

© Т. И. Долгих, С. В. Баринов,
Т. В. Кадцына

Омская государственная медицинская
академия, Омск, Россия

ВЛИЯНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРИ ПЛОДА

УДК: 618.39-021.3]-022.6:578.825

■ Изучены изменения гемостаза у 122 беременных с комбинированной формой тромбофилии. Показана роль активной вирусной инфекции в формировании хронического внутрисосудистого свертывания крови при комбинированной тромбофилии. Установлено, что проведение комплексной терапии комбинированной тромбофилии, начиная с прегравидарного этапа, способствует достоверному улучшению исходов беременности.

■ **Ключевые слова:** герпесвирусные инфекции; тромбофилия; привычная потеря беременности.

Введение

Наиболее частыми причинами невынашивания беременности являются: инфекции (40%), иммунные дисфункции и различные формы тромбофилий (80%) [2, 4, 5, 6, 7, 11, 12]. С современных позиций тромбофилия представляет интегральный фактор широкого спектра акушерской патологии [4, 8, 12]. Манифестация гестационных осложнений, вследствие реактивации герпесвирусов, может быть результатом взаимного влияния инфекционного фактора и генетического фактора тромбофилий, что определяет значимость совершенствования лечебно-профилактических мероприятий [1, 3, 4, 9, 10]. В г. Омске за последнее десятилетие на фоне тенденции к увеличению рождаемости с 8,0 до 13,0% (Тпр. = +4,9%) и снижению младенческой смертности с 14,6 до 6,4% (Тсн. = -11,8%) репродуктивные потери в ранние сроки беременности увеличиваются. Так, за пятилетний период (2006–2010) количество пациенток с неразвивающейся беременностью возросло в 1,7 раза (Тпр. = +2,94; $p < 0,05$).

Целью настоящей работы явилась оптимизация ведения пациенток с синдромом привычной потери плода на основе изучения влияния комбинированной формы тромбофилии (наследственной и обусловленной герпесвирусными инфекциями) на систему гемостаза.

Методика исследования

Проведено закрытое проспективное исследование случай-контроль. Основную группу (I группу) составили 212 беременных в возрасте от 18 до 35 лет с синдромом привычной потери плода при наличии комбинированной тромбофилии (наследственной и обусловленной герпесвирусными инфекциями, вызываемыми вирусом простого герпеса — ВПГ, цитомегаловирусом — ЦМВ, вирусом Эпштейна-Барр). Из них 122 женщины имели реактивацию герпесвирусной инфекции (1А подгруппа), а 90 беременных — латентное течение инфекции (1Б подгруппа). Контрольную группу составили 90 женщин с благоприятным акушерским и общим анамнезом и физиологическим течением беременности. Группа сравнения, включавшая 90 беременных с синдромом привычной потери плода, была сформирована методом случайной выборки в доношенном сроке беременности. При обследовании данных женщин выявлено наличие комбинированной тромбофилии (наследственной и обусловленной герпесвирусными инфекциями). Из них 60 женщин имели реактивацию герпесвирусных инфекций (2А подгруппа), а 30 женщин — латентное течение инфекции (2Б группа). Ведение пациенток группы сравнения проводилось без учета активности герпесвирусных инфекций и изменений в системе гемостаза.

Комплексное лечение женщин 1А группы с герпесвирусными инфекциями и генетически обусловленными тромбофилиями начиналось до наступления беременности, проводилось

индивидуально с учетом изменений у каждой пациентки. Лечение включало в себя этиотропную противовирусную терапию препаратами группы аномальных нуклеотидов при инфекции вирусом *Herpes simplex* типов 1 и 2, вируса Эпштейна-Барр; иммуноглобулиновым препаратом «Цитотект» при цитомегаловирусной инфекции, а также коррекцию показателей иммунитета, интерферонового статуса, патологических сдвигов в системе гемостаза. При циркуляции антикоагулянта волчаночного типа проводился курс дискретного плазмафереза (курс 3–5 процедур) на фоне антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами. В I триместре беременности, в сроках 18–20 недель и 28–32 недели оценивали систему гемостаза с последующей коррекцией изменений (антиагреганты при гиперагрегационном синдроме, низкомолекулярные гепарины при активации внутрисосудистого свертывания крови). При подтверждении реактивации герпесвирусной инфекции проводилась заместительная иммуномодулирующая терапия, включающая иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения и препараты рекомбинантного интерферона- α . В подгруппе 1Б женщин при наличии нарушений в системе гемостаза в I триместре беременности, в сроках 18–20 и 28–32 недели проводилась соответствующая коррекция.

У всех пациенток было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Реактивация герпесвирусной инфекции подтверждалась детекцией ДНК вирусов методом ПЦР с использованием наборов «АмплиСенс», г. Москва (ФГУН Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии), наличием специфических IgM, IgA, авидности IgG антител от 40 до 60% методом ИФА (наборы производства компании «Euroimmun AG», Германия). Латентное течение герпесвирусных инфекций подтверждалось отсутствием ДНК вирусов методом ПЦР и специфических IgM, IgA, а также наличием высокоавидных антител IgG методом ИФА (ИА > 60%).

Факторы, приводящие к повреждению эндотелия: антифосфолипидные антитела классов IgM и IgG к β 2-гликопротеину-1 и фосфатидилхолину определены методом ИФА (на тест-системах компаний «Orgentec» и «Acsku diagnostics», Германия). Волчаночный антикоагулянт выявлялся в скрининговых и противовесных тестах с проведением коррекционной и подтверждающей проб с использованием реагентов ООО фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Выявление молекулярно-генетических маркеров тромбофилий (аллельный полиморфизм генов

протромбина, V фактора, метилентетрагидрофолатредуктазы, VII фактора, тромбоцитарного рецептора гликопротеина GpIIb, ингибитора активатора плазминогена) проводилось методом ПЦР на наборах научно-производственной фирмы «Литех» (Россия). Исследование системы гемостаза, проведенное на селективном анализаторе – коагулометре «Amelung AMAX Destiny Plus», включало изучение *прокоагулянтного звена* (активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ); протромбинового времени (ПВ) по Квику, концентрации фибриногена); *тромбоцитарного звена* (количества тромбоцитов в периферической крови на автоматическом счетчике тромбоцитов; агрегации тромбоцитов на приборе «Биола» (Россия) с индукторами агрегации — раствором аденозиндифосфата (АДФ), адреналина); *антикоагулянтного звена* (активности антитромбина-III). Определение тромбофилического состояния крови основывалось на выявлении *маркеров тромбинемии* (D-димера количественным методом на наборах компании «Technoclone» (Австрия), растворимых фибриномономерных комплексов в фенантролиновом тесте с использованием реагентов ООО фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Анализ данных осуществлялся с использованием лабораторной информационной системы «Алтэй» (г. Москва), интегрированной в авторскую программу для ЭВМ «Статистический анализ клинико-лабораторных данных для прогнозирования риска развития патологии R_MED» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011614225 от 30 мая 2011 г) [13]. Уровень значимости различий величин сравниваемых групп при условии нормального распределения определяли с использованием двухвыборочного t-теста для групп с разными дисперсиями, при ненормальности распределения использовался критерий Манна-Уитни. Для анализа номинальных данных применяли критерий Фишера и χ^2 Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании обнаружения ДНК вирусов методом ПЦР в крови, соскобах из влагалища, зева, а также наличия специфических IgM, IgA, низкоавидных антител IgG методом ИФА установлено, что в 1А подгруппе активация цитомегаловируса отмечена у 49 беременных, вируса простого герпеса — у 43, вируса Эпштейна-Барр — у 37. Мультигенные формы тромбофилии (2 и более полиморфизмов генов гемостаза) выявлены в I группе у 160 беременных, а моногенные формы — у 52 человек. Изменения агрегационной активности тромбоцитов при активном и латентном

Таблица 1

Показатели агрегационной активности тромбоцитов у женщин с герпесвирусными инфекциями основной группы (M ± δ)

Показатели	1 А подгруппа (n = 122)			1 Б подгруппа (n = 90)			Контрольная группа (n = 90)			p
	триместр			триместр			триместр			
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	284,7 ± 15,4	264,7 ± 15,4	244,7 ± 11,4	270 ± 13,5	260 ± 13,7	255 ± 13,5	302 ± 14,5	282 ± 6,0	250 ± 14,0	p > 0,05
Адреналин-агрегация, %	72 ± 3,7 ["]	76 ± 5,7 ^{""}	77 ± 5,7 ^{""}	69,4 ± 3,6 [^]	72,4 ± 4,6 ^{^^}	82,4 ± 5,6 ^{^^^}	39,6 ± 5,2 ["] , ^	39,4 ± 5,0 ^{""} , ^^	49,5 ± 6,5 ^{""} , ^^	"p < 0,001 ^p < 0,001 ""p < 0,001 ^^p < 0,001 ^^^p < 0,001
АДФ-агрегация тромбоцитов, %	89,4 ± 3,6 [*] , "	90,4 ± 3,6 ^{""}	89,4 ± 3,6 ^{""}	67 ± 3,7 [*] , ^	97 ± 3,7 ^{^^}	98 ± 4,7 ^{^^^}	55,5 ± 4,5 ["] , ^	61 ± 4,9 ^{""} , ^^	49,9 ± 4,1 ^{""} , ^^	*p < 0,001 "p < 0,001 ^P = 0,049 ""p < 0,001 ^^p < 0,001 ^^^p < 0,001

Примечание: *, **, *** — достоверные различия показателей 1А и 1Б подгруппы в I, II, III триместрах, соответственно; ", "", "" — достоверные различия показателей 1А подгруппы и группой контроля в I, II, III триместрах, соответственно; ^, ^^, ^^ — достоверные различия показателей 1Б подгруппы и группой контроля в I, II, III триместрах, соответственно.

течении герпесвирусных инфекций в основной группе представлены в табл. 1. Выявлено достоверное повышение показателей индуцированной агрегации с АДФ-, адреналин-индукторами в 1А, 1Б подгруппах в сравнении с контролем в течение всей беременности. Гиперагрегация тромбоцитов с АДФ-индуктором достоверно чаще отмечалась в I триместре в подгруппе 1А в сравнении с 1Б. Данные изменения указывают на выраженное повышение агрегационной активности тромбоцитов при активном течении герпесвирусных инфекций.

Изменения коагуляционного звена гемостаза у больных с герпесвирусными инфекциями представлены в таблица 2. Согласно полученным данным, значение активированного парциального тромбопластинового времени достоверно удлинялось в 1А подгруппе в сравнении с 1Б и контрольной группой в III триместре. Указанные изменения косвенно свидетельствуют о циркуляции волчаночного антикоагулянта при активации инфекции. Определение количества фибриногена достоверное повышение показателя при активном течении инфекции во II триместре беременности в сравнении с контролем. При оценке физиологических антикоагулянтов в 1А подгруппе выявлено достоверное снижение активности антитромбина III во II и III триместрах в сравнении с 1Б подгруппой, что может свидетельствовать о большей вероятности развития хронического диссеминиро-

ванного внутрисосудистого свертывания крови при комбинированном влиянии активной вирусной инфекции и генетически обусловленной тромбофилии.

Изменения в работе фибринолитической системы и в уровне тромбинемии у беременных с герпесвирусными инфекциями представлены в табл. 2. При исследовании XIIa-зависимого фибринолиза в основной группе было выявлено удлинение времени лизиса эуглобулинового сгустка в течение всей беременности, при этом более значительное в 1А подгруппе в III триместре (p > 0,05), что может отражать снижение количества и активности плазминогена и других компонентов системы, является признаком истощения фибринолиза при активном течении вирусной инфекции и генетически обусловленной тромбофилии. Количество растворимых фибрин-мономерных комплексов у беременных 1А подгруппы превышало контрольные показатели в течение всей беременности (p < 0,05). Значения Д-димеров у беременных 1А и 1Б подгруппы были достоверно более высокими по триместрам беременности в сравнении с контрольной группой, однако высокая тромбинемия имела место только в случае активации вирусной инфекции в сочетании с генетически обусловленной тромбофилией, тогда как при латентной инфекции регистрировалась умеренная тромбинемия. Указанные данные являются подтверждением развития тромбинемии и ак-

Таблица 2

Показатели коагуляционного звена гемостаза у больных с герпесвирусными инфекциями в основной группе (M ± δ)

Показатели	1 А подгруппа (n = 122)			1 Б подгруппа (n = 90)			Контрольная группа (n = 90)			p
	триместр			триместр			триместр			
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
АПТВ, с	37,2 ± 1,5	40,0 ± 1,6	42,2 ± 1,9 ***, ****	35,2 ± 1,6	33,4 ± 3,5	27 ± 1,5 ***, ^^	40,3 ± 5,2	36,5 ± 2,1	34,1 ± 2,5 ****, ^^	****p < 0,01 ***p < 0,001 ^^p < 0,001
Протромби-новое время, с	12,6 ± 2,5	12,9 ± 3,5	13,7 ± 3,7	15,2 ± 1,6	13,9 ± 3,2	12,7 ± 3,7	12,0 ± 2,0	12,0 ± 2,0	12,0 ± 2,0	p > 0,05
Тромбиновое время, с	15,3 ± 0,6	14,1 ± 0,6	15,0 ± 0,7	14,3 ± 0,4	14,9 ± 0,8	14,4 ± 0,3	16 ± 4,0"	16 ± 4,0	16 ± 4,0	p > 0,05
Фибриноген, г/л	4,7 ± 0,3	5,2 ± 0,4 ***	5,8 ± 0,4	4,8 ± 0,6	5,3 ± 0,6	5,5 ± 0,6	3,7 ± 0,8	3,42 ± 0,8 ***	4,95 ± 0,6	***p = 0,03
Антитромбин III, %	93,4 ± 2,4	89,7 ± 2,3 **	83,2 ± 2,3 ***	94,3 ± 0,6	114,3 ± 0,6 **	98,3 ± 0,6 ***	100 ± 20	100 ± 20	100 ± 20	**p < 0,001 ***p < 0,001
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	12,0 ± 1,4	15,0 ± 1,8	20,0 ± 2,1	13,0 ± 1,2	15,4 ± 1,4	18,2 ± 1,4	10 ± 2	11,5 ± 3,5	16 ± 4	p > 0,05
РФМК в плазме, мг/100мл	14,6 ± 1,3 "	16,9 ± 1,8 ***	17,3 ± 2,0 ****	11,0 ± 2,0	12 ± 1,5	11,3 ± 2,0	9,2 ± 2,0 "	9,5 ± 2,4 ***	11,2 ± 1,3 ****	"p = 0,003 ***p < 0,001 ****p = 0,02
D-димер, нг/мл	340 ± 24 "	430 ± 25 ** , ***	670 ± 27 ***, ****	280 ± 26 ^	350 ± 24 **	510 ± 24 ***	275 ± 25 ", ^	325 ± 25 ***	475 ± 25 ****	"p < 0,001 ^p < 0,001 **p = 0,035 ***p = 0,006 ****p < 0,001 ****p < 0,001
АФА, ВА, положит. результаты	19 (15,6 %) *	23 (18,8 %) **	29 (23,8 %) ***	2 (2,2 %) *	5 (5,5 %) **	8 (8,9 %) ***	0	0	0	*p < 0,001 **p < 0,01 ***p < 0,01

Примечание: *, **, *** — достоверные различия показателей 1А и 1Б подгруппы в I, II, III триместрах, соответственно; ", "", **** — достоверные различия показателей 1А подгруппы и группой контроля в I, II, III триместрах, соответственно; ^, ^^, ^^ — достоверные различия показателей 1Б подгруппы и группой контроля в I, II, III триместрах, соответственно.

тивации внутрисосудистого свертывания крови при активном течении герпесвирусных инфекций. Достоверно более частое выявление факторов, приводящих к повреждению эндотелия (антитела к фосфолипидам, волчаночный антикоагулянт) у беременных 1А подгруппы может свидетельствовать о кофакторной природе антифосфолипидных антител, синтезируемых в ответ на вирусное воздействие.

При сравнительной оценке течения и исходов беременности у женщин основной группы и группы сравнения отмечены достоверные различия (табл. 3). Доказано, что комплексная терапия

комбинированной тромбофилии (наследственной и обусловленной герпесвирусными инфекциями), снижает риск развития преэклампсии легкой степени тяжести в 2 раза, преэклампсии средней степени тяжести — 6,8 раз, плацентарной недостаточности — в 9,5 раз, плацентарной недостаточности — в 9,5 раз, прогрессирующей гипоксии плода в родах — в 13,5 раз, преждевременного прерывания беременности — в 3,5 раза, отслойки нормально расположенной плаценты — в 5,4 раза, гипотонического кровотечения в послеродовом периоде — в 3,4 раза, оперативного родоразрешения — в 3,9 раз.

Таблица 3

Осложнения течения беременности и родов в сравниваемых группах

Осложнения	Основная группа (n = 122)	%	Группа сравнения (n = 90)	%	p (точный метод Фишера)	Отношение шансов	Доверительный интервал отношения шансов	Относительный риск	Доверительный интервал относительного риска	Разница рисков в исследовании случай-контроль	Доверительный интервал разницы рисков
Преэклампсия легкой степени	20	16,4	30	33,3	0,005	2,55	[1,332; 4,882]	2,033	[1,238; 3,339]	0,23	[0,084; 0,375]
Преэклампсия средней степени	2	1,6	10	11,1	0,005	7,50	[1,601; 35,136]	6,778	[1,522; 30,181]	0,095	[0,273; 0,594]
Плацентарная недостаточность, компенсация	5	4,1	35	38,9	0	14,891	[5,531; 40,088]	9,489	[3,871; 23,26]	0,555	[0,433; 0,678]
Преждевременные роды	23	18,9	60	66,7	0	8,609	[4,581; 16,177]	3,536	[2,38; 5,255]	0,49	[0,361; 0,619]
Ранние преждевременные роды	23	18,9	14	15,6	0,586	0,793	[0,383; 1,643]	0,825	[0,45; 1,513]	0,056	[-0,206; 0,094]
Отслойка нормально расположенной плаценты	1	0,8	4	4,4	0,165	5,628	[0,618; 51,234]	5,422	[0,616; 47,695]	0,385	[0,162; 0,607]
Гипотоническое кровотечение.	2	1,6	5	5,6	0,137	3,529	[0,669; 18,622]	3,389	[0,673; 17,074]	0,3	[0,098; 0,501]
Прогрессирующая гипоксия плода в родах	2	1,6	20	22,2	0	17,143	[3,89; 75,544]	13,556	[3,251; 56,52]	0,541	[0,411; 0,67]
Аntenатальная гибель плода	1	0,8	2	2,2	0,578	2,705	[0,241; 30,3]	2,667	[0,246; 28,953]	0,242	[-0,059; 0,542]
Роды через естественные родовые пути	108	88,5	47	52,2	0	0,142	[0,071; 0,283]	0,59	[0,479; 0,726]	-0,451	[-0,585; -0,317]
Кесарево сечение	15	12,3	43	47,8	0	6,526	[3,305; 12,888]	3,886	[2,308; 6,542]	0,436	[0,302; 0,57]

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. При комбинированном влиянии герпесвирусных инфекций и генетически обусловленной тромбофилии отмечается достоверное увеличение формирования основных осложнений течения беременности в сравнении с моно воздействием наследственного фактора изменения гемореологического состояния.
2. При активном течении вирусной инфекции отмечается достоверно более частое вы-

явление факторов, приводящих к повреждению эндотелия, активация свертывания крови в плазменном звене гемостаза и гиперагрегация тромбоцитов, усугубляющиеся при наличии генетически обусловленной формы тромбофилии, с тенденцией к формированию хронического ДВС-синдрома.

3. Проведение комплексной терапии комбинированной тромбофилии, начиная с прегравидарного этапа, способствует достоверному улучшению исходов беременности.

Литература

1. Буданов П. В., Стрижаков А. Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2010. — Т. 9, № 3. — С. 61–71.
2. Долгих Т. И., Баринов С. В., Проданчук Е. Г. Прогностическое значение интерлейкина 10 и растворимого антагониста интерлейкина 1β в развитии осложнений у женщин с внутриутробной гибелью плода // Цитокины и воспаление. — Т. 10, № 2. — С. 61–65.
3. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 301 с.
4. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акинъшина С. В. Тромбозы и тромбоемболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоемболических осложнений. — М.: МИА, 2007. — 1064 с.
5. Радзинский В. Е., Димитрова В. И., Майскова И. Ю. Неразвивающаяся беременность. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 2000 с.
6. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. — Москва: Триада X, 2005. — 304 с.
7. Сидорова И. С., Шешукова Н. А. Неразвивающаяся беременность // Гинекология. — 2006. — Т. 8, № 3. — С. 4–7.
8. Al-Adnani M., Sebire N.J. The role of perinatal pathological examination in subclinical infection in obstetrics // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2007. — Vol. 21, N 3. — P. 505–521.
9. Burkitt's lymphoma related to Epstein-Barr virus infection during pregnancy / Condeiro A. [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. — 2009. — Vol. 280, N 2. — P. 297–300.
10. Eskild A., Bruu A. L., Jenum P. Epstein-Barr infection during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcome // BJOG. — 2005. — Vol. 112, N 12. — P. 1620–1624.

11. Mechanisms, organisms and markers of infection in pregnancy / Garland S. M. [et al.] // J. Reprod. Immunol. — 2002. — Vol. 57. — P. 169–83.
12. Regan L., Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss // J. Reprod. Immunol. — 2002. — Vol. 55, N 2. — P. 163–180.
13. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing // R Development Core Team. — Vienna, Austria, 2010. — ISBN 3-900051-07-0. URL: <http://www.R-project.org>. (дата обращения 25.05.2012)

Статья представлена С. А. Сельковым
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

INFLUENCE OF HERPES VIRUS INFECTION
UPON THE SYSTEM OF HEMOSTASIS
OF PREGNANT WOMEN
THAT HAVE SYNDROME OF USUAL LOSS OF FETUS

Dolgikh T. I., Barinov S. V., Kadtsyna T. V.

■ **Summary:** There were studied 122 cases of changes at the system of hemostasis of pregnant women that have mixed form of thrombophilia. The research shows the role of active herpes virus infection at the manifestation of the signs of chronic intravascular coagulation within mixed thrombophilia. The results reflect the fact that the complex therapy of mixed thrombophilia starting before the pregnancy provides credible reduction of complications during the pregnancy.

■ **Key words:** herpes virus infection; thrombophilia; the usual loss of pregnancy.

■ Адреса авторов для переписки

Долгих Татьяна Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией Омской государственной медицинской академии. Корреспондентский почтовый адрес: 644070, а/я 8487. **E-mail:** dolgih-ti@mail.ru.

Баринов Сергей Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Омской государственной медицинской академии. 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. **E-mail:** barinov_sv@mail.ru.

Кадыцина Татьяна Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2 Омской государственной медицинской академии. 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. **E-mail:** tatianavlad@list.ru.

Dolgikh Tatyana Ivanovna — M. D., Professor, head of Central Research Laboratory of Omsk State Medical Academy. Address for correspondence: 644, post office box 8487. **E-mail:** dolgih-ti@mail.ru.

Barinov Sergey Vladimirovich — M. D., Professor, head of the chair of Obstetrics and Gynecology N 2 of Omsk State Medical Academy. 644043, Omsk, Lenin St., 12. **E-mail:** barinov_sv@mail.ru.

Kadtsyna Tatyana Vladimirovna — Candidate of Medical Science, Assistant of the chair of Obstetrics and Gynecology N 2 of Omsk State Medical Academy. 644043, Omsk, Lenin St., 12. **E-mail:** tatianavlad@list.ru.