамол	Me	6,417	6,286	6,342	$\tau$	0,32
					$\chi^2$	20,6875
	P <sub>16-84</sub>	6,260÷6,800	6,135÷6,650	6,020÷6,550	p	0,000
RI базальный	Me	73,000	70,333	69,667	$\tau$	0,02
					$\chi^2$	1,3125
	P <sub>16-84</sub>	59,000÷83,000	62,333÷79,667	49,000÷77,667	p	0,519
RI на сальбутамол	Me	64,25	62,38	60,25	$\tau$	0,08
					$\chi^2$	5,253968
	P <sub>16-84</sub>	56,75÷73,75	56,75÷70,25	44,25÷72,75	p	0,072

**Алгоритм комплексной прегравидарной подготовки.** При сравнении показателей функционального состояния эндотелия в начале и в конце лечения оказалось, что не удалось нормализовать выявленные нарушения и восстановить функциональное состояние эндотелия ни в одной из групп, хотя отмечается положительная динамика. Данное обстоятельство диктует необходимость проведения дополнительной прегравидарной подготовки включающей коррекцию оставшихся изменений системы гемостаза и иммуномодулирующую терапию. Разработанный алгоритм комплексной прегравидарной подготовки пациенток перенесших неразвивающуюся беременность на фоне герпетической инфекции включает следующие этапы:

1) С целью скрининговой оценки эндотелиальной дисфункции у пациенток, имеющих неразвивающуюся беременность в анамнезе целесообразно проводить контроль функционального состояния эндотелия высокочувствительным неинвазивным фотоплетизмографическим методом.

2) При выявлении нарушений функции эндотелия, следует проводить углубленное дообследование на наличие герпесвирусной инфекции, а также исследование параметров спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, плазменного уровня фактора Виллебранда для своевременного выявления на прегравидарном этапе хронического тромбофилического состояния, как последствия вирусного воздействия.

3) При выявлении герпетической инфекции и признаков дисфункции эндотелия в результате вирусного воздействия необходимо проведение комплексной этиотропной противовирусной терапии в супрессивном режиме (аномальные нуклеозиды), стимуляцию неспецифической резистентности индукторами интерферогенеза. Планирование беременности возможно после достижения ремиссии герпесвирусной инфекции (более 6 месяцев).

4) В репродуктивном цикле необходимо проведение дополнительной прегравидарной подготовки с использованием антиагрегантов, иммуномодуляторов: Tabuletis Curantili (дипиридамол) по 0,025г per os 3 раза в сутки в течение 3 недель; «Human normal immunoglobulini» для внутривенного введения №3. При наступлении беременности необходим мониторинг уровня маркеров эндотелиальной дисфункции для своевременного проведения медикаментозной коррекции выявленных изменений.

Для оценки эффективности проводимой комплексной прегравидарной подготовки проводилась оценка результата беременности у пациенток перенесших неразвивающуюся беременность в анамнезе на фоне герпетической инфекции (I и II группы; n=69) прошедших курс комплексной прегравидарной подготовки. Наблюдение за беременностью проводилось до 20 недель. Несмотря на полноценное обследование и проведенное лечение у 4 пациенток произошло обострение герпесвирусной инфекции в I триместре наступившей беременности и остановка развития беременности, что составило 5,8%. Остальные пациентки миновали критический срок предыдущих репродуктивных потерь (n=65). Положительный результат составил 94,2%.

## **ВЫВОДЫ**

1. У пациенток, имеющих неразвивающуюся беременность в анамнезе на фоне генитальной инфекции, в 67,6% случаев выявляется герпетическая инфекция, при этом в 100% выявляется наличие нарушений функции сосудистого эндотелия и активация системы гемостаза, максимально выраженные у женщин с рецидивирующим течением ГГ.

2. Герпетическая инфекция у женщин с неразвивающейся беременностью сопровождается T-клеточным иммунодефицитом и активацией гуморального звена иммунитета, что обосновывает применение иммуномодуляторов в комплексной терапии. Статистически значимых различий в изменениях клеточного звена иммунитета при различных вариантах течения герпетической инфекции не выявлено.

3. Фотоплетизмографическое исследование у пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе может служить скрининговым тестом для дальнейшего углубленного обследования на наличие герпетической инфекции и нарушений в системе гемостаза, требующих комплексной коррекции на прегравидарном этапе.

4. Разработанная математическая модель обладает высокой чувствительностью и специфичностью для прогнозирования неразвивающейся беременности при последующих беременностях.

5. Проводимая на прегравидарном этапе специфическая противовирусная, иммуномодулирующая терапия не позволяет полностью нормализовать показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, что требует проведения дополнительной коррекции гемостазиологических нарушений. Разработанная комплексная система прегравидарной подготовки дает возможность сохранить беременность в 94,2% случаев.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью скрининговой оценки эндотелиальной дисфункции у пациенток, имеющих неразвивающуюся беременность в анамнезе, целесообразно проводить контроль функционального состояния эндотелия высокочувствительным неинвазивным фотоплетизмографическим методом. При выявлении нарушений функции эндотелия, следует проводить обследование на герпесвирусную инфекцию, а также изучение параметров спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, плазменного уровня фактора Виллебранда для своевременного выявления на прегравидарном этапе хронического тромбофилического состояния как последствия вирусного воздействия.

2. При выявлении герпетической инфекции и признаков дисфункции эндотелия в результате вирусного воздействия необходимо проведение комплексной противовирусной, иммуномодулирующей терапии в супрессивном режиме. Планирование беременности возможно после достижения ремиссии герпесвирусной инфекции. В репродуктивном цикле необходимо проведение комплексной прегравидарной подготовки с использованием антиагрегантов и иммуномодуляторов.

3. При наступлении беременности необходим мониторинг уровня маркеров эндотелиальной дисфункции для своевременного проведения медикаментозной коррекции выявленных изменений.

4. На основании результатов исследования функции сосудистого эндотелия и активности первичного звена гемостаза в первом триместре возможно прогнозирование неблагоприятного исхода беременности по разработанной математической модели, что дает возможность выделить «группу риска» и своевременно провести медикаментозную терапию.

### **СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Рудакова Е.Б. Инфекционный фактор как причина невынашивания беременности на территории г. Омска и Омской области / Е.Б. Рудакова, Ю.И. Тирская // Материалы научно-практической конференции посвященной 85-летию Омской Областной Клинической Больницы. – Омск, 2005. – С. 573-576.
2. Рудакова Е.Б. Ведущие этиологические факторы неразвивающейся беременности I триместра на территории Омской области / Е.Б. Рудакова, Ю.И. Тирская // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии (выпуск 12). – Красноярск, 2005. – С. 167-172.

3. Рудакова Е.Б. Результаты комплексного обследования женщин с привычным невынашиванием беременности на территории Омской области / Е.Б. Рудакова, Ю.И. Тирская // Медицина в Кузбассе: материалы десятой Российской научно-практической конференции. – Кемерово, 2006. – С. 172-174.
4. Тирская Ю.И. Результаты оценки состояния эндотелиально-тромбоцитарного звена гемостаза у женщин с неразвивающейся беременностью инфекционного генеза / Ю.И. Тирская // Тезисы международного конгресса «Практическая гинекология: от новых возможностей к новым стратегиям». – Москва, 2006. – С. 250-251.
5. Рудакова Е.Б. Результаты оценки функционального состояния эндотелия и иммунологического статуса у женщин с синдромом привычной потери плода вирусной этиологии / Е.Б. Рудакова, А.И. Новиков, А.А. Семенкин, Ю.И. Тирская // Материалы международной научно-практической конференции «Иммунологические аспекты репродукции человека». – Новосибирск, 2008. – С. 15-16.
6. Новиков А.И. Влияние герпесвирусной инфекции у женщин с привычным невынашиванием беременности на показатели эндотелиально-тромбоцитарного звена гемостаза / А.И. Новиков, Е.Б. Рудакова, Ю.И. Тирская // Уральский медицинский журнал. – Екатеринбург, 2008. – С. 64-67.

Лицензия ЛР №

Подписано в печать 18.09.2008

Формат 60x84/16

Бумага офисная

Способ печати – оперативный

Тираж 100

Объем 1 п.л.

Издательско-полиграфический центр ОмГМА  
644099 г. Омск. Ул. Ленина, 12 тел: 23-05-98