На правах рукописи

**ЧЕРНОВА НАДЕЖДА ИВАНОВНА**

# «ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ЖЕНЩИН С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ»

**14.01.10** – кожные и венерические болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**
доктор медицинских наук, профессор **Перламутров Юрий Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

**Молочков Владимир Алексеевич** заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

**Баткаев Эдгем Абдуллахатович** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической микологии и дерматовенерологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ

**Абудуев Назирбек Каримуллаевич** доктор медицинских наук, заведующий отделением инфекционных заболеваний, передаваемых половым путем Государственного научного центра Дерматовенерологии и косметологии Минздрава России

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России

Защита состоится « » июня **2015 года в часов** на заседании диссертационного совета Д.208.040.10 в ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ России по адресу: Москва, ул. Трубецкая д.8, строение 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ России по адресу: 117418, г. Москва, Нахимовский проспект, д.29 и на сайте www.mmu.ru

Автореферат разослан «__ _» _____ 2015 года

**Ученый секретарь**
Диссертационного совета Д. 208.040.10
кандидат медицинских наук, доцент **Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

В настоящее время одной из актуальных проблем дерматовенерологии является рост инфекционной патологии урогенитального тракта, обусловленной ассоциацией возбудителей и характеризующейся хроническим рецидивирующим течением (Баткаев Э.А., 2009; Рахматуллина М.Р., 2013 ). Согласно данным литературы, воспалительные процессы половых органов составляют 60-65% среди амбулаторных и до 30% среди стационарных больных (Шашкова А.А., 2013; Annang L, Walsemann KM et al., 2010; Borges-Costa J, Matos C, Pereira F, 2011). Особую роль в ассоциациях играют вирусные инфекции, оказывающие влияние на клинику заболеваний, существенно облегчающие передачу ИППП (Молочков А.В., 2011; Халдин А.А.,2010; Исамухамедова Н.Р., 2010; Истамова Г.Д., 2011; Staras SA, Flanders WD, 2008). Вопрос ЦМВИ у женщин с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта на современном этапе остается открытым. Так ЦМВ выявляется при хронических рецидивирующих вагинитах, цервицитах, у пациенток с гонококковой, хламидийной инфекцией, генитальным герпесом, при исследовании остроконечных кондилом (Козлова В.И., Пухнер А.Ф., 2000). Существующие в медицинских учреждениях подходы к ведению пациенток с ЦМВИ и инфекционными заболеваниями УГТ значительно отличаются между собой, недостаточно данных для понимания процессов, приводящих к патологии, выбора терапевтической тактики. (Гомберг М.А, 2010; Tolan RW, 2011).

Неадекватная диагностика и лечение пациенток с ЦМВИ и инфекционными заболеваниями УГТ определяет социально-экономическое значение проблемы - рост случаев бесплодия, невынашивания беременности. Таким образом, изучение патологического процесса с учетом состояния локального и системного иммунитета, микробиоценоза урогенитального тракта позволят разработать тактику ведения пациенток с ЦМВИ и инфекционными заболеваниями УГТ и повысить эффективность терапии.

Все вышеизложенное в совокупности явилось обоснованием для проведения данного исследования.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизировать методы диагностики и терапии цитомегаловирусной инфекции у женщин с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта.

## ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Установить основные предикторы цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у женщин сексуально активного репродуктивного возраста.
2. Определить лабораторные критерии дифференциальной диагностики вариантов течения цитомегаловирусной инфекции у женщин с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта.
3. Выявить клинико-лабораторные особенности течения цитомегаловирусной инфекции на фоне инфекционных заболеваний урогенитального тракта женщин.
4. Изучить показатели общего и местного иммунного, интерферонового и цитокинового статуса при различных вариантах течения цитомегаловирусной инфекции на фоне инфекционных заболеваний урогенитального тракта у женщин.
5. Разработать методы комплексной терапии при различных вариантах течения цитомегаловирусной инфекции в сочетании с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта у женщин.
6. Оценить эффективность проводимой комплексной терапии и ее влияние на состояние общего и местного иммунного, интерферонового и цитокинового статуса при лечении женщин с цитомегаловирусной инфекцией урогенитального тракта.

**НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Определены диагностические критерии различных вариантов течения цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у женщин.
2. Для обоснования терапевтических мероприятий доказана необходимость проведения дифференциальной диагностики с использованием комплексной оценки маркеров ЦМВИ с целью определения вариантов течения у женщин и их половых партнеров.
3. Впервые установлены основные предикторы цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у женщин.
4. Выявлены особенности течения цитомегаловирусной инфекции в сочетании с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта.
5. Впервые на основании данных клинического и лабораторного обследования сексуально активных женщин установлена роль ЦМВИ УГТ и инфекций урогенитального тракта в патологии мочеполовых органов.
6. Выявлены особенности общего и местного иммунного, интерферонового и цитокинового статуса женщин с ЦМВИ при различных вариантах течения и сочетания с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта у женщин.
7. На основании состояния общего и местного иммунного, интерферонового и цитокинового статуса женщин с реактивированным и персистирующим течением ЦМВИ и инфекционными заболеваниями урогенитального тракта определены показания для включения в комплексную терапию антибактериального, противовирусного препаратов и лазерного излучения.
8. Впервые установлена высокая клиническая и лабораторная эффективность комплексной терапии персистирующего и реактивированного течения цитомегаловирусной инфекции у женщин с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта, что способствовало нормализации показателей общего и местного иммунного, интерферонового и цитокинового статуса, микробиома мочеполового тракта и переходу в латентное течение ЦМВИ у большинства больных.

## ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

1. Научно обоснована необходимость комплексного обследования женщин с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта с целью выявления цитомегаловирусной инфекции.
2. Разработаны диагностические критерии вариантов течения цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у женщин.
3. Обосновано проведение комплексных терапевтических мероприятий с использованием препаратов с противовирусной и антибактериальной активностью, а также лазерного излучения у женщин с ЦМВИ в сочетание с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта.
4. Внедрение в клиническую практику алгоритмов диагностики и лечения ЦМВИ у женщин с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта в зависимости от вариантов течения позволит улучшить терапевтические результаты и эффективность специализированной помощи.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. При сравнительном анализе данных анамнеза и комплексного обследования выявлено, что основными предикторами цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у женщин являются инфекционные заболевания мочеполовой системы, особенности сексуального поведения, а так же экстрагенитальная патология.
2. Обоснована необходимость проведения комплексного обследования на инфекции у женщин с ЦМВИ УГТ.
3. Показана клиническая значимость определения вариантов течения ЦМВИ УГТ с целью подбора рациональной терапевтической тактики.
4. Установлены особенности течения цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта, которые характеризовались отсутствием субъективных и объективных симптомов при персистирующем течении и клинической симптоматикой при реактивированном течении.

5. Исследование показателей общего иммунного, интерферонового и цитокинового статуса выявило снижение фагоцитарной активности и внутриклеточного кислородзависимого метаболизма клеточного иммунитета при персистирующем и реактивированном течении ЦМВИ на фоне инфекций урогенитального тракта. Дисбаланс в системе интерферона у всех женщин с ЦМВИ урогенитального тракта.
6. При изучении факторов местной неспецифической защиты у больных с реактивированным течением ЦМВИ без инфекций УГТ установлены нарушения в соотношении Т-хелперов к Т-супрессорам, повышение В-лимфоцитов и лимфоцитов, несущих мембранный рецептор к ИЛ-2, отклонение показателей гуморальной защиты, активности и интенсивности фагоцитоза, кислородзависимой бактерицидной системы макрофагов, активности неспецифической эстеразы, снижение уровня противовоспалительных и повышение провоспалительных цитокинов. При реактивации ЦМВ на фоне инфекций урогенитального тракта установлены отклонения в содержании В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, в активности и интенсивности фагоцитоза, на фоне повышения активности показателей спонтанного и индуцированного внутриклеточного кислородзависимого метаболизма, ферментов, и концентрации ИЛ-8, ФНО-α и ИЛ-4 и снижения ИЛ-1β и ИФН-γ.
7. Диагностика инфекций урогенитального тракта и определение вариантов течения ЦМВИ позволила разработать терапевтическую тактику и получить высокие клинические результаты лечения у женщин.
8. Показана высокая эффективность комплексной терапии ЦМВИ урогенитального тракта у женщин, что характеризовалось нормализацией клинико-лабораторных показателей, в том числе общего и местного иммунного статуса, переходом в латентное течение у высокого удельного веса больных.

## ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработанный алгоритм обследования женщин с ЦМВИ и инфекционными заболеваниями УГТ и новая терапевтическая тактика ведения таких пациенток внедрены: в учебный процесс и используются при составлении образовательных программ для клинических ординаторов, аспирантов, слушателей сертификационных курсов кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ России; в практику дерматовенерологического и гинекологического отделений поликлиники Минэкономразвития России, дерматовенерологического и гинекологического отделений Центральной поликлиники ОАО «РЖД», дерматовенерологического и гинекологического отделений клиник «Астери».

Выпущено учебное пособие для интернов, ординаторов и врачей «Цитомегаловирусная инфекция (вызывается вирусом герпеса человека 5 типа)» М., 2006, 37 с., методические рекомендации для врачей дерматовенерологов «Герпетическая инфекция: клиника, диагностика, лечение» М.: Правительство Москвы, Департамент здравоохранения №38, 2009, 20 с.

Получен патент на изобретение «Способ лечения реактивированного течения цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста» (№ RU 2 513 474 C1 от 08 апреля 2013).

## АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Материалы диссертации доложены на II Всероссийском конгрессе дерматовенерологов (Санкт-Петербург 2007), Российско-Германской научно-практической конференции Мечникова-Коха (Москва 2008), V, VI научно-практических конференциях, посвященных памяти проф. А.Л. Машкиллейсона (Москва 2008; 2010); XI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Екатеринбург 2010), международной образовательной школе «Герпетическая инфекция. Генитальный герпес и другие ИППП» в рамках «ИППП и репродуктивное здоровье» (Москва 2011), научно-практической

конференции, посвященной итогам работы дерматовенерологической службы Самарской области за 2011 г. Актуальные вопросы дерматовенерологии (Самара 2012), VI Международном форуме дерматовенерологов и косметологов 2014, XIV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва 2014), научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматокосметологии» (Москва 2014).

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ России № 11/6 от 04 июля 2014 года.

## СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ ПАСПОРТУ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни, формуле специальности: кожные и венерические болезни. Совершенствование диагностики и лечения инфекций, передаваемых половым путем, будет способствовать сохранению здоровья женщин и их половых партнеров, области исследования согласно пунктам 1, 3. 4; отрасли наук: медицинские науки.

## ПУБЛИКАЦИИ

По материалам диссертации опубликовано 29 работ, из них 14 в изданиях и журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ в соответствии с паспортом специальности.

## ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА В ПРОВЕДЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Автором подготовлен аналитический обзор отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, разработан дизайн исследований. Проведен отбор пациентов для исследования с учетом критериев включения и исключения. Осуществлен отбор больных женщин с цитомегаловирусной инфекцией и инфекционными заболеваниями урогенитального тракта для проведения комплексного обследования. Определены методы диагностики ЦМВИ урогенитального тракта у женщин, разработаны основные критерии различных вариантов течения заболевания. Проведено лечение женщин с ЦМВИ и инфекционными заболеваниями урогенитального тракта с использованием антимикробной, антибактериальной противовирусной терапии, а также лазерного излучения. Получена высокая эффективность дифференцированной комплексной терапии персистирующего и реактивированного течения цитомегаловирусной инфекции у женщин с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта. Проведен анализ полученных результатов на основании данных статистической обработки. Сформулированы практические рекомендации по применению методов лечения, сформулированы выводы, научная и практическая значимость проведенных исследований.

## СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа изложена на 263 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 8 рисунками и 114 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 4 глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 100 источников отечественных авторов и 89 источников зарубежных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Скрининг и разделение больных на группы

Клинический раздел работы был проведен на кафедре кожных и венерических болезней Московского Государственного Медико-стоматологического Университета под руководством доктора медицинских наук, профессора Перламутрова Юрия Николаевича. Ректор университета – доктор медицинских наук, профессор Янушевич Олег Олегович. Период исследования составил 6 лет (с 2007 по 2012 гг.).

В исследование было отобрано 356 женщин с выявленной инфекцией генитального тракта, а также 243 половых партнера. В группу сравнения были включены 120 женщин, соответствующих по гендерным характеристикам группе больных без клинических и лабораторных признаков инфекционных заболеваний урогенитального тракта и ЦМВИ.

*Выявление инфекций урогенитального тракта проводили при помощи*

1. Микроскопического исследования с целью определения лейкоцитарной реакции, морфотипа биоты, внутриклеточных грамотрицательных диплококков (N. gonorrhoeae), T. vaginalis.
2. Культурального исследования с целью выявления роста N. gonorrhoeae, T. vaginalis, Ureaplasma urealyticum, M. hominis, G. vaginalis, St. aureus, Streptococcus spp.
3. Молекулярно-генетических методов с целью детекции ДНК и/или РНК C. trachomatis, N. gonorrhoeae, T. vaginalis, M. genitalium, Ureaplasma spp., G. vaginalis, M. hominis HSV 1, 2, HPV (качественного и количественного).

От каждой больной было получено по 4 образца клинического материала из 4-х локусов урогенитального тракта (уретра, цервикальный канал и влагалище, прямая кишка).

*Исследование клинического анализа крови* проводили с целью выявления маркеров инфекционного процесса. Забор материала и исследование

проводилось на базе ФБУН Центрального НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

*При серологическом исследовании в*ыявляли в сыворотке крови наличие специфических антител к ЦМВ класса IgM (качественный анализ) и класса IgG (количественный анализ), что осуществляли сендвич-методом твердофазного иммуноферментного анализа (тИФА). Забор материала и исследование проводилось на базе ФБУН Центрального НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

*Выявление* антигенов ЦМВ проводили на культуре фибробластов легких эмбриона человека, изучались кровь, слюна, моча, отделяемое влагалища и цервикального канала. Для детекции антигена ЦМВ использовали моноклональные антитела к предраннему – pp72 и раннему pp65 антигенам. Детекция антигена проводилась непрямым методом иммунофлуоресценции. Забор материала производился в НИИ Вирусологии им. Д.И. Ивановского.

*Изучение количественного состава субпопуляций лимфоцитов* в периферической крови с использованием тройных комбинаций прямых моноклональных антител и изотипических контролей.

*Содержание сывороточных иммуноглобулинов* классов G, A и M определяли с помощью метода радиальной иммунодиффузии по Манчини.

*Фагоцитарную активность лейкоцитов* цельной периферической крови, а также выделенных перитонеальных макрофагов регистрировали по поглощению формалинизированных ЭБ (ФЭБ). Рассчитывали следующие показатели: 1) процент фагоцитоза (ПФ) – количество фагоцитирующих клеток на 300 подсчитанных клеток; 2) индекс фагоцитоза (ФИ) – количество объектов фагоцитоза, которое приходится на один фагоцит; 3) индекс завершенного фагоцитоза (ИЗФ).

Постановка *реакции восстановления нитросинего тетразолия* (НСТ-тест) нейтрофилами периферической крови до и после стимуляции in vitro. *Интерфероновый статус* у пациенток включал титр циркулирующего (сывороточного) интерферона, титр спонтанного интерферона, титр

интерферона альфа, титр интерферона бета. Уровень спонтанного и индуцированного ИФН определяли путем прямого титрования (последовательного 2-кратного разведения) ИФН в сыворотке венозной крови пациенток.

*Цитокиновый профиль сыворотки крови* анализировали с целью оценки активности воспалительного процесса при цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта. Проводилось исследование уровня ИЛ-1β, ИЛ-8, ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-10. Количественное определение уровня цитокинов проводилось методом ELISA. Для количественного определения цитокинов в биологических образцах применяли твердофазный вариант иммуноферментного анализа.

С целью изучения *местного иммунного статуса* урогенитального тракта женщин с цитомегаловирусной инфекцией исследовали субпопуляционный состав лимфоцитов методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител. 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 цервико-вагинальным секретом в течение 50 минут. После этого готовили препараты, окрашивали их по Романовскому и микроскопировали. Фагоцитарную активность нейтрофилов вагинального секрета оценивали, определяя процент фагоцитоза по Гамбургеру и фагоцитарное число – индекс Райта. Функциональную активность нейтрофилов определяли по реакции восстановления нитросинего тетразолия в процентах. Проводили цитохимические исследования макрофагов слизистой оболочки цервикального канала и влагалища – кислой фосфатазы, миелопероксидазы и неспецифической эстеразы. Изучали цитокиновый статус цервико-вагинального секрета на основании уровней ИЛ-1β, ИЛ-8, ФНОα, ИФН-γ, ИЛ-4 и ИЛ-10 методом ИФА.

*Гинекологическое обследование* проводилось врачом гинекологом с целью определения топического диагноза инфекционного процесса, исключения образований в малом тазу.

Полученные результаты обработаны *статистическими методами* вариационного и корреляционного анализа на ПК «IBM/PC Pentium 4» с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки «Excel 7» и «SPSS 17.0». В малых выборках клинические и лабораторные данные обрабатывались с использованием среднеарифметических значений и их ошибки по таблице Стьюдента. Для определения достоверности различий между выборками использовали критерий Стьюдента для не связанных совокупностей и непараметрического критерия Манна-Уитни, достоверность динамики показателей – при помощи парного критерия t и непараметрического критерия Вилкоксона. Корреляционный и регрессионный анализ, а также оценка вероятности независимых событий были выполнены в соответствии с M Pagano, Gauvreau (1993). 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) попарное сравнения осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни (для 2-х групп) для несвязанных совокупностей. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод $\chi^2$ 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 $p<0,05$и $p<0,001$.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе результатов обследования с целью определения маркеров ЦМВИ, установлено, что наиболее часто выявлялись антитела к ЦМВ Ig класса G (356/100%), Ig класса М были только у 89/25,00% женщин. ДНК цитомегаловирусов в образцах из урогенитального тракта обнаружены у 208 женщин (58,43%), антигены у 268/75,28%.

На основании комплексного обследования ***персистирующее течение ЦМВИ*** зарегистрировано у 92/25,84% женщин, при котором обязательно обнаруживались IgG к ЦМВ при исследовании крови и Ag и ДНК CMV в образцах из цервикального канала шейки матки. ***Реактивированное течение ЦМВИ*** констатировано у 176/49,44% больных, на основании положительных IgG , IgM к ЦМВ при исследовании крови, обнаружения ДНК и антигенов CMV в слюне, моче, крови, отделяемом влагалища и цервикального канала. ***Латентное течение ЦМВИ*** установлено у 88/24,72% пациенток на основании наличия положительных IgG к ЦМВ и отсутствия других маркеров инфекции.

В результате микроскопического исследования материала из уретры, цервикального канала и влагалища у женщин с цитомегаловирусной инфекцией были выявлены: лейкоцитоз в уретре у 32,87%, в цервикальном канале в 85,39% случаев, во влагалище – у 73,88% пациенток. Обнаружены T. vaginalis только в уретре 4/1,12% больных, в цервикальном канале у 30/8,43%, влагалище – 51/14,33% женщин.

*Таблица №1.*

**Результаты микроскопического исследования мазков окрашенных по Граму у пациенток с ЦМВИ**

| Анализируемые признаки | Больные(n=356) абс/% | | |
|---|---|---|---|
| | U | C | V |
| **Лейкоциты:** | | | |
| единичные в препарате | 155/43,54% | - | 1/0,28% |
| <10 в поле зрения | 11/3,09% | 13/3,65% | 26/7,30% |
| 10-20 в поле зрения | 73/20,50% | 39/10,96% | 66/18,54% |
| > 20 в поле зрения | 117/32,87% | 304/85,39% | 263/73,88% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Эпителиальные клетки:** | | | |
| - в малом количестве | 6/1,69% | 4/1,12% | 17/4,76% |
| - в умеренном количестве | 164/46,07% | 116/32,58% | 117/32,87% |
| - в большом количестве | 186/52,25% | 236/66,29% | 222/62,36% |
| **«Ключевые клетки»** | 6/1,69% | 37/10,39% | 83/23,31% |
| **Общее количество микроорганизмов:** | | | |
| - скудное | 58/16,29% | 29/8,15% | 6/1,69% |
| - умеренное | 148/41,57% | 41/11,52% | 64/17,98% |
| - большое | 90/25,28% | 158/44,38% | 120/33,71% |
| - массивное | 60/16,85 | 128/35,96% | 166/46,63% |
| **Доминирующие морфотипы микроорганизмов:** | | | |
| - лактобактерии | 14/3,93% | 75/21,07% | 54/15,17% |
| - гарднереллы | 6/1,69% | 45/12,64% | 116/32,58% |
| - палочки | 84/23,60% | 226/63,48% | 270/75,84% |
| - гонококки | 0 | 0 | 0 |
| - кокки | 39/10,96% | 179/50,28% | 232/65,17% |
| - дрожжеподобные грибы | 22/6,18% | 98/27,53% | 121/33,99% |
| - мобилункус | 6/1,69% | 17/4,78% | 42/11,80% |
| - трихомонады | 4/1,12% | 30/8,43% | 51/14,33% |

Результаты бактериологического исследования представлены в таблице №2.

*Таблица №2.*

**Результаты бактериологического исследования у пациенток с ЦМВИ**

| Анализируемые признаки | Больные (n=356) абс/% |
|---|---|
| Нет роста | 9/2,53% |
| N. gonorrhoeae | 73/20,51% |
| T. vaginalis | 109/30,61% |
| Ureaplasma spp | 83/23,31% |
| M. hominis | 67/18,82% |
| Candida spp. | 173/48,60% |
| G. vaginaslis | 116/32,58% |
| St. aureus | 156/43,82% |
| Streptococcus | 109/30,62% |
| Lactobacillus spp. $< 10^6$ | 167/46,91% |
| Отсутствие Lactobacillus spp. | 116/32,58% |

Обращает на себя внимание высокая частота обнаружения при бактериологическом исследовании у пациенток с ЦМВИ УГТ *T. vaginalis* 109/30,61% и *N. gonorrhoeae* 73/20,51%. В то время как при микроскопическом исследовании внутриклеточные грамотрицательные диплококки у женщин не обнаруживались, а *T. vaginalis* выявлялись только у 51/14,33% больных.

*Таблица №3*

**Результаты исследования ПЦР «в реальном времени» у пациенток с ЦМВИ**

| Анализируемые признаки | Больные (n=356) абс/% | | | |
|---|---|---|---|---|
| | U | C | V | R |
| Отрицательный результат | 198/55,62% | 40/11,24% | 54/15,17% | 158/44,38% |
| C. trachomatis | 19/5,34% | 67/18,82% | - | 3/0,84% |
| N. gonorrhoeae | 14/3,93% | 19/5,34% | - | 14/3,93% |
| T. vaginalis | 10/2,81% | 41/11,52% | 76/21,35% | - |
| M. genitalium | 12/3,37% | 45/12,64% | - | - |
| M. hominis | 8/2,25% | 77/21,63% | 53/14,89% | 19/5,34% |
| Ureaplasma urealyticum | 16/4,49% | 87/24,44% | 69/19,38% | 40/11,24% |
| HSV 1,2 | 9/2,53% | 44/12,36% | 20/5,62% | 14/3,93% |
| HPV | 41/11,52% | 150/42,13% | 154/43,25% | 103/28,93% |
| G. vaginalis | 12/3,37% | 47/13,20% | 116/32,58% | 18/5,06% |

Наиболее часто молекулярно-генетическим методом в соскобах из цервикального канала у женщин с ЦМВИ выделялись ДНК *HPV* (42,13%), ДНК *T. vaginalis* (11,52%), *ДНК M. hominis* (21,63%), ДНК *C. trachomatis* (18,82%) и ДНК *Ureaplasma spp.* (24,44%).

В соскобах из влагалища чаще всего регистрировались ДНК *HPV* (43,25%), ДНК *T. vaginalis* (21,35%), *ДНК M. hominis* (14,89%), ДНК *Ureaplasma spp.* (19,38%), а также ДНК *G. vaginaslis* (25%).

В прямой кишке самый высокий показатель был у *HPV* (28,93%) и *M. hominis* (11,24%).

*Таблица №4*

**Результаты исследования** NASBA **«в реальном времени» у пациенток с ЦМВИ**

| Анализируемые признаки | Больные(n=356) абс/% |
|---|---|
| Отрицательный результат | 196/55,06% |
| N. gonorrhoeae | 19/5,34% |
| C. trachomatis | 42/11,80% |
| T. vaginalis | 69/19,38% |
| M. genitalium | 49/13,76% |

Анализ результатов NASBA показал наличие РНК *C. trachomatis* у 11,8% женщин с ЦМВИ, *T. vaginalis* у 19,38%, *M. genitalium* у 13,76%, *N. gonorrhoeae* 19/5,34% больных.

Далее было произведено разделение пациенток на группы на основании вариантов течения цитомегаловирусной инфекции, наличия сопутствующих инфекционных заболеваний урогенитального тракта и метода лечения.

Таким образом, были сформированы следующие группы пациенток:

- **Группа I –** персистирующее течение цитомегаловирусной инфекции, в которой были выделены подгруппы **I(A) –** персистирующее монотечение ЦМВИ и подгруппа **I(B,C) –** персистирующее течение ЦМВИ в сочетании с инфекциями УГТ.
- **Группа II** – реактивированное течение цитомегаловирусной инфекции, где также были выделены подгруппы **II(A)** – реактивированное монотечение ЦМВИ и подгруппа **II(B,C)** – реактивированное течение ЦМВИ в сочетании с инфекциями УГТ.
- **Группа III** – Латентное течение цитомегаловирусной инфекции, в которую вошло две подгруппы: **III(A)** – монотечение ЦМВИ и подгруппа **III(B)** латентное течение ЦМВИ в сочетание с инфекциями УГТ.

Подгруппа С была выделена у пациенток с персистирующим и реактивированным течением для сравнения эффективности терапии инфекций урогенитального тракта, при отсутствии противовирусного лечения.

Результаты вирусологического обследования пациенток и их трактовка были систематизированы в таблицу, отражающую основные характеристики различных вариантов течения ЦМВИ УГТ. Использование данной таблицы во врачебной клинической практике значительно сократит время, расходы на диагностику ЦМВИ, а также упростит принятие решения о необходимости дообследования и лечения конкретной пациентки.

Далее углубленное изучение результатов обследования позволило определить клинико-лабораторные признаки персистирующего, реактивированного и латентного течения цитомегаловирусной инфекции.

Сравнительный анализ жалоб определил, что персистирующее течение ЦМВИ УГТ характеризовалось отсутствием субъективных симптомов более чем у 80% пациенток. При реактивированном течении жалобы регистрировались в 94,44% случаев, беспокоили необычные, обильные выделения – 61,11%, зуд во влагалище – 44,44%, боль внизу живота при половых контактах – 16,67%. При латентном течении так же, как и при персистирующем у большинства пациенток жалоб не было.

Соотношение экстрагенитальной патологии было различным при различных вариантах течения ЦМВИ урогенитального тракта. Так, при персистирующем течении наиболее часто регистрировались заболевания респираторного тракта и мочевыделительной системы, тогда как при реактивированном – вирусные инфекции, патология ЛОР-органов, ЖКТ и эндокринной системы. При латентном течении ЦМВИ экстрагенитальная патология соответствовала данным группы сравнения.

Гинекологический анамнез показал, что при персистирующем течении ЦМВИ чаще регистрировались эпизоды ВЗОМТ, при реактивированном течении – патология шейки матки, влагалища и ВЗОМТ, тогда как при латентном перечисленная патология отмечалась реже, чем при других вариантах течения, но чаще, чем у здоровых женщин.

Особенности сексуального поведения пациенток с реактивированным течением ЦМВИ в сочетание с инфекциями УГТ характеризовались широкой

практикой незащищенных оро- и аногенитальных контактов, большим количеством половых партнеров. Других различий по сексуальному анамнезу между группами не было выявлено.

При осмотре в зеркалах женщин с персистирующим течением ЦМВИ в отсутствие других инфекционных заболеваний УГТ патологии не обнаруживали в 98% случаев. При наличии инфекционных заболеваний регистрировалась гиперемия, отечность слизистой оболочки шейки матки и влагалища в 7,46% и 10,45% соответственно, умеренные гомогенные выделения в 61,19%.

При осмотре в зеркалах женщин с реактивированным течением ЦМВИ УГТ в отсутствии инфекционных заболеваний гиперемия и отечность слизистой шейки матки отмечалась в 94,44% случаях. Обильные выделения слизисто-гнойного характера в 77,78%. При наличии инфекционных заболеваний УГТ, гиперемия и отечность слизистой оболочки шейки матки и влагалища регистрировалась в 98,73% и 92,41% случаях соответственно. Выделения обильные слизистого- гнойного или гнойного характера в 91,78% случаев.

При осмотре в зеркалах женщин с латентным течением ЦМВИ в подгруппе III(А), в отсутствии инфекционных заболеваний УГТ слизистая шейки матки и влагалища без патологии зарегистрирована в 94,74 %, скудные выделения в 84,21 % случаев. В подгруппе III(В) при наличии инфекционных заболеваний УГТ отмечалась гиперемированная слизистая шейки матки и влагалища в 17,39% и 20,29% соответственно, умеренное количество выделений у 31,88% пациенток.

На основании анализа данных микроскопического исследования мазков окрашенных по Граму было констатировано, что наиболее часто при персистирующем течении ЦМВИ в отсутствии инфекционных заболеваний УГТ лейкоцитарная реакция в отделяемом цервикального канала, влагалища и уретры была в пределах нормы, флора скудная коккобацилярная. При сочетании ЦМВИ с инфекциями УГТ установлен умеренный лейкоцитоз в

цервикальном канале и/или влагалище. Флора обильная коккобацилярная, «ключевые клетки» обнаруживались в 20,90% случаев в цервикальном канале и у 35,82% во влагалище.

При микроскопическом исследовании отделяемого УГТ пациенток с реактивированным течением ЦМВИ, в отсутствии урогенитальных инфекций, высокий лейкоцитоз в цервикальном канале и влагалище отмечался в 100% случаев, уретре – в 72,22%. При этом регистрировалось снижение количества или отсутствие флоры. В случаях сочетанной инфекции высокий лейкоцитоз определялся у всех больных в уретре, цервикальном канале и во влагалище. Обильная коккобациллярная флора в уретре, влагалище, цервикальном канале отмечалась в 80% случаев, «ключевые клетки» в мазках из влагалища в 30,38%, случаев, цервикального канала – 12,03%, уретры 0,63%. *T. vaginalis* обнаружена в уретре 1,27%, в шейке матки – 15,82%, влагалище - 27,85% женщин, грамотрицательные диплококки с внутри лейкоцитарным расположением в цервикальном канале у 8,23% больных.

Результаты микроскопического исследования женщин с латентным течением ЦМВИ в отсутствии инфекций урогенитального тракта не отличались от показателей в группе сравнения. При наличии инфекционных заболеваний УГТ установлен умеренный лейкоцитоз в цервикальном канале и/или влагалище.

При бактериологическом исследовании у пациенток с персистирующим течением ЦМВИ в отсутствии инфекций УГТ, уровень лактобацилл был снижен в 64,00% случаев, а их отсутствие констатировано у 9 женщин (36%), при сочетании с инфекциями УГТ определялся рост условно патогенной флоры. Наиболее часто были выделены G. vaginalis, M. hominis и Ureaplasma spp.

При бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала и влагалища пациенток подгруппы II(А) в отсутствии других инфекционных заболеваний УГТ наиболее часто регистрировалось снижение количества или отсутствие нормальных представителей женской флоры – Lactobacillus spp. У

больных подгрупп II(B и C) наряду со снижением количества лактофлоры, обращала на себя внимание высокая частота обнаружения на специальных питательных средах N. gonorrhoeae - 46,20% и T. vaginalis -68.98% , в то время как при микроскопии показатели были значительно ниже. Среди условно-патогенных возбудителей наиболее часто регистрировали рост G. vaginalis 77,33 ), M. hominis -27,85%, Ureaplasma spp. -29,11%. Отсутствие нарушений было констатировано только у 19,90% пациенток, что свидетельствует о влиянии инфекций урогенитального тракта на формирование условий для реактивации цитомегаловирусной инфекции в УГТ

Результаты культурального исследования женщин с латентным течением ЦМВИ в отсутствии инфекций урогенитального тракта не отличались от показателей в группе сравнения. При сочетании с инфекциями УГТ определялся рост условно патогенной флоры. Наиболее часто были выделены G. vaginalis, M. hominis и Ureaplasma spp.

При изучении соскобов с помощью количественной ПЦР (PCR «real time») пациенток подгрупп I(B и C) (персистирующее течение ЦМВИ в сочетании с инфекционными заболеваниями УГТ) наиболее часто в соскобах из уретры выявлялись ДНК HPV -24,00%, реже M. hominis, Ureaplasma spp. и G. vaginalis 2,99%, 1,49% и 1,49% соответственно. В соскобах из цервикального канала - ДНК HPV (29,85%), M. hominis -14,92% и Ureaplasma spp. -10,45%,
G. Vaginalis- 13,43%, HSV 1 и 2 типов у 4,48% женщин. В соскобах из влагалища также наиболее часто определялись ДНК HPV -35,82% и M. Hominis- 11,94%.

Особенностью проводимого исследования являлось изучение спектра возбудителей в соскобах из прямой кишки, что было продиктовано широкой практикой аногенитальных контактов. В полученных результатах чаще всего обнаруживались ДНК HPV- 28,36%, реже M. hominis -8,96% и Ureaplasma spp. -8,96%.

При исследовании соскобов при помощи ПЦР пациенток с реактивированным течением ЦМВИ и инфекционными заболеваниями УГТ

положительные результаты в материале из цервикального канала были получены у 100% женщин, уретры у 40,51%, прямой кишки в 56,33% случаев. Важно отметить, что в мочеиспускательном канале часто обнаруживалась ДНК C. trachomatis - 10,76% и ДНК HPV 10,76%, ДНК M. genitalium - 6,96%, N. gonorrhoeae - 3,16%, T. vaginalis - 3,80%, HSV 1 и 2 типов - 3,16%. В соскобах из цервикального канала регистрировались ДНК HPV - 60,76%, C. trachomatis 36,71%, M. genitalium -25,95%, Ureaplasma spp. - 33,54%, реже – ДНК T. vaginalis - 21,52%, N. Gonorrhoeae -18,35%, M. hominis - 29,11%, HSV 1 и 2 типа (29/18,35%), G. vaginalis 12,03%. В соскобах из влагалища - ДНК HPV 55,06%, T. vaginalis 41,14% и G. vaginalis 36,08%, прямой кишки – ДНК HPV-39,87%, Ureaplasma spp. - 17,09%, M. hominis - 10,76%, реже N. gonorrhoeae 3,80%.

При молекулярно-генетическом исследовании в подгруппе III(B) (латентное течение ЦМВИ в сочетании с инфекционными заболеваниями УГТ) наиболее часто определялись ДНК HPV, M. hominis и Ureaplasma spp.

Анализ молекулярно-генетического исследования соскобов полученных из различных локусов УГТ, позволил констатировать, что у большинства пациенток с ЦМВИ УГТ достоверно чаще обнаруживаются другие вирусные инфекции, а так же патогенные и условно-патогенные возбудители, причем не только в цервикальном канале шейки матки и во влагалище, но и соскобах из уретры и прямой кишки.

Необходимым условием успешной терапии инфекций урогенитального тракта является обследование и при необходимости лечение половых партнеров. Особый интерес представляло обследование половых партнеров женщин с различными вариантами течения ЦМВИ.

При изучении маркеров ЦМВИ у всех обследуемых мужчин определялись иммуноглобулины класса G к ЦМВ в сыворотке крови.

У половых партнеров пациенток с персистирующим течением ЦМВИ в отсутствии инфекционных заболеваний УГТ в большинстве случаев констатировано латентное течение ЦМВИ. При исследовании крови, слюны,

эякулята на культуре фибробластов легких эмбрионов человека антигены CMV не обнаруживались, в соскобах из уретры и в моче только в 1 случае. У партнеров пациенток с персистирующим течением ЦМВИ в сочетании с инфекционными заболеваниями УГТ антигены ЦМВ были положительными в эякуляте и моче у 3-х мужчин. Антигены ЦМВ в крови не обнаруживались ни в одном случае.

Анализ результатов обследования половых контактов женщин с реактивированным течением ЦМВИ в УГТ показал достоверно более высокое выделение CMV в соскобах из урогенитального тракта у партнеров пациенток с реактивированным течением ЦМВИ в сочетании с инфекциями урогенитального тракта, в сравнении с половыми партнерами женщин без инфекционных заболеваний УГТ. В соскобах из уретры ЦМВ обнаруживался в 60,66% и 14,29% соответственно. При наличии инфекционных заболеваний антигены ЦМВ также обнаруживались в эякуляте 78,69% и моче 38,52%.

У половых партнеров женщин с латентным течением ЦМВИ, в большинстве случаев также было констатировано состояние латенции. Только у одного мужчины обнаруживали антигены и ДНК вируса в уретре, моче, слюне.

При бактериологическом исследовании мочи, эякулята, отделяемого уретры половых контактов подгруппы I(A) ни в одном случае роста условно-патогенной флоры не зарегистрировано. При помощи ПЦР в одном образце обнаружены ДНК HPV и HSV. В подгруппе I(B и C) рост возбудителей инфекционных заболеваний УГТ был обнаружен у 16 половых партнеров, преимущественно выявлялись Ureaplasma spp. -10,34%, G. vaginalis 8,62% и M. hominis -8,62%, Candida spp. -5,17%. Молекулярно-генетическим методом ДНК HPV обнаружено в 15,52% случаев.

У половых контактов женщин подгруппы (II A) в 35,71% случаев получен рост золотистого стафилококка, реже определялись стрептококки (7,14%),тогда как у партнеров женщин из подгрупп (II B и C) обнаруживали

*N*. gonorrhoeae -22,13%, T. vaginalis -50,00% , Ureaplasma spp. - 35,25%, M. hominis -33,61%, St. aureus -42,62% , Candida spp. - 31,97%.

Анализ результатов молекулярно-генетического исследования так же показал высокую частоту обнаружения ДНК N. gonorrhoeae, C. trachomatis, T. vaginalis, M. genitalium материалах в УГТ половых контактов из подгруппы II(B и C), в то время как у партнеров женщин подгруппы II(A) наиболее часто выявлялись ДНК HPV - 21,43% и ДНК M. hominis - 14,29%.

У половых партнеров женщин подгруппы III(A) с латентным течением ЦМВИ в отсутствии инфекционных заболеваний УГТ наиболее часто обнаруживались ДНК HPV - 25,00%, тогда как у контактов подгруппы III (B) ДНК. Ureaplasma spp. - 10,20%, ДНК. M. Hominis- 6,12%, ДНК HPV - 22,45%.

Для определения факторов способствующих различным вариантам течения цитомегаловирусной инфекции и оптимизации терапевтических мероприятий всесторонне исследовали иммунитет. При этом проводилось изучение показателей как системного, так и локального иммунного статуса.

*Характеристика общего иммунного статуса женщин с цитомегаловирусной инфекцией УГТ и с цитомегаловирусной инфекцией в сочетании с инфекционными заболеваниями УГТ*

При исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов крови у женщин с ЦМВИ УГТ без инфекционных заболеваний УГТ, установлено снижение общего количества лимфоцитов до 914,46±41,43 и 1219,43±28,57 соответственно ($p<0,05$) в 1 мкл как при персистирующем, так и при реактивированном течении, за счет снижения Т-хелперов, по сравнению с показателями в контрольной группе. В группе с персистирующим течением ЦМВИ определено достоверное снижение уровня Т-супрессоров (до 376,27±28,73 в 1 мкл ($p<0,05$) и NK-клеток (174,28±16,47 ($p<0,05$)) и повышение В-лимфоцитов (289,59±9,02 ($p<0,05$)).

При реактивации CMV отмечено снижение, как NK-клеток, так и В-лимфоцитов, что происходило за счет повышенной готовности клеток к апоптозу,

о чем свидетельствовало повышение показателя CD95+ до (520,82±21,63 ($p<0,05$)).

При латентном течении ЦМВИ в отсутствии инфекционных заболеваний не отличалось достоверно от показателей в группе контроля.

При проведении сравнительного анализа показателей клеточного иммунного ответа у женщин с ЦМВИ в сочетание с инфекционными заболеваниями УГТ зарегистрированы более выраженные отклонения по сравнению с группой контроля. При персистирующем и реактивированном течении ЦМВИ отмечалось достоверное снижение общего количества Т-лимфоцитов, за счет хелперов, супрессоров и естественных киллеров, на фоне элевации значений В-лимфоцитов и способности клеток к апоптозу. При латентном течение ЦМВИ недостаточность Т- и В-звеньев проявлялась аналогичными изменениями, как и подгруппах I(B, C) (персистирующее течение ЦМВИ в сочетании с инфекциями УГТ) и II(B, C) (реактивированное течение ЦМВИ в сочетании с инфекциями УГТ), но значения количества NK – клеток не отличалось достоверно от показателей в группе контроля.

При сравнении средних значений субпопуляций лимфоцитов наибольшие отклонения отмечались при анализе общего количества лимфоцитов и Т-хелперов при персистирующем и реактивированном течении цитомегаловирусной инфекции у женщин.

Было установлено незначительное снижение фагоцитарной активности, что, прежде всего, проявлялось умеренным, но достоверным снижением показателей фагоцитарного индекса у больных с реактивированным течением ЦМВИ, уменьшением средних значений индекса завершенного фагоцитоза при персистирующем и реактивированном течении вирусной инфекции и снижением процента индуцированного НСТ при персистирующем и реактивированном течении.

При сравнительном анализе показателей интерферонового статуса был отмечен дисбаланс в системе интерферона практически во всех группах, кроме латентного течения ЦМВИ без сопутствующих инфекционных заболеваний

УГТ. Отклонения преимущественно отмечались в показателях сывороточного интерферона, которые достоверно повышались относительно показателей в группе сравнения. Помимо этого было выявлено угнетение продукции IFN-α и IFN-γ у пациенток с реактивированным моно течением цитомегаловирусной инфекции и IFN-α при сочетанном реактивированном течении ЦМВИ и сопутствующих инфекционных заболеваний УГТ.

Оценка цитокинового профиля не выявила значительных сдвигов у пациенток при ЦМВИ. Как и ожидалось, достоверные различия были отмечены в основном у женщин с реактивированным течением ЦМВИ, что характеризовалось депрессией значений ИЛ-4 до 3,31±2,95 пг/мл в подгруппе II(A) ($p \leq 0,001$), и до 7,62±1,51 пг/мл в подгруппах II(B,C) ($p \leq 0,05$). При этом в этих же подгруппах было отмечено достоверное повышение ИЛ-8 до 27,81±2,72 пг/мл ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем.

*Характеристика местного иммунного статуса женщин с цитомегаловирусной инфекцией УГТ и цитомегаловирусной инфекцией* с *инфекционными заболеваниями УГТ*

Анализ результатов исследования соотношения субпопуляций лимфоцитов цервикально-вагинальной слизи показал наличие выраженной дисфункции местной иммунной реактивности у женщин группы II(A), 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+ ($p<0,05$). Выраженное повышенное количество лимфоцитов (в 4,4 раза), несущих мембранный рецептор к ИЛ-2 (CD25+) являлось патогномоничным для моноинфекции ЦМВ в стадии реактивации.

В подгруппах с сочетанием ЦМВИ и инфекций урогенитального тракта было отмечено достоверное повышение лимфоцитов, несущих мембранный рецептор к IL-2 и только в подгруппе с реактивацией ЦМВИ на фоне инфекционных заболеваний УГТ зарегистрировано снижение CD4+ и B-лимфоцитов.

При монотечении ЦМВИ отклонения в уровне иммуноглобулинов цервикально-вагинальной слизи были выявлены только при реактивации вируса. Значительное снижение концентраций местно синтезируемого slgA свидетельствовало о том, что при воспалительном процессе нарушаются процессы синтеза эпителиальными клетками секреторного компонента. Сопутствие инфекционных заболеваний УГТ при цитомегаловирусной инфекции способствовало развитию выраженного нарушения соотношения иммуноглобулинов, при этом во всех подгруппах было отмечено достоверное повышение IgM, IgA и снижение sIgA.

При изучении фагоцитарной активности нейтрофилов цервикального секрета по их способности поглощать микросферы латекса, было установлено, что у больных с ЦМВИ урогенитального тракта при ее реактивированном течении активность и интенсивность фагоцитоза были значительно и статистически достоверно снижены ($p<0,05$) и отличались от результатов здоровых не зависимо от наличия инфекционных заболеваний УГТ. При латентном течении ЦМВИ активность и интенсивность фагоцитоза была снижена только при сочетанном течение, а при моноинфекции наблюдалось изолированное снижение интенсивности фагоцитоза нейтрофилов. Тест с нитросиним тетразолием выявил повышенную активность в цервикально-вагинальной слизи при наличии инфекционных заболеваний УГТ.

Выявляемая активность МПО, отражающей один из компонентов кислородзависимой бактерицидной системы макрофагов цервико-вагинальной зоны, у пациенток подгрупп II(A) и III(B) была более чем на треть ($P<0,05$) ниже таковой у здоровых лиц группы сравнения и пациенток с теми же вариантами течения ЦМВИ на фоне инфекционных заболеваний УГТ. Выявляемая активность неспецифической эстеразы, коррелирующая с субактивационными характеристиками макрофагов, находилась на достоверно ($p<0,05$) более низком уровне при реактивации и персистенции ЦМВ и повышена в среднем в 1,5 раза ($p<0,05$) при наличии инфекционных заболеваний УГТ.

При исследовании содержания основных цитокинов в цервикально-вагинальной слизи было выявлено, что концентрация основного макрофагального цитокина IL-1β у больных ЦМВИ была в среднем в 2 раза достоверно ниже, чем у здоровых женщин во всех группах кроме латентного течения вирусной инфекции ($p<0,05$). Было установлено, что при развитии цитомегалии синтез провоспалительных цитокинов резко повышается за счет ИЛ-8 и ФНО-α ($p<0,05$). Однако в подгруппах с наличием инфекционных заболеваний УГТ было зарегистрировано достоверное снижение ФНО-α. Что касается уровня ИФН-γ, то, при сочетанной инфекции его концентрация в цервико-вагинальной слизи была резко снижена, а при монотечении ЦМВИ в реактивации и персистенции было отмечено достоверное его повышение (в 3 раза). Противовоспалительный цитокин ИЛ-4 был повышенным только при наличии инфекционных заболеваний УГТ, что характеризовало выраженную напряженность иммунных реакций. Снижение регуляторного ИЛ-10 было отмечено только при реактивированном течении ЦМВИ.

*Динамика клинико-лабораторных показателей в результате лечения больных с персистирующим и реактивированным течением цитомегаловирусной инфекции УГТ* и *персистирующим и реактивированным течением цитомегаловирусной инфекции* в сочетании с *инфекционными заболеваниями УГТ*

В подгруппе I(A) (персистирующее монотечение ЦМВИ) – применялась комплексная терапия с использованием противовирусного препарата, содержащего полисахарид побегов Solanum tuberosum по 0,004 мг в\в 3 инъекции через 48 часов в течение первой и 2 инъекции с интервалом 72 часа в течение второй недели.

В подгруппе I(B) (персистирующее течение ЦМВИ в сочетании с инфекционными заболеваниями УГТ, обусловленными патогенной и условно-патогенной флорой) в комплексе с использованием противовирусного

препарата, содержащего полисахарид побегов Solanum tuberosum применялись следующие схемы лечения:

- ✓ *ЦМВИ в сочетании с урогенитальным трихомониазом* – метронидазол 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней
- ✓ *ЦМВИ в сочетании с гонококковой инфекцией* – цефтриаксон 500 мг внутримышечно.
- ✓ *ЦМВИ в сочетании с* урогенитальными заболеваниями, вызванными *Mycoplasma genitalium* доксициклина моногидрат 100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 дней или джозамицин 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней
- ✓ *ЦМВИ в сочетании с хламидийной инфекцией урогенитального тракта* доксициклина моногидрат 100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 дней или джозамицин 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней
- ✓ *ЦМВИ в сочетании с* урогенитальными заболеваниями, вызванными *Ureaplasma spp., Mycoplasma hominis* доксициклина моногидрат по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней или джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней;
- ✓ *ЦМВИ в сочетании с урогенитальной кандидозной инфекцией* – Флуконазол 150 мг 1 р в 4 дня.
- ✓ *ЦМВИ в сочетании бактериальным вагинозом* – Метронидазол 500 мг х 2 р. в сутки, 7 дней.
- ✓ *ЦМВИ в сочетании с генитальной герпетической инфекцией* – Валоцикловир 500 мг х 2 раза в сутки, 5 дней.

В подгруппе I(C) (персистирующее течение ЦМВИ в сочетании с инфекциями урогенитального тракта, обусловленными патогенной и условно-патогенной флорой) проводилось лечение вышеописанной схеме без использования противовирусного препарата.

После проведенного лечения в подгруппах I(A) и I(B) жалобы отсутствовали у 24/96,00% и 43/95,56% пациенток соответственно. При осмотре в зеркалах слизистая шейки матки и влагалища без патологии у всех женщин, а

скудные выделения были констатированы у 23/92,00% и 38/84,44% соответственно, что свидетельствовало о клиническом излечении у подавляющего числа больных.

При контрольном микроскопическом исследовании после лечения регистрировалось достоверное увеличение количества женщин с отсутствием лейкоцитарной реакции в отделяемом из цервикального канала и влагалища 72,00% и 84,44% соответственно и нормализацией микрофлоры у 92,00% и 88,89% Результаты бактериологического и молекулярно-генетического исследований иллюстрировали высокую эффективность проводимого лечения в обеих подгруппах.

Необходимо отметить, что в результате проведенной терапии в подгруппе I(C) (персистирующее течение ЦМВИ в сочетании с инфекциями урогенитального тракта) достоверного увеличения количества больных без жалоб не произошло – их отсутствие констатировано в 63,64% случаев. Дискомфорт в области гениталий был у 31,82% пациенток. При осмотре в зеркалах слизистая шейки матки отечна, гиперемирована у 13,64% женщин, выделения скудные у 68,18%. Результаты динамики показателей микроскопического, бактериологического, молекулярно-генетического исследований в подгруппе I(C) демонстрировали худшие результаты, по сравнению с подгруппами I (A и B).

Для определения эффективности проводимой терапии была произведена оценка динамики маркеров цитомегаловирусной инфекции. В результате комплексной терапии с использованием противовирусного препарата, содержащего полисахарид побегов Solanum tuberosum была констатирована высокая эффективность предложенного лечения, что выражалось в уменьшении количества женщин выделяющих ЦМВ из урогенитального тракта в 4 раза в подгруппе I(A) персистирующее течение ЦМВИ у пациенток без инфекционных заболеваний УГТ и в 8 раз подгруппе I(B) (персистирующее течение ЦМВИ в сочетании с инфекционными заболеваниями УГТ). Применение комплексной терапии способствовало переходу в латентное

течение ЦМВИ у 84% женщин при монотечении инфекции и у 91,04% при сочетанном течении с инфекциями урогенитального тракта.

В отсутствии противовирусного лечения динамика показателей маркеров ЦМВИ была не выраженной.

В группе II реактивированное течение ЦМВИ УГТ в подгруппе II(A) – реактивированное ЦМВИ – применялась комплексная терапия с использованием противовирусного препарата, содержащего полисахарид побегов Solanum tuberosum по 0,004 мг в\в 3 инъекции через 48 часов в течение первой и 2 инъекции с интервалом 72 часа в течение второй недели и процедур внутривенного лазерного облучения крови с использованием аппарата «Матрикс – ВЛОК» двукратно с интервалом 10 дней экспозицией 30 минут и процедуры местного лазерного воздействия (ректально) с использованием магнито-лазерного комплекса «Матрикс-уролог» с экспозицией 5 минут, ежедневно, 10 сеансов на курс.

В подгруппе II(B) (реактивированное течение ЦМВИ в сочетании с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта) в комплексе с вышеописанной терапией применялись схемы лечения в соответствии с рекомендациями.

В подгруппе II(C) применялась терапия инфекционных заболеваний без использования противовирусного препарата и лазерного излучения.

При осмотре после лечения и через месяц наблюдения в подгруппе II(A) жалобы отсутствовали у всех женщин. При осмотре в зеркалах слизистая шейки матки, влагалища, без патологии выделения скудные белого цвета у 77,78% женщин.

В подгруппе II(B) в результате проведенной комплексной терапии достоверно увеличилось количество больных без жалоб – 93,70% ($p \leq 0,05$). При осмотре в зеркалах явления гиперемии и отечности слизистых шейки матки и влагалища купировались у большинства больных, повышенное количество выделений сохранялось у 32,26%, женщин.

При оценке динамики показателей микроскопического исследования отделяемого урогенитального тракта у пациенток подгруппы II(A) констатировано, что комплексная терапия способствовала нормализации показателей у 94,44% женщин и через месяц у 100% пациенток. В подгруппе II(B) (реактивированное течение ЦМВИ в сочетании с инфекционными заболеваниями УГТ) в результате проводимой терапии констатировано достоверное увеличение женщин с единичными лейкоцитами в отделяемом цервикального канала и влагалища, при обследовании после лечения и через месяц наблюдения. В подгруппе II(A) и II(B) комплексная терапия способствовала нормализации показателей бактериологического исследования у 94,44% и 69,29% женщин соответственно, с положительной динамикой через месяц наблюдения (100% и у 77,95% соответственно). Анализ результатов молекулярно-генетического исследования показал элиминацию патогенных возбудителей . Достоверное снижение количества женщин с выделением ДНК HSV, HPV.

В результате проведенной терапии в подгруппе II(C) жалобы на повышенное количество выделений сохранялись у 32,26%, а через месяц – у 51,61%. При микроскопическом исследовании отделяемого урогенитального тракта женщин подгруппы II(C) (реактивированное течение ЦМВИ в сочетании с инфекциями УГТ) после лечения и через месяц у подавляющего большинства отмечался лейкоцитоз в цервикальном канале.

Динамика показателей бактериологического и молекулярно-генетических исследований соответствовала результатам микроскопического: достоверно меньшее количество пациенток с отсутствием возбудителей УГТ.

Основным в определении эффективности проводимой терапии являлась оценка динамики маркеров цитомегаловирусной инфекции, у обследованных женщин в группе с реактивированным течением ЦМВИ УГТ.

В результате комплексной терапии была констатирована высокая эффективность предложенного метода, в результате которого уменьшилось количество женщин с выделением ДНК цитомегаловируса из урогенитального

тракта в 9 раз в подгруппе II(A) и в 22,57 раз в подгруппе II(B). Вирусологическое исследование показало, что после проведения комплексной терапии ЦМВИ антигены вируса не обнаруживались при исследовании мочи, крови и слюны. Частота антигенемии во влагалище уменьшилась в 18 раз. В подгруппе II(B) (реактивированное течение ЦМВИ в сочетании с инфекциями УГТ) комплексная терапия способствовала уменьшению количества больных с обнаружением Ag CMV при исследовании мочи в 52,67 раз, влагалищных выделений – в 39,5 раз, в отделяемом из шейки матки в 16,63 раз.

Таким образом, применение комплексной терапии способствовало переходу в латентное течение ЦМВИ у 83,33% женщин при монотечении инфекции и у 93,04% при сочетании с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта. В подгруппе II(C) (реактивированное течение ЦМВИ в сочетании с инфекциями УГТ) после проведенной терапии и через месяц после лечения выделение вируса сохранялась у 96,77% больных.

*Динамика иммунологических показателей*
*в результате лечения больных с персистирующим и реактивированным течением ЦМВИ УГТ* и *персистирующим и реактивированным течением ЦМВИ УГТ* в сочетании с *инфекционными заболеваниями УГТ*

Через месяц после окончания лечения в подгруппах I(A) и II(A) при персистирующем и реактивированном течении ЦМВИ в отсутствии других инфекционных заболеваний УГТ был отмечен достоверный рост лимфоцитов, за счет Т-хелперов в подгруппе I(A), а так же Т-супрессоров с нормализацией соотношения лимфоцитов и показателей иммунорегуляторного индекса, как в подгруппе I(A), так и в подгруппе II(A). У всех пациенток нормализовались показатели уровня естественных киллеров. Интересно отметить, что комплексная терапия в подгруппе I(A) способствовала достоверному понижению уровня В-лимфоцитов, в то время как в подгруппе II(A)– повышению, что соответствовало показателям в группе сравнения. В подгруппах I(C) и II(C), в отсутствии противовирусной терапии, динамика

показателей субпопуляционного состава лимфоцитов сыворотки крови не была столь значимой, как в подгруппах I(A) и II(A).

Комплексная терапия, пациенток с ЦМВИ в отсутствии других инфекционных заболеваний УГТ способствовала достоверному увеличению фагоцитарного индекса при реактивированном течении, повышению средних значений индекса завершенного фагоцитоза при персистирующем и реактивированном течении, а также достоверному уменьшению показателей спонтанного НСТ-теста при персистирующем течении.

Комплексное лечение женщин с ЦМВИ и инфекционными заболеваниями урогенитального тракта способствовало нормализации фагоцитарной активности по всем значениям, с достоверной разницей по сравнению с уровнем тех же показателей до лечения, как в подгруппах I(B) (персистирующее течение ЦМВИ в сочетании с инфекциями УГТ) и II(B) (реактивированное течение ЦМВИ в сочетании с инфекциями УГТ) так и подгруппах (C).

Анализ динамики показателей интерферонового статуса после лечения женщин с ЦМВИ в отсутствии других инфекционных заболеваний УГТ показал, что в подгруппе I(A) терапевтические мероприятия способствовали достоверному повышению INFα до 48,27±1,44 МЕ/мл ($p<0,05$). В подгруппе II(A) достоверные изменения были зарегистрированы в значениях как INFα (49,19±1,58 МЕ/мл ($p<0,05$)), так и в показателях INFγ (12,59±2,04 МЕ/мл ($p<0,05$)). Трапия пациенток с ЦМВИ и инфекционными заболеваниями урогенитального тракта способствовала уменьшению уровня сывороточного интерферона в подгруппах I(B) (персистирующее течение ЦМВИ в сочетании с инфекциями УГТ) и II(B) (реактивированное течение ЦМВИ в сочетании с инфекциями УГТ) до 5,18±1,84 МЕ/мл ($p<0,05$) и 4,75±4,38 МЕ/мл ($p<0,05$) соответственно, а также увеличению значений ИНФ γ в подгруппе II(B) до 42,75±4,66 МЕ/мл ($p<0,05$). В подгруппах I(C) и II(C), также наблюдалась динамика, однако изменения показателей интерферонового статуса не были достоверными.

Под влиянием комплексного лечения у пациенток с реактивированным течением цитомегаловирусной инфекцией УГТ в подгруппах II(A) и II(B), имело место повышение концентрации ИЛ-4 по сравнению с исходными значениями ($p>0,05$) и стало соответствовать уровню в группе сравнения. Также была отмечена нормализация значений ИЛ-8 и ИЛ-10 у женщин подгруппы II(B) ( реактивированное течение ЦМВИ с инфекционными заболеваниями УГТ).

В подгруппах I(C) и II(C), прослеживалась тенденция снижения уровня всех исследуемых цитокинов, с достоверной динамикой ИЛ-1β, ИЛ-8 при реактивированном течении и ИЛ-4 при персистирующем.

После окончания терапии производилась оценка субпопуляционного состава лимфоцитов в цервикально-вагинальном секрете.

Проводимая комплексная терапия пациенток с персистирующим течением цитомегаловирусной инфекции не привела к достоверным изменениям субпопуляционного состава цервикально-вагинальной за исключением уменьшения лимфоцитов CD25+ в подгруппе I(B) с 17,92±2,83 пг/мл до 8,85±1,45пг/мл ($p<0,05$). В условиях адекватной комбинированной терапии больных с реактивированным течением ЦМВИ подгрупп II(A) и II(B), происходило увеличение концентрации Т-лимфоцитов-хелперов в цервикально-вагинальной слизи в среднем 1,93 раза ($p<0,05$) и снижение Т-супрессоров в среднем в 1,4 раза, что сопровождалось более чем 2-кратным увеличением отношения CD4+/CD8+ ($p<0,05$). Достоверно уменьшался уровень CD19+ ($p<0,05$) и число лимфоцитов, имеющих мембранный рецептор ИЛ-2.

Динамика показателей субпопуляционного состава лимфоцитов в подгруппах I(C) и II(C), свидетельствовала о необходимости проведения противовирусной терапии и лазеротерапии у пациенток с реактивирующим течением цитомегаловирусной инфекцией.

Комплексная терапия пациенток с персистирующим и реактивированным течением ЦМВИ в сочетании с инфекционными заболеваниями УГТ

способствовала тенденции к нормализации гуморального звена местного иммунитета, что сопровождалось достоверным увеличением в 2 раза уровня sIgA ($p<0,05$).

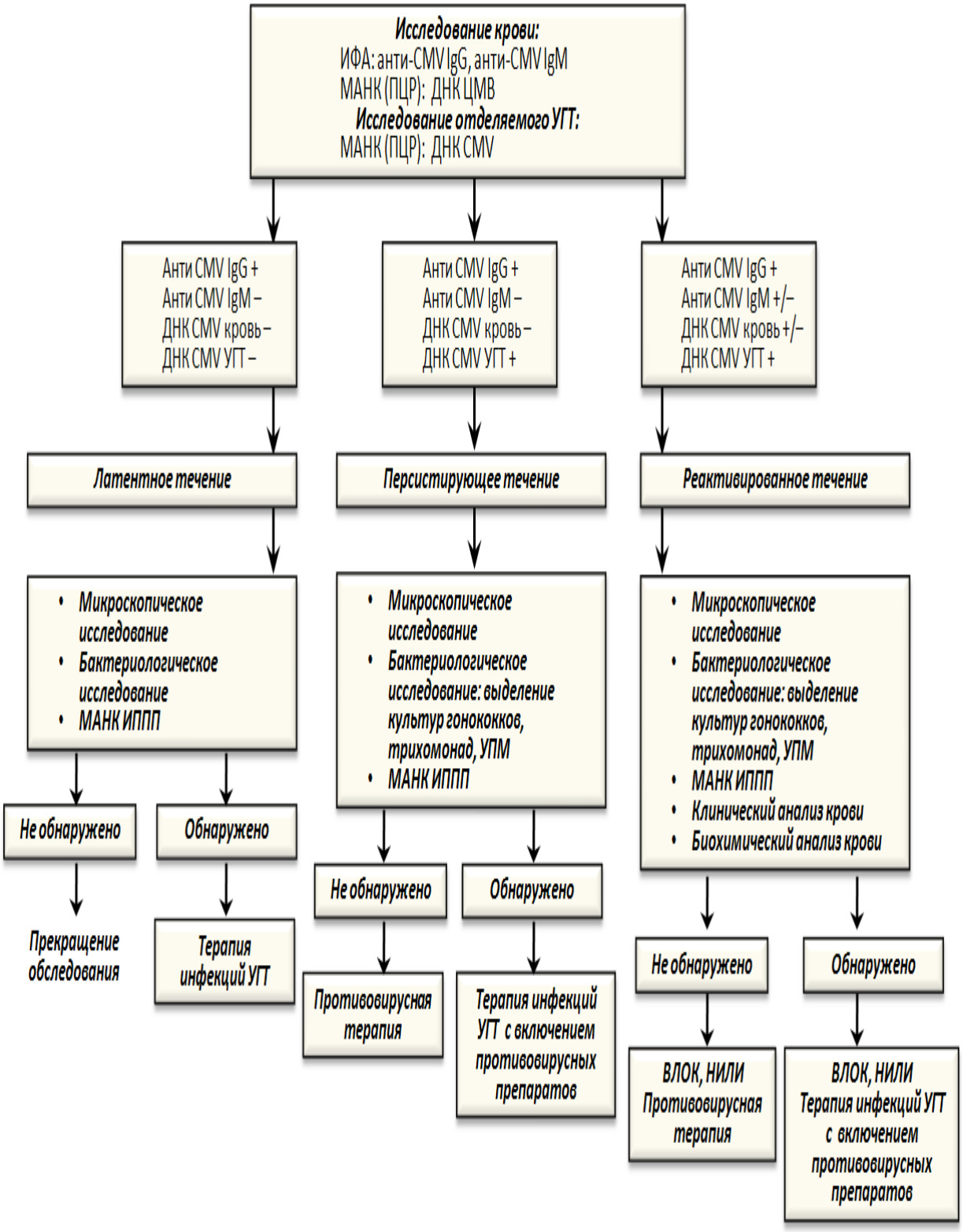
Лечение инфекционных заболеваний УГТ без включения противовирусного препарата (подгруппы С) способствовало положительной динамике, однако, результаты не соответствовали показателям группы контроля и подгрупп IB (персистирующее течение ЦМВИ в сочетании с инфекциями УГТ) и II B (реактивированное течение ЦМВИ в сочетании с инфекциями УГТ).

Терапия инфекций УГТ с включением противовирусного препарата способствовала повышению активности фагоцитоза нейтрофилов в цервикально-вагинальной слизи ($p<0,05$) и достоверно влияла на интенсивность фагоцитоза, индуцировала активацию миелопероксидазы в макрофагах. Было отмечено, что проводимое лечение способствовало снижению активности кислой фосфатазы и значительному снижению, по сравнению с таковыми в контрольной группе НЭ.

При анализе полученных данных, характеризующих динамику основных цитокинов цервикально-вагинальной слизи, было установлено, что проведение терапии способствовало достоверному снижению ИЛ-8 у всех пациенток не зависимо от метода и варианта течения ЦМВИ. В подгруппе с персистирующим монотечением вирусной инфекции было зафиксировано достоверное снижение ФНОα и ИНФγ, а при сочетании с другими инфекционными заболеваниями УГТ снижение ИЛ-4. При реактивации ЦМВИ без сопутствующих инфекций в результате терапии отмечено достоверное повышение ИЛ-1β и ИЛ-10, снижение ФНОα и ИНФγ, а при сочетанном течении снижение ИЛ-4.

На основании проведенного исследования разработан алгоритм ведения женщин с цитомегаловирусной инфекцией и инфекционными заболеваниями урогенитального тракта.

Рисунок №1. **Алгоритм ведения женщин с ЦМВИ и инфекционными заболеваниями УГТ**



## ВЫВОДЫ

1. Установлены основные предикторы цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у женщин. По отношению к группе сравнения у пациенток с ЦМВИ УГТ констатировано преобладание высокой частоты инфекционных заболеваний органов малого таза (75%), в том числе обусловленных инфекциями передаваемыми половым путем (82,58%) ($p<0,05$), патологии желудочно-кишечного тракта (55,90%) и эндокринной системы (31,46%), вирусных заболеваний (82,58%). Развитию ЦМВИ УГТ способствовало большое количество половых партнеров (80,61%), незащищенных (84,55%) и аногенитальных (41,01%) контактов, раннее начало половой жизни (68,26%) ($p<0,05$).
2. Доказана диагностическая ценность комплексного обследования по выявлению маркеров цитомегаловирусной инфекции, что позволило определить основные лабораторные критерии различных вариантов течения ЦМВИ урогенитального тракта у женщин. Персистирующее течение характеризовалось обязательным присутствием в крови пациенток Анти-ЦМВ IgG в сочетании с Ag и ДНК CMV в цервикальном канале; реактивированное течение – наличием в крови как Анти-ЦМВ IgG, так и Анти-ЦМВ IgM и обнаружением Ag и ДНК ЦМВ в цервикальном канале, моче, слюне; латентное течение – наличием в крови Анти-ЦМВ IgG и отсутствием других маркеров инфекции.
3. Выявлены клинико-лабораторные особенности цитомегаловирусной инфекции у женщин с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта. У пациенток с персистирующим течением жалобы отсутствовали в 84%, клинические симптомы - в 98% случаев. При микроскопическом исследовании отмечалось преобладание коккобациллярной флоры и умеренного лейкоцитоза. Наиболее часто диагностировались *HPV* (35,89%), *M.hominis* (14,92%) и *HSV* (4,48%). У пациенток с

реактивированным течением ЦМВИ зарегистрировано наличие субъективной в 94,44% и клинической симптоматики в 100% случаев, преобладание обильной грамвариабельной коккобациллярной флоры и высокого лейкоцитоза при микроскопическом исследовании; обнаружение *N. gonorrhoeae* (53,20%), *C. trachomatis* (50,00%), *T. vaginalis* (40,16%), *M. genitalium* (33,61%), *Candida spp.* (52,53%), *HPV* (60,76%) бактериоскопическим и молекулярно-диагностическим методами обследования. При латентном течении достоверных различий в клинико-лабораторных показателях с группой сравнения не зарегистрировано.

4. В результате исследования крови установлено, что у женщин с персистирующим и реактивированным течением ЦМВИ и инфекционными заболеваниями урогенитального тракта отмечается снижение количества Т-лимфоцитов преимущественно за счет Т-хелперов и естественных киллеров на фоне повышения активности В-лимфоцитов и способности клеток к апоптозу, а также снижение фагоцитарной активности и теста с нитросиним тетразолием, дисбаланс в системе интерферона. При реактивации ЦМВИ на фоне инфекционных заболеваний урогенитального тракта отмечались достоверные отклонения в цитокиновом профиле, что характеризовалось снижением уровня ИЛ-4 и повышением ИЛ-8, ИЛ-10.
5. Исследование местного иммунитета, интерфероновой, ферментной и цитокиновой активности выявило выраженные отклонения у пациенток с реактивированным течением ЦМВИ и инфекционными заболеваниями УГТ. Было установлено повышение количества CD19+ и CD25+ ($p<0,05$), уровня IgG, IgM, IgA, снижение sIg A ($p<0,05$), активности и интенсивности фагоцитоза на фоне повышения активности спонтанного и индуцированного НСТ-теста, неспецифической эстеразы, концентрации ИЛ-8, ФНОα и ИЛ-4 и снижения ИЛ-1β и ИНФγ. Отклонения в местном иммунном статусе при латентном и персистирующем течении ЦМВИ в

сочетании с инфекциями УГТ были обусловлены условно-патогенной и патогенной микрофлорой.

6. Разработаны методы комплексного лечения женщин с цитомегаловирусной инфекцией и инфекционными заболеваниями урогенитального тракта: при персистирующем течении с использованием антибактериальных средств и противовирусного препарата, содержащего полисахарид побегов Solanum tuberosum,

   при реактивированном течении – противовирусного и антибактериальных препаратов, а также транскутанного лазерного облучения крови и процедур местного лазерного воздействия.

7. Комплексная терапия персистирующего течения ЦМВИ и инфекционных заболеваний урогенитального тракта способствовала нормализации микробиома мочеполовых органов у 88,89% пациенток, нормализации субпопуляционного состава лимфоцитов, показателей фагоцитоза нейтрофилов и интерферонового статуса в сыворотке крови и цервикально-вагинальной слизи, что способствовало переходу ЦМВИ в латентное течение у 91,04% .

8. Применение комплексной терапии у женщин с реактивированным течением ЦМВИ и инфекционными заболеваниями урогенитального тракта привело к нормализации микробиома мочеполовых органов у 94,44% пациенток, нормализации соотношения лимфоцитов, уровня естественных киллеров, В-лимфоцитов, фагоцитарного индекса, системы интерферона, иммуноглобулинов, содержания цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1β и ИЛ-10 ФНОα и ИНФγ) в сыворотке крови, отделяемом цервикального канала и влагалища, что способствовало переходу ЦМВИ в латентное течение в 93,04% .

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие субъективной и клинической симптоматики, а также инфекций урогенитального тракта обуславливает необходимость проведения диагностических мероприятий по выявлению цитомегаловирусной инфекции.
2. Для определения цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у женщин необходимо исследование материала из цервикального канала шейки матки, влагалища, уретры, мочи с детекцией ДНК или Ag CMV .
3. Критериями персистирующего течения цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта является выявление Анти-ЦМВ IgG в крови и ДНК или Ag CMV из цервикального канала; реактивированного течения – обнаружение Анти-ЦМВ IgG, и/или Анти-ЦМВ IgM в крови, ДНК или Ag CMV в цервикальном канале, влагалище, крови, слюне; латентного течения – Анти-ЦМВ IgG и отсутствием других маркеров инфекции.
4. У женщин с цитомегаловирусной инфекцией урогенитального тракта, рекомендовано выявление урогенитальных инфекций, а также генитальной и экстрагенитальной патологии.
5. При персистирующем течении ЦМВИ в сочетании с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта показано проведение комплексного лечения антибактериальными средствами и растительным противовирусным препаратом на основе полисахарида побегов Solanum tuberosum.
6. При реактивированном течении ЦМВИ в сочетании с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта рекомендована терапия антибактериальными средствами в комбинации с противовирусным препаратом на основе полисахарида побегов Solanum tuberosum, транскутанного лазерного облучения крови с экспозицией 30 минут через 10 дней двукратно и процедур местного лазерного воздействия с использованием магнито-лазерного комплекса «Матрикс-уролог» по 5 минут ежедневно, 10 сеансов на курс.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ


1. **Чернова, Н. И.** Цитомегаловирусная инфекция (вызывается вирусом герпеса человека 5 типа) / И. М. Каримова, Н. И. Чернова // Методическое руководство для врачей М.: МГМСУ №4, 2006. — 37 с.
2. **Чернова, Н. И.** Герпетическая инфекция: клиника, диагностика, лечение // Методические рекомендации М.: Правительство Москвы, Департамент здравоохранения №38, 2009. — 20с.
3. **Чернова, Н. И.** Лечение цитомегаловирусной инфекции с реактивацией в области малого таза у женщин репродуктивного возраста / Ю. Н. Перламутров, Н. И. Чернова // Материалы международной научно-практической конференции «Современные аспекты онкологии»— Ереван, 2006. — С.197—198.
4. **Чернова, Н. И.** Диагностика и лечение ЦМВИ с реактивацией в области малого таза у женщин репродуктивного возраста / Ю. Н. Перламутров, Н. И. Чернова // Материалы международной научно-практической конференции «Возрастные аспекты дерматокосметологии и дерматовенерологии» — Астана, 2007. — С.198.
5. **Чернова, Н. И.** Цитомегаловирусная инфекция у женщин с патологическими выделениями из малого таза / Н. И. Чернова, Ю. Н. Перламутров, Н. Д. Львов, Е. М. Ахмедова // Материалы V Научно-практической конференции памяти профессора А.Л. Машкиллейсона — М., 2008. — С.157—158.
6. **Чернова, Н.И.** Особенности цитокинового статуса пациенток с бактериально-вирусной инфекцией гениталий / Н. И. Чернова, М. М. Гультяев // Материалы V Научно-практической конференции памяти профессора А.Л. Машкиллейсона — М., 2008. — С.160—161.
7. **Чернова, Н.И.** Иммунологические аспекты бактериально-вирусной инфекции органов малого таза / Ю. Н. Перламутров, Н. И. Чернова, М. М. Гультяев // Материалы V Научно-практической конференции памяти профессора А.Л. Машкиллейсона — М., 2008. — С.154—155.
8. **Чернова, Н. И.** Цитокиновый статус пациенток с бактериально-вирусной инфекцией гениталий / Н. И. Чернова, М. М. Гультяев // Материалы международной научно-практической конференции «Возрастные аспекты дерматокосметологии и дерматовенерологии — Астана, 2009. — С.182.
9. **Чернова, Н.И.** Применение Панавира в терапии генитальной микст инфекции у женщин репродуктивного возраста / Н. И. Чернова //Материалы научно-практической конференции дерматовенерологов Центрального федерального округа РФ— М., 2009. — С.169—171.
10. **Чернова Н.И.** Цитокиновый профиль пациенток с хронической кандидозно-бактериально-вирусной инфекцией гениталий/ Ю. Н. Перламутров, Н. И. Чернова, М. М. Гультяев // Тезисы научных работ III Всероссийского конгресса дерматовенерологов — Казань, 2009. — С.88.
11. **Чернова, Н.И.** Терапия больных с генитальной цитомегаловирусной инфекцией / Ю. Н. Перламутров, Н. И. Чернова // **Врач** – 2010. – №6. – С.71–72.

12. **Чернова, Н. И.** Внутривенное лазерное облучение крови в лечении цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у сексуально активных женщин / Н. И. Чернова, С. В. Москвин // **Физиотерапия, бальнеология, реабилитация** — 2013. — N 5. — С.19—23.
13. **Чернова, Н. И.** Внутривенное лазерное облучение крови в комплексной терапии пациенток с реактивированной формой урогенитальной цитомегаловирусной инфекции / Н. И. Чернова, Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская, С. В. Москвин //Научно-практическая конференция дерматовенерологов Центрального федерального округа РФ «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии» — Москва, 2013. — С.120—122.
14. **Чернова, Н. И.** Применение лазерной терапии в лечении женщин репродуктивного возраста с реактивированной формой цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта / Н. И. Чернова, Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская, С. В. Москвин // XXXIX Международная научно-практическая конференция «Применение лазеров в медицине и биологии» — Харьков, 2013. — С.58—60.
15. **Чернова, Н. И.** Урогенитальная бактериально-вирусная инфекция: эффективные методы лечения / Н. И. Чернова, С. В. Москвин // XXXIX Международная научно-практическая конференция «Применение лазеров в медицине и биологии» — Харьков, 2013. — С.89—90.
16. **Чернова, Н. И.** Лазерная терапия в комплексном лечении женщин с реактивированной формой цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта / Н. И. Чернова, Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская, С. В. Москвин //Материалы юбилейной посвященной 45-летию конференции с международным участием — Москва, 2013. — С.59—60.
17. **Чернова, Н. И.** Терапия реактивированной формы течения цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у женщин / Н. И. Чернова, Ю. Н. Перламутров // **Гинекология** — 2013. — N 7. — С.52—57.
18. **Чернова, Н. И.** Опыт применения панавира и низкоинтенсивной лазерной терапии у пациенток с реактивированной формой урогенитальной цитомегаловирусной инфекции / Н. И. Чернова, С. В. Москвин, С. В. Стовбун, В. А. Кучеров, Д. Ю. Сафронов, М. И. Багаева // **Российский вестник акушера-гинеколога** — 2013. — N 5. — С.66—69.
19. **Чернова, Н. И.** Клинико-лабораторные характеристики сексуально активных женщин с цитомегаловирусной инфекцией урогенитального тракта / Н. И. Чернова // **Уральский медицинский журнал** — 2013. — N 4. — С.52—56.
20. **Чернова, Н. И.** Рациональная терапия урогенитальной бактериально-вирусной инфекции: современные возможности / Н. И. Чернова, Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская, С. В. Москвин // **Клиническая дерматология и венерология** — 2013. — N 4. — С.44—46.
21. **Чернова, Н. И.** Особенности течения цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у сексуально активных женщин / Н. И. Чернова // **Клиническая дерматология и венерология** — 2013. — N 3. — С.69—75.

22. **Чернова, Н. И.** Сочетанная лазерная терапия при реактивированной форме цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста / Ю. Н. Перламутров, Н. И. Чернова, К. Б. Ольховская, С. В. Москвин // **Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры** — 2013. — N 3. — С.45—51.
23. **Чернова, Н. И.** Состояние системного иммунитета у женщин репродуктивного возраста с цитомегаловирусной инфекцией урогенитального тракта / Н. И. Чернова // **Российский вестник акушера-гинеколога** — 2014. — N 2. — С.23—28.
24. **Чернова, Н. И.** Опыт применения Панавира у пациенток с цитомегаловирусной инфекцией / Н. И. Чернова, Ю. Н. Перламутров // **Российский вестник акушера-гинеколога** — 2014. — N 4. — С.49—57.
25. **Чернова, Н. И.** Цитомегаловирусная инфекция у сексуально активных пациентов репродуктивного возраста. Современные подходы к лечению / Н. И. Чернова, Ю. Н. Перламутров, С. В. Москвин // **Клиническая дерматология и венерология** — 2014. — N 2. — С.61—64.
26. **Чернова, Н. И.** Цитомегаловирусная инфекция урогенитального тракта у женщин. / Н. И. Чернова, Ю. Н. Перламутров // **Российский журнал кожных и венерических болезней** — 2014. — N2 . — С.54—60.
27. **Чернова, Н. И.** Цитомегаловирусная инфекция урогенитального тракта у женщин //Тезисы научных работ VII Международного форума дерматовенерологов и косметологов — Москва, 2014. — С.128.
28. **Чернова, Н. И.** Показатели местного иммунитета у женщин при цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта Н. И. Чернова // **Уральский медицинский журнал** — 2014. — N 1. — С.87—92.
29. **Чернова, Н. И. Патент на изобретение** «Способ лечения реактивированной формы цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста» **(RU 2 513 474 C1)** / Ю. Н. Перламутров, Н. И. Чернова, К. Б. Ольховская, С. В. Москвин // 08.04. 2013**. — Бюл. № 11**.

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**CD** – субпопуляционный состав лимфоцитов
**ELISA** – метод количественного определения уровня цитокинов
**Ig** – иммуноглобулины
**NK** – цитотоксические клетки
**sIg** – секреторный иммуноглобулин
**AgCMV** – antigenemia citomegalovirus
**CMV** – citomegalovirus
**ВПЧ** – вирус папилломы человека
**ДНК** – дезоксирибонуклеиновая кислота
**ИЗФ** – индекс завершенного фагоцитоза
**ИЛ** – интерлейкин
**ИППП** – инфекции, передающиеся преимущественно половым путем
**ИФН** – интерферон
**КФ** – кислая фосфатаза
**МПО** – миелопероксидаза
**НАСБА (NASBA)** – Nucleic Acids Sequence Based Amplification
**НСТ-тест** – реакции восстановления нитросинего тетразолия
**НЭ** – неспецифическая эстераза
**ПК** – персональный компьютер
**ПФ** – процент фагоцитоза
**ПЦР** – полимеразная цепная реакция
**тИФА** – твердофазный иммуноферментный анализ
**УГТ** – урогенитальный тракт
**УМП** – условно патогенные микроорганизмы
**ФИ** – индекс фагоцитоза
**ФНО** – фактор некроза опухоли
**ФЭБ** – формалинизированные эритроциты барана
**ЦМВИ** – цитомегаловирусная инфекция
**ЦМВ** – цитомегаловирус