doi: 10.17116/rosakush201717397-101

Эффективность применения Панавира у больных с рецидивирующим генитальным герпесом

К.м.н. С.Е. МЕЛЬНИКОВА[1], д.физ.-мат.н. С.В. СТОВБУН[2] , Е.В. КОРОБКОВА[2], А.В. КИСЕЛЁВ[2], В.А. КУЧЕРОВ[3]

[1]Медицинский центр АЛС-МЕД, Санкт-Петербург, Россия; [2]ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, Москва, Россия; [3]ООО «Лихвинские воды», Тульская область, пос. Рождествено, Россия

Герпесвирусные инфекции занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционно-вирусных заболеваний человека, являются важной медико-социальной проблемой в связи с ростом заболеваемости и увеличением доли распространенных, атипичных и рецидивирующих форм заболевания.

Цель исследования — изучение эффективности препарата Панавир в терапии больных с рецидивирующим генитальным герпесом для оптимизации лечения данной группы пациенток. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 33 пациентки в возрасте от 18 до 44 лет, у которых на основании клинических проявлений и данных лабораторного исследования был установлен диагноз рецидивирующего генитального герпеса. Всем пациенткам проведено клинико-лабораторное, общесоматическое, гинекологическое обследование. Для диагностики генитального герпеса использован метод полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Установлено, что Панавир является эффективным и безопасным препаратом в лечении больных с рецидивирующим генитальным герпесом, сокращает длительность клинических проявлений рецидива и увеличивает период ремиссии в 1,5—2 раза. **Заключение.** Препарат Панавир может широко применяться для лечения больных с генитальным герпесом.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, рецидивирующий генитальный герпес, лечение, Панавир.

Efficacy of Panavir in patients with recurrent genital herpes

S.E. MELNIKOVA, Cand. Med. Sci.[1]; S.V. STOVBUN, Phys.-Math.D[2]; E.V. KOROBKOVA[2]; A.V. KISELEV[2]; V.A. KUCHEROV[3]

[1]ALS-MED Medical Center, Saint Petersburg, Russia; [2]N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; [3]OOO "Likhvinskie Vody" Rozhdestveno Settlement, Tula Region, Russia

Herpesvirus infections take the lead in the structure of human infectious viral diseases and are an important sociomedical problem due to increases in the incidence and proportion of common, atypical, and relapsing forms of the disease. **Objective:** to investigate the efficacy of Panavir in treating patients with recurrent genital herpes to optimize the treatment of this patient group. **Subjects and methods.** 33 patients aged 18 to 44 years who were diagnosed with recurrent genital herpes on the basis of clinical manifestations and laboratory findings were followed up. All the patients underwent clinical, laboratory, general somatic, gynecological examinations. Polymerase chain reaction was used to diagnose genital herpes. **Results.** Panavir was found to be an effective and safe drug in the treatment of patients with recurrent genital herpes, reduces the duration of clinical manifestations of a recurrence, and increases the period of remission by 1.5—2-fold. **Conclusion.** The drug may be commonly used to treat patients with genital herpes.

Keywords: herpes simplex virus, recurrent genital herpes, treatment, Panavir.

В клинической медицине вирусным инфекциям отводится важная роль. Заболевания, вызванные вирусами семейства *Herpesviridae*, занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционно-вирусных заболеваний человека. Герпесвирусы вызывают поражение практически всех органов и систем человека, а клинические проявления инфекции чрезвычайно разнообразны как по локализации, так и по распространенности и тяжести процесса [1—3].

ВПГ-1, ВПГ-2 и цитомегаловирусу принадлежит значительная роль в этиологии невынашивания беременности, нарушении эмбрио- и органогенеза, поражении фетоплацентарного комплекса, врожденной патологии плода и заболеваемости новорожденных [4].

Помимо местных изменений, генитальная локализация ВПГ-инфекции ассоциируется с серьезными осложнениями, такими как хронический эндометрит, эндо- и экзоцервициты, вульвиты, уретриты, бесплодие и др. [4, 5].

По антигенной структуре ВПГ подразделяются на два типа (ВПГ-1 и ВПГ-2).

По данным ВОЗ, заболевания, возбудителями которых является ВПГ, занимают второе место (15,8%) после гриппа (35,8%) как причина смерти от вирусных инфекций. Большинство людей инфицируются ВПГ-1 в раннем детстве, а ВПГ-2 чаще всего в период пубертата или при начале половой жизни. Имеются данные, что к 5-летнему возрасту около 60% детей уже инфицированы ВПГ, а к 15 годам — почти 90% детей и подростков [2, 4, 6]. Заболеваемость генитальным герпесом в России за период с 1993 по 2013 г. выросла с 8,5 до 18,4 случая на 100 000 населения.

Герпесвирусная инфекция, локализованная на наружных и внутренних половых органах (генитальный герпес — ГГ), — одна из самых распространенных форм герпетической инфекции. Около 90% населения во всех странах мира инфицировано одним или несколькими типами

© Коллектив авторов, 2017

e-mail: fotosmelnikova@mail.ru

ВПГ, а рецидивирующие герпетические инфекции встречаются у 9—12% жителей разных стран. Число зарегистрированных случаев ГГ за последнее десятилетие прошлого века увеличилось на 168%. ВПГ-1 чаще поражает кожу лица, конечностей и слизистую оболочку полости рта, конъюнктиву. ВПГ-2 чаще выделяется при поражении кожи и слизистой оболочки урогенитального тракта (70—80%). Однако в последние годы во многих странах отмечена тенденция к выявлению этиологической роли ВПГ-1 и ВПГ-2 при всех локализациях заболевания. По данным статистики, ВПГ-1 является причиной ГГ в 20—30% случаев, таким же образом ВПГ-2 может быть причиной лабиального герпеса и в основном передается при орально-генитальных контактах [1, 6]. Распространенность ВПГ-2 среди женщин колеблется от 7 до 40% (в среднем 20%), но только у 5% имеются клинические проявления ГГ. Частота выявления ВПГ-2 значительно варьирует в зависимости от ряда факторов (возраст, характер половой жизни, социально-культурный уровень населения и т.д.) [1, 6, 7].

ВПГ обладает одинаковым тропизмом к эпителиальным и нервным клеткам. Первичное заражение вирусом сопровождается размножением его в месте проникновения и дальнейшим перемещением либо нейрогенным, либо лимфогематогенным путем. В результате выраженного эритротропизма вируса гематогенный путь распространения инфекции играет большую роль в поражении новых клеток, при этом ВПГ взаимодействует не только с эритроцитами, но и с лейкоцитами. Они защищают вирус при его диссеминации от клеток макрофагального ряда. В конечном итоге ВПГ из входных ворот инфекции эндоневрально, периневрально, интрааксонально или по шванновским клеткам достигает паравертебральных ганглиев, где переходит в латентное состояние и находится в них пожизненно. Активацию и репликацию ВПГ в организме контролируют различные составляющие клеточного и гуморального иммунитета: цитотоксические Т-лимфоциты, естественные киллеры, мононуклеарные фагоциты, интерфероны, цитокины и различные классы иммуноглобулинов. У пациенток с ГГ отмечается наличие иммунодефицитного состояния, сопровождающегося угнетением функциональной активности иммунокомпетентных клеток и клеток моноцитарно-макрофагального ряда [2, 3, 5].

Клинические проявления герпетической инфекции находятся в прямой зависимости от следующих факторов [2—4]:

— локализации поражений;

— пола (женщины страдают чаще ГГ);

— возраста (пик заболеваемости приходится на сорокалетних);

— интенсивности воспалительного процесса;

— вирулентности штамма;

— способности организма к защитным иммунным реакциям.

Спектр клинических проявлений герпетической инфекции отличается значительным разнообразием.

При ГГ поражаются слизистые оболочки полового члена, вульвы, влагалища, цервикального канала и т.д. [2, 3, 5].

При поражении урогенитального тракта выделяют три стадии герпетической инфекции [3]:

— 1-я стадия — поражение герпесом наружных половых органов;

— 2-я стадия — герпетические кольпиты, цервициты, уретриты;

— 3-я стадия — герпетические поражения эндометрия, придатков матки, мочевого пузыря.

При определении формы ГГ выделяют следующие типы [2, 3]:

— первичная ВПГ-инфекция;

— первый клинический эпизод непервичной ВПГ-инфекции;

— рецидивирующая ВПГ-инфекция;

— атипичная, бессимптомная.

При первичной ВПГ-инфекции, когда человек впервые сталкивается с вирусом, в крови отсутствуют антитела к ВПГ. Она может протекать симптомно или бессимптомно, как это происходит в большинстве случаев (65%) [1, 2, 4].

Непервичная инфекция наблюдается у женщин, уже имеющих антитела к одному из типов ВПГ. Чаще встречается вариант непервичного ГГ, когда человек, уже имеющий антитела к ВПГ-1, впервые инфицируется ВПГ-2, и в анамнезе отсутствуют эпизоды ГГ.

Рецидивирующая инфекция диагностируется у пациенток, имеющих одновременно симптомы ГГ и антитела к ВПГ. Инкубационный период при первичной инфекции длится от 2 до 14 дней. Клинические симптомы наблюдаются в течение 18—22 дней. Острый период характеризуется появлением на эритематозном фоне везикулезных высыпаний на коже половых губ, промежности, слизистой оболочке влагалища, шейки матки. Пузырьки через 1—2 дня вскрываются с образованием мокнущих эрозий, реже — язвочек, которые в дальнейшем эпителизируются без образования рубцов. Бессимптомное слущивание поврежденного вирусом эпителия наблюдается в течение следующих 2 нед [2, 3, 5].

У 50% больных до возникновения видимых очагов поражения отмечаются такие продромальные симптомы, как боль, зуд, жжение, парестезии в области гениталий, невралгия в ягодичной, паховой, бедренной областях, а также общая симптоматика — недомогание, озноб, лихорадка, иногда наблюдается увеличение регионарных лимфатических узлов. Вирус выделяется в течение 1—3 мес после инфицирования.

Непервичная генитальная инфекция характеризуется более мягким течением: боль, жжение и зуд слабо выражены, длительность клинических проявлений около 15 дней, а продолжительность слущивания поврежденного эпителия составляет всего около 4 дней.

В зависимости от частоты обострений выделяют следующие формы течения инфекции [2, 3]:

— легкая форма течения — 1—2 рецидива в год;

— среднетяжелая форма — 3—4 рецидива в год;

— тяжелая форма — 6—8 и более рецидивов в год;

—постоянно-рецидивирующая (перманентная) форма — 3—4 рецидива в месяц.

В настоящее время в 30—60% случаев ГГ протекает атипично, т.е. без появления характерных герпетических высыпаний, включая первичный эпизод заболевания. Атипичный вариант может протекать в виде отечной или зудящей формы. При отечной форме наблюдаются гиперемия и диффузный отек вульвы. Для зудящей формы характерно наличие выраженного зуда при практически неизмененном виде кожи и слизистой оболочки гениталий. К атипичным формам ГГ относится и ВПГ-инфекция, проявляющаяся глубокими трещинами кожи и подлежа-

щих тканей половых губ, сопровождающимися резкой болезненностью. К атипичным проявлениям ГГ у женщин относятся вульводиния, вульвовагиниты, эндометриты, сальпингоофориты, проктиты, уретриты и циститы герпетической этиологии при отсутствии в анамнезе типичных герпетических высыпаний на половых путях. Особой атипичной формой ГГ является нейропатия, при которой больные предъявляют жалобы только на боли различной интенсивности по ходу пораженных веток нервов наружных половых органов, ягодиц и нижних конечностей, усиливающихся при контакте с одеждой, физической нагрузке, переутомлении. При тазовом ганглионеврите женщины жалуются на диспареунию, ноющие боли внизу живота, иррадиирующие в промежность и прямую кишку. Следует отметить, что эти формы ГГ трудно поддаются лечению, сопровождаются нарушением сексуальной и репродуктивной функций женщин [2, 3, 5].

Лабораторные исследования при герпетической инфекции необходимы для постановки правильного диагноза и выбора метода лечения. При подозрении на герпетическую инфекцию исследуются соскобы из уретры, цервикального канала, влагалища, мазки-отпечатки с мест поражения, содержимое везикул на наличие ВПГ [2, 5, 8, 9].

Одним из наиболее достоверных методов диагностики герпетической инфекции является *культуральный* метод — выделение вируса и его типирование. Чувствительность метода составляет 80—100%, специфичность 100%, время выполнения — 2—5 дней.

Выявление антигена ВПГ осуществляется с помощью следующих методов: *МФА — метода флюоресцирующих антител* и *ИФА — иммуноферментного анализа*, с использованием специфических антител — флюоресцирующих иммуноглобулинов или моноклональных антител против ВПГ, конъюгированных с ферментом (пероксидазой хрена). В основе этих методов лежит реакция специфического связывания антиген-антитело. Чувствительность метода — 70—75%, специфичность — 90%.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР), реакция гибридизации позволяют определить вирусный геном. Чувствительность метода — 95%, специфичность — 90—100%.

Серологическая диагностика — выявление специфических противогерпетических антител в сыворотке крови. Чувствительность метода — 95—99%, специфичность — 95—100%. Метод основан на обнаружении в венозной крови антител иммуноглобулинов класса A, M и G (IgA, IgM и IgG). При первичном инфицировании вначале появляются антитела класса M, достигая максимума к 2 мес, сменяясь затем на IgG. Антитела к ВПГ Ig класса G остаются у человека на всю жизнь, при этом будет отмечаться нарастание титра при обострениях. IgM, как правило, больше не определяются. В тяжелых случаях возможно появление IgM на фоне увеличения титра IgG.

Терапия ГГ представляет особенные трудности, что обусловлено постоянной персистенцией вируса в организме, длительным рецидивирующим течением, высокой частотой латентных форм. Лечение должно быть комплексным и проводится с учетом фазы течения заболевания. Длительность, интенсивность и объем терапии определяются клинической формой заболевания и тяжестью его течения, а также периодом болезни, возрастом, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний [2, 3, 5, 9]. Так как нет методов лечения, гарантирующих полное излечение от инфекции, то основными задачами комплексной терапии герпесвирусных заболеваний являются следующие [2, 5, 10, 11]:

— подавление репликации вирусов с целью ограничения распространения инфекции и предотвращение рецидива заболевания;

— коррекция иммунного статуса больного с целью формирования полноценной защиты организма.

Критериями оценки эффективности лечения являются:

— уменьшение времени везикуляции;

— уменьшение времени эпителизации;

— уменьшение площади поражения;

— уменьшение/исчезновение общеинтоксикационного синдрома;

— увеличение продолжительности ремиссии в 1,5—2 раза и более;

— уменьшение частоты осложнений: ганглионеврит и др.

Для лечения герпесвирусных заболеваний, вызываемых ВПГ-1 и ВПГ-2, применяют системно и местно противовирусные препараты. Исследования отечественных специалистов показывают эффективность назначения противовирусных препаратов в сочетании с препаратами, обладающими иммунокорригирующим действием [2, 3, 5].

Примененяют иммуномодуляторы общего назначения, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы, курсы интерферонов или индукторов интерферонов. Перед назначением препаратов целесообразно исследование интерферонового статуса [2].

Выделяют три класса иммуномодуляторов [2, 5]:

1-й класс — эндогенные цитокины — интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующие факторы, фактор активации макрофагов, фактор некроза опухолей, эритропоэтины и др.

2-й класс — экзогенные иммуномодуляторы естественного происхождения, в том числе вирусы, микроорганизмы, их эндотоксины, липополисахариды, глюканы, растительные фракции и биологически активные вещества.

3-й класс — синтетические высоко- и низкомолекулярные препараты, среди которых имеются поверхностно-активные вещества (адаптогены), мурамильные пептиды, инозин пранобекс, производные пирана, имидазола, флуорена, фосфорорганические соединения и др.

В последние годы для лечения герпетической инфекции широко используются препараты растительного происхождения, одним из таких является отечественный препарат Панавир. Основное действующее вещество — гексозный гликозид. Панавир блокирует синтез вирусных белков, индуцирует синтез эндогенных интерферонов, с чем и связана его способность тормозить репликацию вируса простого герпеса в инфицированных клетках, приводить к существенному снижению инфекционной активности вируса, повышает жизнеспособность инфицированных клеток. Панавир хорошо переносится. Клинические испытания показали отсутствие мутагенного, тератогенного, канцерогенного, пирогенного действия. Препарат выпускается в формах для системной и местной терапии.

Цель исследования — изучение эффективности препарата Панавир в терапии больных с рецидивирующим ГГ для оптимизации лечения данного контингента пациенток.

Материал и методы

Исследования проводились на базе медицинского центра АЛС-МЕД Санкт-Петербурга. Под наблюдением находились 33 женщины в возрасте от 18 до 44 лет, у которых на основании клинического течения и данных лабораторного исследования был установлен диагноз рецидивирующего ГГ. Всем пациенткам проведено клинико-лабораторное, общесоматическое, гинекологическое обследование. Для лабораторного подтверждения ГГ использовался метод полимеразной цепной реакции.

У больных, включенных в исследование, наблюдались следующие симптомы: у 30 (91%) высыпания, сопровождающиеся болезненностью, зудом и жжением, у 13 (40%) недомогание, слабость, головная боль.

Среди пациенток давность заболевания до 1 года имели 8 (25%) больных, от 1 года до 5 лет — 19 (58%), 5—10 лет — 6 (19%).

Основными клиническими проявлениями рецидива ГГ были пузырьковые высыпания в области половых органов, на месте которых в дальнейшем образовывались эрозивные поверхности.

Тяжелая форма заболевания наблюдалась у 4 (13%) больных (более 6—8 рецидивов в год), средней тяжести — у 9 (28%) (не более 6 рецидивов в год), легкая — у 20 (61%) пациенток (не более 3—4 рецидивов в год). Длительность рецидивов до лечения составляла до 5—7 дней у 6 (19%) больных, 7—10 дней у 23 (70%), 10 дней и более у 4 (13%). При гинекологическом осмотре пузырьковые высыпания и эрозивные элементы наблюдались на коже вульвы и перианальной области: на больших половых губах у 19 (58%), в области малых половых губ у 10 (33%), около анального отверстия у 4 (13%).

Для лечения использовали противовирусный препарат Панавир, на курс — 5 инъекций 0,004% раствора. Область высыпаний пациентки обрабатывали самостоятельно гелем Панавир 3—4 раза в день в течение 3—5 дней. Другие препараты наружного и системного действия не применялись.

Оценка эффективности препарата проводилась согласно общепринятым критериям:

— значительное улучшение — сокращение длительности рецидива и/или увеличение длительности ремиссии в 2 раза и более;

— улучшение — сокращение длительности рецидива и/или увеличение длительности ремиссии менее чем в 2 раза;

— отсутствие эффекта — отсутствие изменения течения местных и общих проявлений заболевания.

Лечение считали эффективным при значительном улучшении и улучшении.

Оценка эффективности лечения проводилась по регрессу субъективных симптомов, сокращению длительности рецидива и увеличению длительности ремиссии.

Результаты и обсуждение

На фоне проведенного лечения Панавиром регресс таких симптомов, как боль, жжение, зуд, наблюдался у пациенток через 2,29±0,13 дня (при предыдущих рецидивах без лечения — через 3,8±0,15 дня). Окончательная эпителизация эрозивно-язвенных очагов отмечалась через 5,4±0,14 дня от начала лечения (при предыдущих рецидивах без лечения — через 8,85±1,12 дня). Длительность рецидива у наблюдаемых больных после лечения снизилась почти в 1,5—2 раза, особенно у лиц, имеющих длительность рецидива от 7 дней и более. Среди пролеченных пациенток 26 (80%) отметили противовоспалительный, обезболивающий и эпителизирующий эффекты геля Панавир. При оценке отдаленных результатов лечения через 1, 3 и 6 мес наблюдения длительность периода ремиссии увеличилась в 1,5—2 раза у 27 (82%) пациенток. Значительное улучшение наступило у 19 (58%) больных, улучшение — у 8 (25%), отсутствие эффекта зарегистрировано у 4 (12%). Таким образом, лечение было эффективным у 29 (88%) больных. При лечении Панавиром не было выявлено осложнений и побочных эффектов. Эффективность лечения была расценена и врачом, и пациентами как хорошая.

Вывод

Панавир является эффективным и безопасным препаратом в лечении больных с рецидивирующим генитальным герпесом — сокращает длительность рецидива и увеличивает период ремиссии в 1,5—2 раза. На фоне лечения панавиром наблюдается более быстрое купирование симптомов заболевания и улучшение самочувствия больных. Препарат Панавир может широко применяться для лечения генитального герпеса.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вольпи А. Эволюция эпидемиологии инфекции, вызванной вирусами простого герпеса. Материалы III Российского герпес-форума «Современные представления о диагностике и лечении герпетической инфекции». Приложение к журналу «Вестник дерматологии и венерологии». М. 2008;1-2. Volpi A. [Evolution of epidemiology of the infection caused by viruses simple herpes]. Annex to the magazine the Messenger of dermatology and venerology. «Vestnik dermatologii i venerologii». Materials III Russian herpes forum: Modern ideas of diagnostics and treatment of a herpetic infection. Moscow. 2008;1-2. (In Russ.).
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. *Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей*. СПб.: СпецЛит. 2006;303. Isakov VA, Arkhipova EI, Isakov DV. *Herpesvirusnye infektsii cheloveka: Rukovodstvo dlya vrachei*. [Gerpesvirus infection of the person: Guide for physicians]. St.-Petersburg: Special litas. 2006;303. (In Russ.).
3. Пухнер А.Ф., Козлова В.И. *Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий, передаваемые половым путем: Монография*. М.: Предтеча. 2010;792. Pukhner AF, Kozlova VI. *Virusnye, khlamidiinye i mikoplasmennye bolezni genitalii,*

peredavaemye polovym putem: Monografiya. [Viral, chlamydial and mycoplazma diseases of genitals, sexually transmitted: Monograph]. Moscow: Predtecha. 2010;792. (In Russ.).

4. Прилепская В.Н. *Генитальный герпес и репродуктивное здоровье*. Материалы 3-го Российского герпес-форума: Современные представления о диагностике и лечении герпетической инфекции. Приложение к журналу Вестник дерматологии и венерологии 2008;7-9. Prilepskaya V.N. *Genital'nyi herpes i reproduktivnoe zdorov'e.* [Genital herpes and reproductive health]. Annex to the magazine Messenger of dermatology and venerology. Materials III Russian herpes forum: Modern ideas of diagnostics and treatment of a herpetic infection. Moscow. 2008;7-9. (In Russ.).
5. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Осадчев В.Б. *Папилломавирусная и герпетическая инфекции в акушерстве и гинекологии*. М. 2007;3-20. Podzolkova NM, Sozayeva LG, Osadchev VB. *Papillomavirusnaya i gerpeticheskaya infektsii v akusherstve i ginekologii*. [Papillomavirus and herpetic infections in obstetrics and gynecology]. Moscow. 2007;3-20. (In Russ.).
6. ВОЗ. Информационный бюллетень. 2013;110. WHO. [Newsletter]. 2013;110. (In Russ.).
7. Бартон С.Э. Генитальный герпес: европейский взгляд на проблему. *Гинекология*. 2007;Экстравыпуск:3-4. [Barton SE. Genital herpes: European view of a problem. *Gynekologiya*. 2007;Ekstravypusk:3-4. (In Russ.)].
8. *Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем*. М. 2006;102-114. *Evropeiskie standarty diagnostiki i lecheniya zabolevanii, peredavaemykh polovym putem*. [European standards of diagnostics and treatment of diseases, sexually transmitted]. Moscow. 2006;102-114. (In Russ.).
9. CDC: Centers for Disease Control and Preventions. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR Recomm Rep. 2002;51(RR-6):1-78.
10. Мартынов В.А. *Герпетическая инфекция*. Рязань. 2007;64. Martynov VA. *Gerpeticheskaya infektsiya*. [Herpetic infection]. Ryazan. 2007;64. (In Russ.).
11. Мелехова Н.Ю. *Вирусные инфекции и патология репродукции*. Смоленск. 2008;8-13. Melekhova N.Yu. *Virusnye infektsii i patologiya reproduktsii*. [Viral infections and pathology of a reproduction]. Smolensk. 2008;8-13. (In Russ.).

Поступила 27.03.17