

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.9:616.61–002.151–022.39–055.2–053:618.173] -07–097

Оригинальная статья

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

А. М. Кутдусова — ГБОУ ВПО Башкирский ГМУ Минздрава России, кафедра инфекционных болезней с курсами дерматовенерологии и косметологии ИПО БГМУ, аспирант.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS

A. M. Kutdusova –Bashkir State Medical University, Department of Infectious Diseases with Courses of Dermatology and Cosmetology, Post-graduate.

Дата поступления — 26.03.2012 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Кутдусова А. М. Клинико-иммунологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом у женщин различных возрастных групп // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 765–769.

Цель: изучить клинико-иммунологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом у женщин различных возрастных групп. **Материал и методы.** Изучены клинико-лабораторные особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом у 148 женщин в возрасте от 17 до 65 лет, разделенных на две группы: первая (101 чел.) — больные с нормальным ритмом менструаций, вторая (47 чел.) — женщины климактерического периода. У 57 женщин (36 из первой, 21 из второй группы) со среднетяжелым и тяжелым течением болезни определяли содержание CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺ — субпопуляций лимфоцитов периферической крови. **Результаты.** В сравниваемых группах выявлены достоверные различия в длительности лихорадки, частоте геморрагического синдрома и структуре осложнений. Обнаружена однонаправленная тенденция к увеличению значительно сниженных абсолютных показателей изученных субпопуляций лимфоцитов в динамике заболевания, но к периоду ранней реконвалесценции при тяжелой форме болезни они не достигли нормы. У женщин старшей возрастной группы наблюдалось более глубокое повреждение и длительное восстановление иммунной системы. **Заключение.** Полученные клинико-иммунологические данные свидетельствуют о том, что у молодых женщин ответная реакция иммунной системы на ГЛПС развивалась быстрее и сильнее, чем у лиц женского пола климактерического периода.

Ключевые слова: субпопуляции лимфоцитов, ГЛПС, женщины различных возрастов.

Kutdusova A. M. Clinical and immunological characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in women of different age groups // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012. Vol. 8, № 3. P. 765–769.

Objective: To evaluate the clinical and immunological features of the hemorrhagic fever with renal syndrome in women of different age groups. **Materials and methods:** Clinical and laboratory characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in 148 women aged 17 to 65 years old have been investigated. Patients have been divided into two groups: group I included 101 patients with normal menstrual rhythm, group II included 47 female patients with menopause. In 57 women (36 from group I, 21 — from group II) the content of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺ — subpopulations of peripheral blood lymphocytes has been determined. **Results:** In compared groups significant differences in structure and frequency of complications of the disease have been revealed. Unidirectional tendency to increase significantly reduced absolute rates of investigated lymphocyte subpopulations in dynamics of the disease has been identified. It also has been stated that by the time of early convalescence in case of severe form of HFRS the indices did not reach the standard level. In an older group of women deeper damage and long-term recovery of immune system have been marked. **Conclusion:** According to the results of clinical and immunological studies the research work has revealed that in young women the response of the immune system to HFRS has developed faster and stronger than that in patients during the menopause period.

Key words: lymphocyte subpopulations, hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), women of different age groups.

Введение. Территория Республики Башкортостан (РБ) является одним из крупных и активных эндемических очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Уровень заболеваемости ГЛПС в РБ ежегодно превышает среднероссийские показатели в 8–10 раз [1, 2]. На современном этапе доказано, что кардинальная роль в патогенезе ГЛПС отводится иммунным механизмам [1–6]. Однако вопрос об иммунопатогенезе ГЛПС у лиц женского пола остается малоизученным. Согласно проведенным ранее исследованиям, у женщин как гуморальная, так и клеточная составляющие иммунного ответа более активны, чем у мужчин [7–9]. Известно, что

гормоны рассматриваются как факторы, воздействующие на иммунный статус организма. В частности, половые гормоны определяют гендерные различия в иммунной системе мужчин и женщин [8, 9]. Кроме того, актуальным является вопрос о характере течения ГЛПС у женщин фертильного возраста и в менопаузе в связи с гормональной перестройкой организма [7, 9].

Цель: изучение клинико-иммунологических особенностей ГЛПС у женщин различных возрастных групп.

Методы. Проведен анализ историй болезни 148 женщин в возрасте от 17 до 65 лет, находившихся на лечении в ИКБ № 4 г. Уфы в 2006–2009 гг. Женщины были разделены на две группы: 1-я группа (101 чел.) — больные с нормальным ритмом менструаций, 2-ю группу (47 чел.) составили женщины климак-

Ответственный автор — Кутдусова Алия Минзагитовна.

Адрес: РБ, г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37, кор. 4.

Тел.: 89053084117.

E-mail: Rmurzabaeva@yandex.ru

терического периода. Иммуный статус определялся у 57 лиц женского пола с ГЛПС в возрасте от 17 до 65 лет, разделенных на две возрастные группы: в 1-й группе 36 и во 2-й 21 человек. Заболевание протекало в среднетяжелой форме в 31, в тяжелой форме в 26 случаях.

Изучение субпопуляций лимфоцитов периферической крови проводилось непрямой иммунофлюоресцентным методом (НПО «СОРБЕНТ» НИИ иммунологии Минздрава России) с использованием моноклональных антител серии ИКО (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺).

Подсчет осуществлялся люминесцентным микроскопом ЛЮМАМ (ПО «ЛОМО», Санкт-Петербург).

В качестве описательной статистики использовались медиана, перцентили, максимальные и минимальные значения показателей.

Для определения различий между группами использовался U-критерий Манна — Уитни.

В качестве контроля использовались иммунограммы практически здоровых женщин двух соответствующих групп по 20 человек.

Результаты. Диагноз ГЛПС подтверждался в реакции непрямой иммунофлюоресценции и на основании клинико-лабораторных, эпидемиологических данных, УЗИ почек.

Средний возраст женщин 1-й группы составил 33,7±0,9 года, 2-й — 46±1,3 года (p=0,035). Среди женщин обеих групп заболевание протекало в легкой форме в 10 (6,8%), в среднетяжелой в 94 (63,5%) и в тяжелой в 44 (29,7%) случаях.

При этом у женщин фертильного возраста чаще регистрировалась среднетяжелая форма ГЛПС (45,3%). У 62 (42%) женщин обеих групп выявлены сопутствующие заболевания, чаще у женщин климактерического периода (83%), среди которых встречались хронический гастрит (p=0,026), гипертоническая болезнь (p=0,018) и хронические пиелонефриты (p=0,016).

Анализ клинической картины ГЛПС показал, что в обеих группах наблюдались общая слабость, бессонница, жидкий стул, олигоурия, эмоциональная лабильность. Примечательно, что у женщин 2-й группы при среднетяжелой форме болезни достоверно чаще отмечались сильные разлитые головные боли (p=0,045), тошнота (p=0,032), рвота (p=0,018), боли в животе (p=0,011), гипертонзия (p=0,008).

У женщин 1-й группы при легком и среднетяжелом течении ГЛПС длительность лихорадки была достоверно меньше (6,1±0,3 и 7,7±0,3 суток, p=0,001), чем у лиц старшей возрастной группы: 8,25±0,3 и 9,3±0,7 суток соответственно (p=0,015).

При тяжелой форме ГЛПС длительность лихорадки оказалась одинаковой в обеих группах: 8,5±1,4 суток.

Геморрагический синдром выявлялся при среднетяжелом и тяжелом течении болезни в 64,4% случаев в 1-й и в 76,6% во 2-й группе в виде петехий, кровоизлияний в склеры, носовых кровотечений. У лиц 1-й возрастной группы при тяжелом течении ГЛПС чаще наблюдалась геморрагическая энантема на слизистой мягкого неба (19,8%), (p=0,0001). У одной женщины фертильного возраста развилось необильное маточное кровотечение.

В анализах крови выявлялась тромбоцитопения, достоверно чаще у пациенток 1-й группы при легкой и среднетяжелой форме болезни в стадии разгара (p=0,002 и p=0,043).

При тяжелой форме болезни в фазе олигоурии выявлялись наиболее низкие показатели тромбоцитов с одинаковой частотой в обеих группах женщин (p=0,23) и составили 102,3±7,8×10⁹/л. У женщин сравниваемых групп развивался лейкоцитоз до 10,1±1,1×10⁹/л при тяжелой форме заболевания уже в лихорадочном периоде (p=0,008), а при среднетяжелой — в стадии разгара (p=0,032 и p=0,022 соответственно). При тяжелом течении ГЛПС у женщин обеих групп пиковые уровни мочевины и креатинина регистрировались в олигоурическом периоде и составили 16,1±1,15мм/л и 369,6±28,6 мкм/л в 1-й и 18,6±3,3 мм/л и 403,2±32,3 мкм/л во 2-й группе. С 3–5-го дня болезни наблюдалась протеинурия (от 0,003 до 16,5 г/л) в виде «белкового выстрела».

При анализе развившихся осложнений ГЛПС в сравниваемых группах выявлены определенные особенности. У женщин фертильного возраста чаще наблюдались специфические осложнения (p=0,043). Так, инфекционно-токсический шок развивался у 10,9% больных 1-й группы против 2% у лиц старшего возраста и острая почечная недостаточность в 5 случаях (4,9%) только у женщин с сохраненным ритмом менструаций.

Бактериальные осложнения в виде инфекций мочевыводящих путей регистрировались у пяти женщин из 2-й и только у двух из 1-й группы и проявлялись упорной пиурией, субфебрилитетом вплоть до периода ранней реконвалесценции. Все осложнения были купированы, летальных случаев среди анализированных больных не было.

При исследовании субпопуляций лимфоцитов у пациенток обеих групп со средней степенью тяжести ГЛПС (табл. 1) в период олигоурии наблюдалось снижение абсолютного количества CD3⁺, CD4⁺ и CD19⁺ лимфоцитов по сравнению с показателями здоровых лиц, при этом снижение уровня CD3⁺ клеток как в 1-й (Me=0,98; P25=0,89; P75=1,12), так и во 2-й группе (Me=0,94; P25=0,87; P75=0,98) было статистически значимым (p=0,0001 в обеих группах). Аналогичные изменения наблюдались при изучении количества CD19⁺ лимфоцитов у женщин 1-й (Me=0,17; P25=0,14; P75=0,22) и 2-й (Me=0,18; P25=0,16; P75=0,22) возрастных групп относительно групп контроля (Me=0,21; P25=0,16; P75=0,24 и Me=0,23; P25=0,18; P75=0,16 соответственно). У женщин фертильного возраста наблюдалась лишь тенденция к снижению содержания CD4⁺ клеток (p=0,543), тогда как у женщин 2-й группы этот показатель снижался достоверно (p=0,001). В стадии полиурии отмечалось статистически значимое повышение абсолютного количества изученных субпопуляций лимфоцитов. В фазу ранней реконвалесценции сохранялись существенно превышающие норму уровни CD3⁺ лимфоцитов в обеих группах, а CD4⁺ и CD19⁺ клеток — только в группе молодых пациенток.

При среднетяжелом течении ГЛПС в разгар болезни определялась тенденция к нарастанию показателей супрессоров / цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺), в периоде полиурии они существенно превысили значения контроля и нормализовались в периоде реконвалесценции в обеих группах больных. В 1-й группе в периоде олигоанурии выявлено достоверное увеличение абсолютного числа естественных киллеров (CD16⁺), в последующие фазы их количество в обеих группах было в пределах нормы.

При тяжелой форме ГЛПС в показателях клеточного иммунитета наблюдались более выраженные изменения (табл. 2). В период разгара заболевания

отмечалось достоверное уменьшение абсолютно-го числа CD3⁺, CD4⁺ и CD19⁺ клеток по сравнению с их показателями в группах здоровых лиц. В стадиях полиурии и выздоровления количество CD3⁺-лимфоцитов достоверно превышало норму в обеих группах, уровень CD4⁺ — только в первой группе, в

группе сравнения их количество только достигло нормы к периоду полиурии и к моменту выписки из стационара.

При тяжелой форме ГЛПС у группы старшего возраста в отличие от младшей определялись достоверно низкие значения CD8⁺ клеток в периоде олигоа-

Таблица 1

Динамика основных показателей клеточного иммунитета у лиц со среднетяжелой формой ГЛПС в зависимости от периода заболевания и возрастной группы

Показатель, 10 ⁹ /л		Контроль 1 (n=20)	1-я группа с сохраненным ритмом менструаций (n=20)			Контроль 2 (n=20)	2-я группа женщин в менопаузе (n=11)		
			ОП	ПП	ПР		ОП	ПП	ПР
CD3	Me	1,22	0,98**	1,99**	1,34*	1,17	0,94**	1,89**	1,21**
	P25	1,19	0,89	1,89	1,21	1,36	0,89	1,77	1,19
	P75	1,23	1,15	2,13	1,43	1,19	0,98	1,99	1,29
	min	1,12	0,12	1,79	1,02	1,12	0,55	1,34	1,18
	max	1,31	1,48	2,19	1,99	1,24	1,01	2,01	1,88
CD4	Me	0,96	0,91	1,41**	1,13**	0,89	0,58**	1,39**	0,99
	P25	0,81	0,58	1,2	1,11	0,78	0,44	1,31	0,97
	P75	1,05	1,04	1,54	1,15	0,99	0,71	1,43	1,01
	min	0,12	0,23	1,21	1,02	0,42	0,39	1,28	0,78
	max	1,78	1,15	1,99	1,22	1,25	0,79	1,45	1,14
CD8	Me	0,42	0,58	0,82**	0,62	0,45	0,58*	0,61**	0,44
	P25	0,34	0,39	0,58	0,53	0,33	0,44	0,57	0,41
	P75	0,66	0,81	0,96	0,73	0,57	0,69	0,67	0,55
	min	0,21	0,11	0,32	0,34	0,31	0,39	0,41	0,35
	max	0,99	0,99	1,15	0,83	0,68	0,71	0,89	0,69
CD16	Me	0,38	0,58*	0,5	0,41	0,38	0,45	0,45	0,42
	P25	0,31	0,39	0,35	0,38	0,31	0,34	0,34	0,34
	P75	0,57	0,73	0,66	0,49	0,54	0,58	0,58	0,52
	min	0,21	0,11	0,23	0,31	0,21	0,33	0,33	0,31
	max	0,67	0,99	0,99	0,71	0,67	0,68	0,59	0,56
CD19	Me	0,21	0,17**	0,38	0,24**	0,23	0,18*	0,39**	0,22
	P25	0,16	0,14	0,32	0,2	0,18	0,16	0,32	0,18
	P75	0,24	0,22	0,44	0,31	0,28	0,22	0,45	0,32
	min	0,11	0,12	0,22	0,17	0,14	0,14	0,26	0,16
	max	0,43	0,39	0,69	0,33	0,34	0,28	0,52	0,35

Примечание. Достоверность различий с показателями здоровых лиц: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. ОП — олигоурический период, ПП — период полиурии, ПР — период выздоровления.

Таблица 2

Динамика основных показателей клеточного иммунитета у лиц с тяжелой формой ГЛПС в зависимости от периода заболевания и возрастной группы

Показатель, 10 ⁹ /л		Контроль 1 (n=20)	1-я группа — с сохраненным ритмом менструаций (n=16)			Контроль 2 (n=20)	2-я группа — в менопаузе (n=10)		
			ОП	ПП	ПР		ОП	ПП	ПР
CD3	Me	1,22	0,77**	1,26**	1,32**	1,17	0,56**	1,25**	1,19
	P25	1,19	0,63	1,23	1,24	1,36	0,54	1,19	1,18
	P75	1,23	0,89	1,39	1,37	1,19	0,63	1,28	1,26
	min	1,12	0,54	0,18	1,22	1,12	0,46	1,18	1,16
	max	1,31	0,99	1,45	1,55	1,24	0,67	1,31	1,29

Показатель, 10 ⁹ /л		Контроль 1 (n=20)	1-я группа — с сохраненным ритмом менструаций (n=16)			Контроль 2 (n=20)	2-я группа — в менопаузе (n=10)		
			ОП	ПП	ПР		ОП	ПП	ПР
CD4	Me	0,96	0,41**	1,11**	1,12**	0,89	0,38**	0,89	0,81
	P25	0,81	0,36	1,0	1,11	0,78	0,32	0,69	0,71
	P75	1,05	0,54	1,13	1,14	0,99	0,41	0,98	0,65
	min	0,12	0,31	0,98	1,01	0,42	0,26	0,61	0,61
	max	1,78	0,61	1,19	1,19	1,25	0,45	0,99	0,94
CD8	Me	0,42	0,46	0,54	0,58	0,45	0,39	0,33*	0,4
	P25	0,34	0,38	0,44	0,41	0,33	0,33	0,31	0,36
	P75	0,66	0,63	0,62	0,82	0,57	0,55	0,36	0,42
	min	0,21	0,24	0,28	0,39	0,31	0,31	0,31	0,31
	max	0,99	0,89	0,74	0,99	0,68	0,68	0,45	0,45
CD16	Me	0,38	0,4	0,45	0,4	0,38	0,41	0,45	0,38
	P25	0,31	0,37	0,37	0,34	0,31	0,35	0,41	0,36
	P75	0,57	0,44	0,63	0,44	0,54	0,44	0,47	0,41
	min	0,21	0,29	0,24	0,29	0,21	0,29	0,39	0,28
	max	0,67	0,56	0,89	0,56	0,67	0,47	0,52	0,42
CD19	Me	0,21	0,13**	0,17**	0,19**	0,23	0,12**	0,16**	0,18*
	P25	0,16	0,12	0,14	0,17	0,18	0,11	0,15	0,16
	P75	0,24	0,15	0,19	0,22	0,28	0,15	0,18	0,22
	min	0,11	0,09	0,12	0,14	0,14	0,11	0,12	0,15
	max	0,43	0,18	0,32	0,33	0,34	0,15	0,23	0,23

Примечание. Достоверность различий с показателями здоровых лиц: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. ОП — олигоурический период, ПП — период полиурии, ПР — период реконвалесценции.

нурии и полиурии с их нормализацией лишь в фазе выздоровления.

Следует отметить, что при тяжелой форме ГЛПС в изучаемых группах значения В-лимфоцитов (CD19⁺) во все периоды болезни были достоверно ниже, чем в контрольных группах, за исключением женщин младшего возраста, у которых отмечалось восстановление абсолютного числа CD19⁺ к периоду ранней реконвалесценции.

Обсуждение. При анализе клинической картины болезни наблюдалась характерная цикличность заболевания с развитием основных синдромов: интоксикационного, геморрагического, почечного и гемодинамического. В то же время в сравниваемых группах выявлены достоверные различия в длительности лихорадки, частоте геморрагического синдрома и структуре осложнений. Длительность лихорадки отражает продолжительность вирусемии и активность ответной реакции иммунной системы. Развитие геморрагического синдрома и специфических осложнений (ТИШ, ОПН) при ГЛПС обусловлено как самим вирусом, так и выраженностью иммунных реакций [1, 4, 10].

При исследовании клеточного иммунитета выявлено уменьшение абсолютных величин CD3⁺, CD4⁺, CD19⁺ лимфоцитов у больных со среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС в олигоурическом периоде, что, по-видимому, связано с активной миграцией этих клеток в очаги повреждения и воспаления, так как вирус в эти сроки болезни фиксирован на рецепторах или находится внутри клеток. Т-клеточный дефицит

обусловливается и иммунодепрессивным действием вируса [1, 2, 10]. В динамике заболевания к периоду полиурии показатели изученных субпопуляций лимфоцитов достоверно повысились и в фазу ранней реконвалесценции имели тенденцию к снижению.

При тяжелой форме ГЛПС у женщин 2-й группы низкие значения CD8⁺ клеток в периоде олигоурии и полиурии, вероятно, связаны как с выраженным клеточным иммунодепрессивным влиянием вируса, так и возрастным иммунодефицитом. Известно, что CD8⁺ лимфоциты распознают клетки, несущие вирусспецифические антигены, тогда как CD16⁺ киллеры распознают отдельные структуры высокомолекулярных гликопротеинов, которые экспрессируются на мембране инфицированных вирусом клеток [10].

Достоверно высокий уровень CD16⁺ клеток уже в стадии олигоурии и неуклонное нарастание количества CD8⁺ лимфоцитов в периоды разгара, полиурии и нормализация к фазе реконвалесценции ГЛПС свидетельствуют об активном включении цитотоксических лимфоцитов в защиту [1, 2, 10].

Угнетение гуморального иммунитета у лиц с тяжелым течением заболевания, возможно, связано с ранней активацией и интенсивной выработкой специфических антител В-клетками с последующим их истощением. Интенсивное антителообразование при ГЛПС подтверждается появлением в крови плазматических клеток. В-лимфоциты участвуют также в антителозависимом киллерном эффекте [2, 10].

Полученные клинико-иммунологические данные свидетельствуют о том, что у молодых жен-

цин ответная реакция иммунной системы на заболевание развивалась быстрее и сильнее, чем у пациенток климактерического периода. В целом такая закономерность в субпопуляционном составе лимфоцитов в динамике ГЛПС у женщин различных возрастных групп отражала особенности перестройки иммунной системы, характерные для острых вирусных инфекций.

Выводы:

1. У женщин фертильного возраста при ГЛПС ответная реакция иммунной системы развивалась быстрее и сильнее, чем у лиц климактерического периода.

2. У молодых пациенток с ГЛПС регистрировались достоверно короткая лихорадка, более частое развитие геморрагического синдрома, тромбоцитопении и специфических осложнений на фоне развития выраженной иммунной защиты организма против острой вирусной инфекции.

3. Замедленная перестройка иммунных показателей у женщин в менопаузе сопровождалась более длительной лихорадкой, проявлениями интоксикации и частыми бактериальными наслоениями.

Конфликт интересов. Работа выполнена в центральной научно-исследовательской лаборатории Башкирского государственного медицинского университета. Результаты работы, изложенные в данной статье, для оформления патентов не подавались.

Библиографический список

1. Валишин Д. А. Гормонально-иммунологический статус у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. 31 с.
2. Мурзабаева Р. Т. Система интерферона и иммунный статус больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, разработка новых способов терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 46 с.
3. Быстровский В. Ф. Функциональное состояние эндокринной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (вопросы патогенеза, клиники и лечения): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1996. 34 с.
4. Сиротин Б. З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Хабаровск, 1994. 300 с.
5. Старостина В. И., Сперанский В. В., Валишин Д. А. Современное представление о патогенезе геморрагической

лихорадки с почечным синдромом // Медицинский вестник Башкортостана. 2008. Т. 1, № 3. С. 57–62.

6. Юдинцева Е. В. Клинико-иммунологическая характеристика и иммунореактивная терапия больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 20 с.

7. Жамбурчинова А. Н. Влияние особенностей состояния репродуктивной системы женщин на клиническое течение первичной рожи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. 21 с.

8. Раков А. Л., Фомин А. А. Половые гормоны и система иммуногенеза // Воен.-мед. журн. 2001. № 2. С. 76–80.

9. Татарчук Т. Ф., Сольский Я. П. Эндокринная гинекология. Киев, 2003. 300 с.

10. Хайтов Р. М., Пинегин Б. В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. 2000. № 1. С. 61–64.

Translit

1. Valishin D. A. Gormonal'no-immunologicheskij status u bol'nyh gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1999. 31 s.

2. Murzabaeva R. T. Sistema interferona i immunnyj status bol'nyh gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom, razrabotka novyh sposobov terapii: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2003. 46 s.

3. Bystrovskij V. F. Funkcional'noe sostojanie jendokrinnoj sistemy u bol'nyh gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom (voprosy patogeneza, kliniki i lechenija): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 1996. 34 s.

4. Sirotn B. Z. Gemorragicheskaja lihoradka s pochechnym sindromom. Habarovsk, 1994. 300 s.

5. Starostina V. I., Speranskij V. V., Valishin D. A. Sovremennoe predstavlenie o patogeneze gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom // Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2008. T. 1, № 3. S. 57–62.

6. Judinceva E. V. Kliniko-immunologicheskaja harakteristika i immunoreaktivnaja terapija bol'nyh gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2009. 20 s.

7. Zhamburchinova A. N. Vlijanie osobennostej sostojanija reproduktivnoj sistemy zhenwin na klinicheskoe techenie pervichnoj rozhi: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2005. 21 s.

8. Rakov A. L., Fomin A. A. Polovye gormony i sistema immunogeneza // Voen.-med. zhurn. 2001. № 2. S. 76–80.

9. Tatarchuk T. F., Sol'skij Ja. P. Jendokrinnaia ginekologija. Kiev, 2003. 300 s.

10. Haitov R. M., Pinegin B. V. Sovremennye predstavlenija o zavite organizma ot infekcii // Immunologija. 2000. № 1. S. 61–64.