

Чернова Н.И.

Показатели местного иммунитета у женщин при цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова
Минздрава РФ, г. Москва

Chernova N.I.

Local immunity in women with CMV infection of the urogenital tract

Резюме

Актуальность: Увеличилось количество сексуально активных женщин с хроническими ВЗОМТ, при обследовании которых в соскобах шейки матки, цервикального канала, эндометрии выявлялись цитомегалические клетки. Цель исследования: изучение локального иммунитета при ЦМВИ урогенитального тракта у женщин для оптимизации терапии. Материал и методы: 356 женщин репродуктивного возраста ЦМВИ урогенитального тракта. Для решения поставленной цели проводилось изучение лабораторных показателей, определяющих спектр возбудителей ИППП, субпопуляционного состава лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов и. Результаты исследования: выявленные характерные клинические особенности различных форм течения ЦМВИ урогенитального тракта, отклонения в иммунных показателях обусловили назначение комплексной терапии с использованием препарата Панавир. Проведённое лечение способствовало переходу реактивированной формы ЦМВИ в латентное течение с нормализацией иммунитета.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, урогенитальный тракт, особенности течения, отклонения в латентном иммунном статусе, фагоцитарная активность, Панавир, противовирусная активность.

Summary

Actuality: The number of sexually active women with chronic pelvic inflammatory disease, surveys which scrapes the cervix, cervical, endometrial revealed cytomegalic cells. Objective: to study the local immunity in CMV infection of the urogenital tract in women to optimize therapy. Material and Methods: 356 women of reproductive age CMV infection of the urogenital tract. To solve this purpose the study was conducted in laboratory parameters, determine the spectrum of STI lymphocyte subpopulations, and phagocytic activity of neutrophils. Results: The identified characteristic clinical features of the various forms of the course of CMV infection of the urogenital tract abnormalities in the immune indicators led the appointment of combined therapy using drug Panavir. The treatment helped the transition reaktivirovannoy CMVI in latent for normalization of immunity.

Keywords: cytomegalovirus infection, urogenital tract, especially the flow abnormalities in the immune status, phagocytic activity, Panavir, antiviral activity

Введение

Значительный рост интереса к цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) наблюдается в последние годы в связи с частым обнаружением CMV при скрининге у сексуально активных лиц в ассоциации возбудителей на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) [1,2]. Хотя достоверных статистических данных о частоте инфицированности ЦМВ среди населения России и Москвы нет, в нашей стране цитомегалия имеет возрастающее значение, особенно среди беременных, детей раннего возраста и пациентов из групп риска. Доказано, что микст-инфицирование, особенно вирус-вирусные (ВПГ – ЦМВ, ВПГ – ЦМВ- ВПЧ) и полимикробные ас-

социации являются ко-факторами диспластических и неопластических процессов.

Доказано, что ЦМВИ может быть причиной развития эндометрита и сальпингоофорита [3,4]. Изучению цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта посвящены единичные исследования, в связи с отсутствием чётких диагностических критериев форм ЦМВИ и недооценкой роли CMV в развитии патологии шейки матки и воспалительных органов малого таза [6,7]. К настоящему времени благодаря большому числу работ накоплены данные о состоянии иммунной системы при папиллома- и герпесвирусной инфекциях гениталий, тогда как исследований по цитомегаловирусной инфекции недостаточно.

Цель — изучение локального иммунитета при ЦМВИ урогенитального тракта у женщин для оптимизации терапии.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 356 пациенток с цитомегаловирусной инфекцией. В контрольную группу вошли 120 женщины репродуктивного возраста, с отсутствием беременности, лактации, системной и местной антибактериальной терапии в течение 1 месяца до настоящего обследования, нормальным состоянием микрофлоры урогенитального тракта, без ЦМВИ. Для детекции цитомегаловирусной инфекции использовали ИФА с выявлением в сыворотке крови специфических анти-СМВ класса IgM (качественный анализ) и класса IgG (количественный анализ). Вирусологическое выявление ЦМВ проводили на культуре фибробластов лёгких эмбриона человека, при исследовании крови, слюны, мочи, отделяемого цервикального канала и влагалища. ДНК ЦМВ в отделяемом из УГТ определялась посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Условно-патогенных и патогенных возбудителей инфекционных заболеваний УГТ у женщин исследовали регламентированными методами: микроскопическим, бактериологическим и молекулярно-генетическим.

С целью изучения местного иммунного статуса репродуктивного тракта женщин с цитомегаловирусной инфекцией исследовали субпопуляционный состав лимфоцитов гуморальные и клеточные факторы местной иммунной защиты в цервикально-вагинальном секрете, а также показатели фагоцитарной активности нейтрофилов, ферментной активности в макрофагах и уровень основных цитокинов. Материалом для иммунологического исследования являлся секрет, находящийся в цервикальном канале и в сводах влагалища.

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD25+ цервикально-вагинального секрета проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител Caltag Laboratories (USA).

Определение концентрации основных классов иммуноглобулинов и секреторного sIgA в секрете цервикального канала и влагалища проводили методом одномерной радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини.

Показатели, характеризующие фагоцитоз, определяли, используя тест-культуру *Staphylococcus epidermidis*, которую инкубировали с цервикально-вагинальным секретом в течение 50 минут. После этого готовили препараты, окрашивали их по Романовскому и микроскопировали. Фагоцитарную активность лейкоцитов вагинального секрета оценивали, определяя процент фагоцитоза по Гамбургеру (процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитарной реакции) и фагоцитарное число — индекс Райта (среднее число микробов, захваченных одним фагоцитом). Функциональную активность нейтрофилов определяли по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТинд. и НСТ спонт) в процентах

Цитохимические исследования макрофагов слизистой оболочки цервикального канала и влагалища — кислой фосфатазы (КФ), миелопероксидазы (МПО) и неспецифической эстеразы (НЭ) — проводили с целью определения их активации в условиях патологического процесса. Уровень МПО в нейтрофильных гранулоцитах цервикально-вагинального секрета определяли методом К. Suzuki, основанным на реакции взаимодействия МПО с субстратной смесью (O-dianisidine с 33% H₂O₂) и измеряли в нг/мл. Выявление относительного содержания неспецифической эстеразы в нейтрофилах цервикального и вагинального секретов осуществляли методом азосочетания по Пирсу, кислой фосфатазы — по методу М. Г. Шубича.

У всех пациенток был исследован цитокиновый статус цервикально-вагинального секрета были изучены уровни основных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ- ИЛ-8, ФНОα, ИНФ-γ, ИЛ-4 и ИЛ-10 методом ИФА.

Полученные количественные анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные были обработаны методом вариационной статистики. Для сравнения числовых данных (после проверки данных на нормальное распределение) использовался метод дисперсионного анализа ANOVA (для нескольких групп) и t-критерий Стьюдента для 2-х независимых выборок. Для сравнения непараметрических данных применяли методы Круаскала-Уоллиса (для нескольких групп) попарные сравнения осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни (для 2-х групп) для несвязанных совокупностей. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ² с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению «сетки 2х2» и «3х2», а также точный критерий Фишера для небольших выборок. Статистически значимыми считались отличия при p<0,05(95% уровень значимости) и p<0,01 (99% уровень значимости).

На основании формы течения цитомегаловирусной инфекции и наличия сопутствующих инфекций урогенитального тракта ассоциированных с условно-патогенными и патогенными микроорганизмами пациентки были разделены на группы

Группа I — латентная форма цитомегаловирусной инфекции, в которой были выделены подгруппы I(A) — монотечение латентной формы ЦМВИ и подгруппа I(B) — сочетанное течение латентной формы ЦМВИ и инфекций УГТ и ИППП.

Группа II — реактивированная форма цитомегаловирусной инфекции, где также были выделены подгруппы II(A) — монотечение реактивированной формы ЦМВИ и подгруппа II(B) — сочетанное течение реактивированной формы ЦМВИ и инфекций УГТ и ИППП.

Группа III — персистирующая форма цитомегаловирусной инфекции, в которую вошло две подгруппы: III(A) — монотечение персистирующей формы ЦМВИ и подгруппа III(B) — сочетанное течение персистирующей формы ЦМВИ и инфекций УГТ и ИППП.

Таблица 1. Субпопуляционный состав лимфоцитов цервикально-вагинальной слизи у больных женщин цитомегаловирусной инфекцией

Показатель (пг/мл)	CD3+	CD4+	CD8+	CD4/CD8	CD19+	CD25+
I(A)	77,22±5,73	24,22±1,14	43,84±5,02	0,55±0,23	17,13±1,49	5,92±1,04
II(A)	67,35±4,69	18,51±1,09*	64,27±5,78*	0,28±0,09*	23,59±1,77*	23,75±3,23*
III(A)	71,78±4,69	17,25±1,86*	48,28±6,03	0,35±0,30	16,93±4,64	18,12±4,95*
I(B)	72,65±5,32	28,72±2,53	45,61±4,23	0,63±0,05	17,38±1,74	17,92±2,83*
II(B)	62,53±6,32	17,11±2,11*	46,43±5,16	0,37±0,04	24,30±2,24*	22,33±3,45*
III(B)	69,36±5,51	18,32±2,77	49,27±6,93	0,37±0,12	17,03±1,02	19,47±3,83*
Группа сравнения	71,31±5,89	25,53±1,91	44,74±4,67	0,57±0,04	18,43±1,32	5,35±0,45

* достоверные различия по сравнению с показателями в контрольной группе при $p < 0,05$

Результаты и обсуждение

На первом этапе производилась оценка субпопуляционного состояния лимфоцитов в цервикально-вагинальном секрете (Табл №1).

Анализ соотношения субпопуляций лимфоцитов показал наличие выраженной дисфункции местной иммунной реактивности у женщин группы II(A) (реактивированная форма ЦМВИ), заключающейся в снижении CD4+ в 1,4 раза ($p < 0,05$), повышении CD8+ в 1,4 раза ($p < 0,05$) и достоверным (в 2 раза), снижением иммунорегуляторного индекса. Также было отмечено достоверное повышение CD19+ и CD25+ ($p < 0,05$). Причем элевация количества В-лимфоцитов в цервикально-вагинальной слизи коррелировала ($r = 0,79$) с увеличением концентрации IgA. Выраженное повышенное количество лимфоцитов (в 4,4раза), несущих мембранный рецептор к ИЛ-2 (CD25+) с нашей точки зрения является патогномичным для моноинфекции CMV в стадии реактивации.

При персистенции ЦМВИ наблюдалась депрессия Т-хелперов ($p < 0,05$) в 1,5 раза и увеличение CD25+ ($p < 0,05$) в 3,4раза. При латентном течении цитомегалии у женщин без сопутствующих ИППП отклонений в клеточном местном иммунитете не зарегистрировано.

В подгруппах с сочетанием ЦМВИ и инфекций, передаваемых половым путём, было отмечено достоверное повышение лимфоцитов, несущих мембранный рецептор к ИЛ-2 и только в подгруппе с реактивацией ЦМВИ на фоне ИППП зарегистрировано снижение CD4+ и В-лимфоцитов, что характеризует изменение этих показателей именно реактивацией вируса, а не наличием сопутствующих инфекций урогенитального тракта.

Физико-химические особенности иммуноглобулиновых молекул и их иммунобиологические свойства обеспечивают защиту влагалища и шейки матки. Ig класса M играют главную роль в реакции агглютинации, фиксации комплемента, обладают выраженными гемолитическими свойствами, высокой нейтрализующей активностью в отношении бактерий и крупных вирусов.

Имуноглобулины класса G активны против бактерий, вирусов и простейших, фиксируют комплемент и играют главную роль при вторичном иммунном ответе. Имуноглобулины этого класса в избыточном количестве блокируют макрофаги и стимулируют Т-лимфоциты-

супрессоры, обеспечивают подавление первичных и вторичных иммунных реакций. Эти свойства Ig G проявляются как при гуморальном, так и при клеточном иммунитете, а также при аллергии.

Имуноглобулинам класса A принадлежит особая роль в защите органов, стоящих на границе с внешней средой. Секреторный Ig A - это типичный иммуноглобулин слизистых оболочек. Он синтезируется плазмочитами интерстициальной ткани желез и обладает способностью нейтрализовать вирусы т.е. служит первым противовирусным барьером. Степень защищенности слизистых оболочек коррелирует с титрами местно образующихся антител.

Секреторная система иммуноглобулина класса A является также защитой от аутоиммунных заболеваний и новообразований. Она влияет на процессы адсорбции и адгезии микробных клеток к эпителию слизистых оболочек, чем противодействует проникновению патогенных микробов в ткани. Она защищает как Т-, так и В-систему иммунокомпетентных клеток от гиперстимуляции антигенами микробов и вирусов, которые при отсутствии Ig A более интенсивно стимулируют образование Ig E, вызывающих аллергические проявления. Специфические секреторные антитела оказывают биологическое влияние на микрофлору слизистых оболочек, чем повышают процессы изменчивости.

Абсолютное содержание и соотношение различных Ig может существенно изменяться при наличии местных воспалительных процессов и изменении проницаемости сосудистой стенки. В этих случаях возрастает доля Ig, попадающих в секрет путем трансудации из сыворотки крови.

В настоящем исследовании была проведена оценка гуморальных факторов местной иммунной защиты половых органов у женщин (Табл №2).

При монотечении ЦМВИ диглобулиния была выявлена только при реактивации вируса, что проявлялось повышением IgG в 2 раза ($p < 0,05$), IgM - в 6 раз ($p < 0,05$), IgA - в 3,4 раза ($p < 0,05$), а также снижением секреторного иммуноглобулина A в 5 раз ($p < 0,05$). Значительное снижение концентраций местносинтезируемого sIgA свидетельствует о том, что при воспалительном процессе нарушаются процессы синтеза эпителиальными клет-

Таблица 2. Содержание иммуноглобулинов в цервикально-вагинальной слизи у больных женщин цитомегаловирусной инфекцией

Показатель (мкг/мл)	Ig G	Ig M	Ig A	sIg A
I(A)	139,29±21,39	10,06±2,39	73,26±3,17	164,73±26,48
II(A)	298,53±18,61*	44,56±10,24*	234,83±14,42*	37,23±16,63*
III(A)	167,27±21,28	6,99±1,02	65,29±4,38	41,25±1,05*
I(B)	199,37±22,48	17,39±1,55*	184,39±31,25*	55,11±2,04*
II(B)	286,43±14,59*	39,59±8,04*	209,41±18,47*	39,18±11,09*
III(B)	169,38±28,14	43,12±3,02*	204,04±25,15*	37,28±2,66*
Группа сравнения	144,21±31,43	7,12±0,54	69,47±6,84	182,38±34,67

* достоверные различия по сравнению с показателями в контрольной группе при $p < 0,05$

ками секреторного компонента. Выявленные изменения можно трактовать как ответную реакцию лимфоидной ткани шейки матки на антигенную стимуляцию CMV и значительное повышение проницаемости стенок кровеносных сосудов шейки матки при рективированном течении ЦМВИ.

Сопутствие ИППП при цитомегаловирусной инфекции способствовало развитию выраженного нарушения соотношения иммуноглобулинов, при этом во всех подгруппах было отмечено достоверное повышение IgM, IgA и снижение sIg A, что характеризовало острое течение инфекций. И только в подгруппе II(B) (реактивация CMV на фоне ИППП) – отмечено повышение IgG, что было обусловлено воздействием самого вируса.

Всем женщинам проводили исследование фагоцитарной активности нейтрофилов и внутриклеточного кислородзависимого метаболизма в цервикальной слизи, используя НСТ-тест (Табл №3).

При изучении фагоцитарной активности нейтрофилов цервикального секрета по их способности поглощать микросферы латекса, было установлено, что у больных с ЦМВИ урогенитального тракта при её рективированном течении активность и интенсивность фагоцитоза были значительно и статистически достоверно снижены ($p < 0,05$) и отличались от результатов здоровых не зави-

симо от наличия ИППП. При персистенции CMV активность и интенсивность фагоцитоза была снижена только при сочетании с бактериальной инфекцией, а при моноинфекции наблюдалось снижение только интенсивности фагоцитоза нейтрофилов. При латентной форме не было отмечено нарушений в фагоцитарной системе. Несмотря на достоверные различия по сравнению с показателями в группе контроля, в показателях активности и интенсивности фагоцитоза, достоверное изменение фагоцитарного числа было установлено только в подгруппе II(B).

Тест нитросиним тетразолом выявил повышенную активность в цервикально-вагинальной слизи при наличии ИППП. Интересно отметить, что в подгруппе II(A) было зарегистрировано достоверное снижение процента спонтанного НСТ-теста.

С целью определения активации макрофагов слизистой цервикального канала проводили цитохимические исследования с определением кислой фосфатазы (КФ), миелопероксидазы (МПО) и неспецифической эстеразы (НЭ) (Табл №4).

Как видно из таблицы выявляемая активность МПО, отражающей один из компонентов кислородзависимой бактерицидной системы макрофагов цервиковагинальной зоны, у пациенток подгрупп II(A) и III(B) была более чем на треть ($P < 0,05$) ниже таковой определенной у здоровых лиц контрольной группы и пациенток

Таблица 3. Показатели фагоцитарной активности цервиковагинальной слизи у женщин с цитомегаловирусной инфекцией

Показатель (пг/мл)	Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, у. е	Фагоцитарное число	НСТ-тест спонтанный, %	НСТ-тест индуцированный, %
I(A)	66,57±3,09	2,69±0,14	3,19±0,21	25,16±4,16	44,26±1,16
II(A)	48,67 ± 1,78*	1,63 ± 0,11 *	3,37 ± 0,18	17,08 ± 2,75 *	46,36 ± 2,58
III(A)	51,54 ± 2,8	1,60 ± 0,15*	3,01 ± 0,18	27,72 ± 3,30	47,4 ± 3,49
I(B)	50,69±9,65	1,66±0,96	1,95±0,33*	51,55±1,06*	59,34±1,45*
II(B)	43,80 ± 2,00*	1,53 ± 0,15*	2,18 ± 0,23*	49,64 ± 2,09*	63,36 ± 3,23*
III(B)	44,99±2,94*	1,32±0,02*	2,01±1,45	50,67±3,54*	70,46±9,12*
Группа сравнения	64,70 ± 2,68	2,71 ± 0,25	3,34 ± 0,35	26,60 ± 2,28	42,50 ± 2,87

* достоверные различия по сравнению с показателями в контрольной группе при $p < 0,05$

Таблица 4. Ферментная активность в макрофагах цервико-вагинальной слизи у больных женщин цитомегаловирусной инфекцией

Показатель (уе)	Миелопероксидаза	Кислая фосфатаза	Неспецифическая эстераза
I(A)	142,16±11,28	119,03±7,18	71,26±7,26
II(A)	46,78±2,71*	121,09±28,29	38,12±2,198*
III(A)	48,39±1,89*	128,65±13,76	59,13±1,06*
I(B)	146,12±22,35	119,56±11,53	113,89±10,56*
II(B)	131,59±9,04	149,59±9,39	152,85±8,99*
III(B)	145,78±12,59	122,59±48,29	126,89±12,98*
Группа сравнения	138,59±11,38	126,06±9,14	85,22±6,92

* достоверные различия по сравнению с показателями в контрольной группе при $p < 0,05$

Таблица 5. Цитокиновый профиль цервикально-вагинальной слизи у женщин с цитомегаловирусной инфекцией

Показатель (пг/мл)	ИЛ-1 β	ИЛ-8	ФНО- α	ИНФ- γ	ИЛ-4	ИЛ-10
I(A)	19,01±2,39	2,99±0,09*	22,36±1,56*	0,08±0,001	33,45±12,96	178,23±11,36
II(A)	9,16±0,35*	5,14±0,11*	36,59±2,45*	0,10±0,002*	56,78±22,98	125,11±5,96*
III(A)	11,09±1,78*	5,09±0,18*	30,55±3,22*	0,09±0,01*	48,95±19,06	168,44±9,12
I(B)	8,59±0,66*	3,18±0,09*	6,59±1,02*	0,02±0,003*	67,23±11,07*	218,54±59,34
II(B)	10,03±1,58*	4,06±0,12*	3,12±1,10*	0,012±0,001*	78,85±8,79*	223,24±32,77
III(B)	11,05±0,55*	4,69±0,13*	5,16±1,04*	0,01±0,001*	59,55±12,45*	209,56±34,57
Группа сравнения	19,21±0,11	0,43±0,11	10,99±1,06	0,03±0,003	35,32±2,17	184,11±61,09

с теми же формами ЦМВИ на фоне ИППП. Активность КФ, маркерного фермента лизосом макрофагов, у больных практически не отличалась от соответствующего параметра контроля, тогда как выявляемая активность неспецифической эстеразы, коррелирующая с субактивными характеристиками макрофагов, находилась на достоверно ($p < 0,05$) более низком уровне при реактивации и персистенции CMV и повышен в среднем в 1,5 раза ($p < 0,05$) при наличии ИППП и всех форм цитомегаловирусной инфекции.

Регистрацию активности ферментов макрофагов и лимфоцитов проводили по среднему цитохимическому показателю (Табл №5).

При исследовании содержания основных цитокинов в цервикально-вагинальной слизи было выявлено, что концентрация основного макрофагального цитокина IL-1 β в цервико-вагинальной слизи больных ЦМВИ была в среднем в 2 раза достоверно ниже, чем у здоровых женщин во всех группах кроме латентной формы вирусной инфекции. ($p < 0,05$). Было установлено, что при развитии цитомегалии синтез провоспалительных цитокинов резко повышается ИЛ-8 и ФНО- α ($p < 0,05$). Однако в подгруппах с наличием ИППП было зарегистрировано достоверное снижение ФНО- α . Что касается уровня ИНФ- γ , то, сочетанной инфекции его концентрации в цервико-вагинальной отмечалось снижение активности данного цитокина, а при монотечении ЦМВИ в реактивации и персистенции было отмечено достоверное повышение (в 3 раза) полученные данные чаще всего не выходили за пределы физиоло-

гических колебаний. Противовоспалительный цитокин ИЛ-4 был повышенным только при наличии ИППП, что характеризовало выраженную напряжённость иммунных реакций при остром течении инфекций. Снижение регуляторного ИЛ-10 было отмечено только при реактивированном течении цитомегаловирусной инфекции.

Учитывая этиологию, патогенез и клиническую симптоматику у женщин с реактивированной формой ЦМВИ проводилась комплексная терапия инфекционного процесса с использованием препарата Панавир и комбинированная методика внутривенного лазерного облучения крови при помощи аппарата АЛТ «Матрикс-ВЛОК» с длиной волны 365 нм, 2 мВт (лазерное УФОК), 2 минуты + 530 нм, 2 мВт 8 минут, через день, всего 15 сеансов. Рядом экспериментальных и клинических исследований была установлена противовирусная и иммуномодулирующая активность Панавира. Основное действующее вещество гексозный гликозид полученный методом ферментативного гидролиза с последующей газо-жидкостной хроматографией, состоящий из глюкозы, рамнозы, арабинозы, маннозы, ксилозы, галактозы, уроновых кислот хорошо переносится больными, обладает высоким профилем безопасности. Препарат (5 мл 0,004%-ного раствора) применялся парентерально (внутривенно струйно) 1 раз в день через 48 часов 3 инъекции в первую неделю лечения, затем 2 инъекции через 72 часа во вторую неделю терапии (всего на курс в течение 2 недель 5 инъекций).

Использование комплексной терапии с включением препарата Панавир у пациентов реактивированной формы ЦМВИ способствовало нормализации показателей иммунитета.

Таким образом, в ходе исследования определены параметры локального иммунитета при различных формах цитомегаловирусной инфекции уrogenитального тракта сексуально активных женщин репродуктивного возраста,

на основании которых расширились возможности терапии данной инфекции. ■

Н.И.Чернова - к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Московского медико-стоматологического университета, г. Москва; Адрес для переписки - e-mail: d.chernova@mail.ru

Литература:

1. Германенко, И.Г., Кудин А.П. Цитомегаловирусная инфекция: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей. – Минск: «Зи-малетто», 2009. – С.36
2. Chandler SH, Alexander ER, Holmes KK. // J Infect Dis.- 1985-№152.-С.249–256
3. Ф.И.Ершов, Н.В.Касьянова, Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии) / Consilium medicum. -2002.-Том 04.№ 4.- С.24.
4. Hammitt DG, Aschenbrenner DW, Williamson RA. // FertilSteril.- 1988.-№49.-С. 554–557.
5. Чернова Н. И., Перламутров Ю. Н. Терапия реактивированной формы цитомегаловирусной инфекции уrogenитального тракта у женщин. // Доктор.ру Гинекология.-2013. - № 7(85).- С.52-57
6. Чернова Н. И., Перламутров Ю. Н., Ольховская К.Б.Москвин С.В. Внутривенное лазерное облучение крови в лечении цитомегаловирусной инфекции уrogenитального тракта у сексуально активных женщин. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.-2013.- №5.- С. 19-23.