

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, уреоплазмоз). 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 (η) 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 χ^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 ₁₆₋₈₄	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 ₁₆₋₈₄	40÷56	35÷42	23÷33	p	0,000
ФВ	Me	149	135	95	h	0,93
					H	80,376
	P ₁₆₋₈₄	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 ₁₆₋₈₄	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 ₁₆₋₈₄	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 ₁₆₋₈₄	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 ₁₆₋₈₄	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 ₁₆₋₈₄	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 ₁₆₋₈₄	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 ₁₆₋₈₄	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 ₁₆₋₈₄	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 ₁₆₋₈₄	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 ₁₆₋₈₄	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 acetate 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 τ Кендалла, значимость – при помощи χ^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	τ	0,56
					χ^2	41,72973
	P ₁₆₋₈₄	1,69÷2,10	1,53÷1,75	1,54÷1,74	p	0,000
ИАТ	Me	48	41	38	τ	0,54
					χ^2	39,77931
	P ₁₆₋₈₄	39÷58	34÷46	35÷46	p	0,000
ФВ	M±95%ДИ	149±1,7	140±2,0	141±2,3	η	0,72
					F	36,57083
					p	0,000
SI базальный	Me	7,803	7,066	6,933	τ	0,87
					χ^2	69,92727
	P ₁₆₋₈₄	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	τ	0,87
					χ^2	70,246
	P ₁₆₋₈₄	6,708÷8,208	6,120÷6,890	6,285÷7,093	p	0,000
RI базальный	Me	68,333	73,000	72,000	τ	0,02
					χ^2	1,135135
	P ₁₆₋₈₄	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	τ	0,03
					χ^2	2,324324
	P ₁₆₋₈₄	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	τ	0,71
					χ^2	45,46457
	P ₁₆₋₈₄	1,33÷1,52	1,31÷1,47	1,30÷1,46	p	0,000
ИАТ	Me	38	35	35	τ	0,56
					χ^2	35,62602
	P ₁₆₋₈₄	35÷42	31÷38	32÷38	p	0,000
ФВ	M±95%ДИ	134±1,8	131±1,9	130±1,9	η	0,71
					F	32,13194
					p	0,000
SI базальный	Me	6,790	6,613	6,628	τ	0,43
					χ^2	27,22835
	P ₁₆₋₈₄	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	τ	0,32
					χ^2	20,6875
	P ₁₆₋₈₄	6,260÷6,800	6,135÷6,650	6,020÷6,550	p	0,000
RI базальный	Me	73,000	70,333	69,667	τ	0,02
					χ^2	1,3125
	P ₁₆₋₈₄	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	τ	0,08
					χ^2	5,253968
	P ₁₆₋₈₄	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 (дипиридамола) 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 Т-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