

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.9 - 053.3

Щербак В.А., Попова Н.Г., Степанова Н.Н.
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
 У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия

Врожденные инфекции занимают ведущее место в патологии детей раннего возраста. Цитомегаловирусная инфекция является одной из наиболее распространенных. Проблема усугубляется высокой заболеваемостью и смертностью, риском формирования хронической патологии и отсроченных иммуноопосредованных расстройств. Обсуждаются проблемы диагностики и лечения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирус детей, кипферон, ганцикловир, нео-цитотект.

Shcherbak V.A., Popova N.G., Stepanova N.N.
**CURRENT UNDERSTANDING OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN
 INFANTS (REVIEW)**
Chita state medical academy

Congenital infections take leading place in the pathology of infants. Cytomegalovirus infection is one of the most common. The problem is aggravated by high morbidity and mortality, the risk of developing chronic disease and delayed immune-mediated disorders. The problems of diagnosis and treatment of patients with this pathology are discussed.

Keywords: cytomegalovirus infection, cytomegalovirus, infants. kipferon, ganciclovir, neo-cytotekt.

Ещё в 1882 г. немецкий патологоанатом Х. Рибберт обнаружил в почечных канальцах мертворождённого ребёнка своеобразные гигантские клетки с включениями в ядре. Позднее Л. Смит и У. Роу (1956) выделили вирус, вызывающий заболевание. Он был назван цитомегаловирусом (ЦМВ), а само заболевание - цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ).

Из года в год распространенность ЦМВИ среди взрослых и детей возрастает (число серопозитивных пациентов в разных странах колеблется в среднем от 44 до 85%, больных - от 0,2 до 3%) [2, 11].

Согласно последним эпидемиологическим данным, большинство (65-70%) людей в течение своей жизни инфицируются ЦМВ. При этом частота развития инфекции в разных популяциях варьирует в зависимости от ряда географических, этнических, возрастных и социально-экономических факторов. Так, в Великобритании и США

серопозитивны 40-60% взрослого населения среднего и высокого социально-экономического уровня, а в популяции с низким социальным статусом - 80% [27]. В развивающихся странах распространенность ЦМВИ еще более высокая - 80% детей и почти все взрослые. Среди беременных специфические антитела к ЦМВ определяются в 40% случаев в развитых странах [28] и до 100% - в развивающихся [42, 46].

ЦМВИ является наиболее частой врожденной инфекцией, причем 34% детей, у которых затем ЦМВИ проявляется клинически, рождаются преждевременно [25]. Особое значение приобретает проблема ЦМВИ при беременности, вследствие того что ЦМВ может явиться причиной акушерской патологии, эмбрио- и фетопатий, внутриутробной и перинатальной инфекции [47].

Возбудителем является ДНК-геномный вирус рода Cytomegalovirus подсемейства Betaherpesvirinae семейства Herpesviridae.

Известно 3 штамма: Davis, AD-169 и Kerr. Медленная репродукция вируса в клетке возможна без её повреждения. Вирус инактивируется при нагревании и замораживании, хорошо сохраняется при комнатной температуре. При -90°C сохраняется длительное время, сравнительно стабилен при pH 5,0-9,0 и быстро разрушается при pH 3,0 [34].

ЦМВИ после пубертатного периода распространяется в основном половым путем. Большое число беременных женщин, особенно в последних триместрах беременности, заражаются при орo-генитальных контактах (до 20 % и более) [16].

Заражение плода может осуществляться гематогенно-трансплацентарным путем, особенно при наличии первичной инфекции у женщины и при повреждении плаценты с нарушением ее барьерной функции. В 10-15 % случаев у плода признаки ЦМВИ проявляются сразу после рождения. Гематогенно-трансплацентарный путь инфицирования плода ЦМВ является основным [10, 18]

Восходящим путем заражение происходит при наличии ЦМВ в цервикальном и вагинальном секретах, а также через инфицированные околоплодные воды. Интранатально заражаются до 5-7 % новорожденных, как путем непосредственного контакта с инфицированным материалом, так и при аспирации околоплодных вод, содержащих ЦМВ [7].

В постнатальном периоде новорожденный заражается в 30 % случаев (данные ВОЗ) от выделений матери, содержащих вирус: слюну, мочу, выделений из гениталий, грудное молоко, кровь [8].

Заражение ЦМВИ может происходить после трансфузий инфицированной крови. В Западной Европе и США 15-70 % образцов крови содержат ЦМВ [6].

Не зависимо от пути инфицирования вирус проникает в кровь; кратковременная вирусемия быстро завершается локализацией возбудителя при внедрении в лейкоциты и мононуклеарные фагоциты, где происходит его репликация [37]. Инфицированные клетки увеличиваются в размерах (цитомегалия), приобретают типичную морфологию с ядерными включениями,

представляющими собой скопления вируса [44]. Образование цитомегалических клеток сопровождается интерстициальной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, развитием узелковых инфильтратов, кальцификатов и фиброза в различных органах, железистоподобных структур в головном мозге. Вирус способен длительно и латентно персистировать в органах, богатых лимфоидной тканью, будучи защищенным от воздействия антител и интерферона. В то же время он может подавлять клеточный иммунитет прямым воздействием на Т-лимфоциты [44].

При различных иммунодефицитных состояниях (в раннем детском возрасте, при беременности, применении цитостатиков и иммунодепрессантов, ВИЧ-инфекции) и, прежде всего, нарушениях клеточного иммунитета, дополнительно усугубленных прямым воздействием вируса, возможны реактивация возбудителя и его гематогенная генерализация с поражением практически всех органов и систем [45].

Возрастание значимости внутриутробных инфекций в перинатологии связано с появлением более информативных методов диагностики и расширением спектра изучаемых возбудителей. Кроме того, истинное увеличение частоты этой патологии может быть обусловлено возрастанием инфицированности женщин репродуктивного возраста [43].

Согласно известному патологоанатому И.В. Давыдовскому, имеется 3 типа реагирования возбудителя с организмом.

1 тип - внутриутробное инфицирование, когда возбудитель диагностируется у матери, а заболевания у новорожденного нет [5]

2 тип - начинается взаимодействие возбудителя с организмом. Возникает реакция организма на размножение возбудителя, появляются антитела Ig M и низкоавидных Ig G на патоген [35].

3 тип - возникает инфекционная болезнь [5].

Под внутриутробной инфекцией подразумевают не только процесс распространения инфекционных агентов в организме плода, но и вызываемые ими морфофунк-

циональные нарушения различных органов и систем, характерные для данного возбудителя, возникшие ante- или интранатально и выявляемой пренатально или после рождения [34].

В настоящее время обнаружен неизвестный ранее механизм выбора между активацией реакций врожденного и приобретенного иммунитета. Реакции врожденного иммунитета запускаются быстро, однако не приводят, в отличие от реакций приобретенного иммунитета, к созданию долговременной иммунологической памяти. Необходимой предпосылкой функционирования врожденного иммунитета является активация Р13-киназы, которая запускает продукцию интерферонов I типа (в т.ч. интерферона-гамма), одних из главных участников неспецифических иммунных реакций. Это открытие позволяет предположить новые терапевтические подходы к регуляции иммунных реакций в ответ на определенные патогены, а также коррекции аутоиммунных заболеваний и супрессии иммунной системы при неоплазиях [4, 29].

Системы врожденного иммунитета необходимы для быстрой активации в ответ на бактериальные и вирусные инфекции, а также на возникновение в организме аномальных, или злокачественных, клеток. Запуск реакций приобретенного иммунитета требует большего времени, однако приводит к формированию иммунологической памяти, обеспечивающей в дальнейшем невосприимчивость организма к повторному внедрению патогена [30].

В тканях организма постоянно присутствуют так называемые дендритные клетки, относящиеся к типу антигенпрезентирующих. С помощью паттерн-распознающих рецепторов они идентифицируют патоген, фагоцитируют его, и затем презентуют на своей поверхности антигенные детерминанты в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости. От вида антигенных детерминант и рецепторов дендритных клеток зависит тип иммунной реакции. Дендритные клетки также могут либо продуцировать большое количество интерферонов, активирующих

противовирусные реакции, либо специфически "обучать" Т-лимфоциты узнавать патогены [32].

ЦМВИ у взрослых обычно протекает бессимптомно. Клиническая манифестация заболевания с возможным развитием крайне тяжелых форм происходит очень редко и только у пациентов с иммунодефицитными состояниями приобретенного (ВИЧ, цитостатическая, иммуносупрессивная терапия и т.д.) или физиологического характера, что свойственно, например, для новорожденных. Именно это последнее обстоятельство и предопределяет особый интерес к проблеме ЦМВИ во время беременности [36].

Иммунитет при ЦМВИ.

В ответ на внедрение ЦМВ развивается иммунная перестройка организма. Иммунитет при ЦМВИ нестойкий, нестерильный, медленный. Так как ЦМВИ относится к латентной инфекции, то вследствие длительного персистирования в организме вирус действует на все звенья иммунной системы больного. Защитная реакция организма проявляется в виде образования специфических антител, активации Т-киллеров и развитии реакции гиперчувствительности замедленного типа. В пораженных органах происходит образование узелковых лимфомоноцитонидных инфильтратов. Индуцируемая ЦМВ иммуносупрессия прослеживается в течение года, и у 55% больных в этот период выявляются местные и системные вторичные инфекции [38].

У иммунокомпетентных лиц вирус инактивируется и постепенно элиминируется без цитомегалического метаморфоза клеток. При нарушении иммунореактивности иммунный ответ на вирусные антигены снижается, поскольку цитомегалическая трансформация клеток зависит напрямую от степени иммунодефицита [31].

В процессе созревания Т- и В-лимфоцитов антиген вируса связывается со специфическими рецепторами клеток, нарушая процессы распознавания вирусных частиц и вызывая клональную элиминацию лимфоцитов, требуемых для развития иммунного ответа на данный вирус. Такая свое-

образная маскировка антигенов вируса препятствует "атаке" цитомегалических клеток Т-киллерами. Противовирусный иммунитет недостаточно эффективен вследствие дефицита противовирусных антител, системы интерферона, снижения функции макрофагов, Т-лимфоцитов, НК-клеток. Снижение клеточного иммунитета при ЦМВИ может быть причиной рецидивов бактериальных инфекций. В отдельных случаях при ЦМВИ наблюдается стойкий дисбаланс иммунорегуляторных клеток CD4/CD8 в сторону CD8. Ряд врожденных иммунодефицитов обусловлен внутриутробной инфекцией: после ЦМВИ наблюдали развитие тяжелого комбинированного иммунодефицита. Возникающая в результате инфекции дисфункция иммунокомпетентных клеток является одной из главных причин развития вторичных иммунодефицитов [45].

Иммунный ответ организма на ЦМВ может носить не только защитный, но и повреждающий характер (развитие иммунопатологии, механизм которой обусловлен образованием иммунных комплексов). Особенно высока концентрация иммунных комплексов в случае, когда блокируются механизмы клеточного иммунитета, вследствие чего бороться с такой инфекцией довольно сложно. При интенсивной репродукции возбудителя происходит стимуляция продукции антител, способствующая повышению образования комплексов антиген-антитело [37].

Поражение плода и детей раннего возраста ЦМВ происходит вследствие физиологической иммунологической недостаточности, связанной с созреванием органов иммуногенеза. Организм новорожденного является иммунодефицитным как в клеточном, так и в гуморальном звеньях. В-лимфоциты синтезируют IgM в ограниченном количестве. IgM появляются первыми при развитии плода. Выявление IgM рекомендуют рассматривать как фактор риска развития фетальной инфекции [31].

IgG, особенно IgG2, способны проходить через плацентарный барьер и служат главным средством защиты новорожденных, пока те не приобретут иммунокомпе-

тентность. Синтез иммуноглобулинов, скорее всего, является защитной реакцией, направленной на предупреждение у новорожденных развития клинических признаков внутриутробной инфекции. Так как перенос IgG от матери к плоду происходит главным образом в конце беременности, то дефицит IgG проявляется, прежде всего, у недоношенных детей, вследствие чего они более подвержены воздействию различных инфекций [13, 34].

Диагностика ЦМВИ у новорожденных детей часто представляет сложную задачу в связи с отсутствием дифференцирующих клинических признаков ЦМВИ, а также из-за особенностей иммунной системы новорожденных детей. Недоношенные дети представляют группу высокого риска по развитию ЦМВИ. В связи с этим разработка четких рекомендаций по лабораторному обследованию недоношенных с сочетанной перинатальной патологией и подозрением на ЦМВИ в России остается актуальной задачей. На важность решения данной проблемы указывают также данные о том, что именно ЦМВИ часто служит причиной гибели детей во втором полугодии жизни [17, 35].

Для эффективной диагностики врожденной ЦМВИ у недоношенных детей следует использовать комплекс методов, включающий выявление специфических антител (АТ) класса Ig M, определение авидности анти-ЦМВ-АТ класса IgG [26], детекцию ДНК ЦМВ методом ПЦР, определение инфекционной активности ЦМВ быстрым культуральным методом [29]. Предпочтительным объектом скринингового исследования является моча, в которой ЦМВ накапливается чаще всего и в больших количествах, чем в других материалах (слюна, кровь, ликвор). Выявление высокоавидных анти-ЦМВ-АТ имеет положительное, а отсутствие анти-ЦМВ-АТ или присутствие низкоавидных АТ к ЦМВ - отрицательное прогностическое значение. Преждевременно рожденных детей с признаками внутриутробной инфекции необходимо обследовать в динамике на протяжении 1-го года, так как у 30% младенцев, не имевших на 1-й неделе жизни маркеров

ЦМВ, обнаруживаются маркеры ЦМВИ через 1-6 месяцев после рождения [24].

Врожденная ЦМВИ в большинстве случаев клинически не проявляется на ранних этапах жизни ребёнка, однако на более поздних стадиях его развития выявляют разнообразную патологию: глухоту [22], хориоретинит с атрофией зрительных нервов, снижение интеллекта, нарушения речи [48]. Вместе с тем в 10-15% случаев при врожденной ЦМВИ развивается так называемый явный цитомегаловирусный синдром. Его проявления зависят от сроков заражения плода во время беременности [21].

Врожденная ЦМВИ на ранних сроках беременности приводит к рождению ребёнка с разнообразными пороками развития: микроцефалией, микро- и макрогирией, гипоплазией лёгких, атрезией пищевода, аномалиями строения почек, дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородок, сужением лёгочного ствола и аорты, увеитом с помутнением хрусталика, стекловидного тела, задними синехиями и субатрофией радужки [17]. При раннем внутриутробном инфицировании может сформироваться хроническая форма врожденной цитомегалии. Она имеет волнообразное течение. Поражения печени при хронической форме врожденной цитомегалии протекает по типу хронического гепатита, при этом печень может увеличиваться до 3-5 см ниже реберной дуги. Селезенка пальпируется на 2-3 см ниже края реберной дуги. Иногда исходом гепатита может быть цирроз печени [10].

При заражении в поздние сроки беременности высока вероятность рождения ребенка без пороков развития. Заболевание в этих случаях проявляется сразу же после рождения. При этом первыми признаками болезни могут быть желтуха, гепатолиенальный синдром, поражение легких, желудочно-кишечного тракта, геморрагические проявления. Состояние детей сразу после рождения бывает тяжелым. Отмечаются вялость, плохой аппетит, срыгивания, нарушено нарастание массы тела ребенка, снижен тургор тканей, повышена температура тела, стул неустойчивый. Характерна

триада симптомов: желтуха, гепатоспленомегалия и геморрагическая пурпура в результате тромбоцитопении на фоне репродукции ЦМВ в мегакариоцитах. В большинстве случаев желтуха появляется в первые двое суток и бывает вызвана как врожденным гепатитом, так и атрезией желчных путей. У всех детей моча становится насыщенной за счет увеличения концентрации желчных пигментов и уробилина. Кал частично обесцвечивается. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3-7 см, а селезенка - на 5-10 см [15].

При специфическом гепатите наблюдается повышение непрямого билирубина (почти половину составляет свободная фракция). Активность АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы возрастает в 2-3 раза, характерно резкое увеличение содержания общего холестерина, β -липопротеидов, понижение количества общего белка и альбуминов при умеренном повышении уровня альфа₁- и гамма-глобулинов. Уровень протромбина в разгар заболевания может не отличаться от нормы, а показатели тимоловой пробы повышаются незначительно [23].

Отмечается нарушение углеводного обмена в результате поликистоза поджелудочной железы. Характерна ферментопатия с резким снижением липазной активности поджелудочной железы. Энтериты и колиты на фоне ЦМВ-инфекции характеризуются длительным течением с формированием язв преимущественно в тонком кишечнике с перфорацией у незрелых детей [16].

У недоношенных детей формируется интерстициальная пневмония с перибронхитом, что клинически выражается субфебрилитетом, одышкой, кашлем, скудными физикальными данными. Изменения в легких характеризуются развитием пневмосклероза и фиброза. Нередко выявляется склероз в почках и мышце сердца [33].

Церебральная форма заболевания протекает в виде цитомегаловирусного энцефалита или менингоэнцефалита с преобладанием неспецифической клинической симптоматики при рождении в виде угнетения ЦНС, гипертензионно-гидроцефального, судорожного синдромов, двигательных на-

рушений и повышенной нервно-рефлекторной возбудимости [21].

Геморрагический синдром представлен экхимозами, петехиями на коже, рвотой типа "кофейной гущи". Иногда геморрагические проявления являются ведущими, а желтуха появляется позднее и неясно выражена. Нарастание массы тела замедленное, развивается гипотрофия II-III степени. В случаях с летальным исходом непосредственно перед смертью развивается токсикоз. Характерны мышечная гипотония, гипорефлексия, сонливость, судороги, тахипноэ, пневмония. Нередко у таких детей имеют место пороки развития сердца, почек, ЦНС. При исследовании крови выявляется гипохромная анемия с эритробластозом, ретикулоцитозом, лейкоцитозом, умеренной тромбоцитопенией [17].

Острая врожденная цитомегалия имеет тяжелое течение с токсикозом. Если ребенок переносит ЦМВИ внутриутробно, то может наступить гибель плода и самопроизвольный выкидыш [33].

При инфицировании в родах, через 1-2 месяца появляется беспокойство, вялость, срыгивания, рвота, потеря массы тела. На втором-третьем месяце жизни может выявляться гидроцефалия, диагностируемая рентгенологически, позднее - спастические параличи. Заболевание протекает тяжело и нередко заканчивается летально в первые 2 недели после рождения [3].

В формировании врожденной ЦМВИ наибольшее значение имеет трансплацентарный путь передачи. Плод может инфицироваться от матери, страдающей латентной или острой формой ЦМВИ. Плацента представляет собой физиологический барьер, препятствующий проникновению вируса к плоду, однако в некоторых случаях вирус способен размножаться в клетках плаценты и вызывать в ней патологические изменения, способствуя тем самым переходу к плоду. Входными воротами для ЦМВ в ante- и интранатальном периодах могут быть повреждения плаценты (вирус можно обнаружить в плаценте), плодных оболочек и внешних покровов плода, дыхательные пути и пищеварительный тракт.

Вирус гематогенным путем проникает в плаценту и вызывает ее поражение, затем проникает в кровь и слюнные железы плода, где происходит его размножение с генерализацией процесса [39]. При заражении плода в ранние сроки беременности может наступить гибель плода и самопроизвольный выкидыш. При тератогенном действии вируса возможно рождение ребенка с пороками развития. При заражении в поздние сроки беременности высока вероятность рождения ребенка без пороков развития [40].

Для лечения тяжелых форм ЦМВИ в ряде стран с определенным успехом применяется ганцикловир [19, 20] и фоскарнет [15]. Однако, в связи с отсутствием регистрационного разрешения Фармкомитета РФ на использование этих препаратов у новорожденных, специфическую противовирусную терапию врожденной ЦМВИ в нашей стране не проводят.

Для уменьшения виремии используется иммуноглобулин человеческого нормальный с повышенным титром антител к ЦМВ, особенно в сочетании с интерферонотерапией. Препараты интерферона, на наш взгляд, являются одними из наиболее перспективных средств в лечении ЦМВИ у детей раннего возраста. Система интерферонов направлена на распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации. Основные эффекты интерферона можно разделить на противовирусный, противомикробный, антипролиферативный, иммуномодулирующий, осуществляемые во взаимодействии с другими цитокинами, и радиопротекторный [1].

Показанием для назначения иммуноглобулина внутривенно являются тяжелые клинические варианты ЦМВИ, особенно протекающие с поражением ЦНС и/или множественным поражением органов. Иммуноглобулины выполняют не только заместительную роль, обеспечивая специфическую "дезинтоксикацию", но и обладают выраженным иммуномодулирующим действием (активируют антителозависимую цитотоксичность CD8-лимфоцитов). Также они препятствуют инфицированию виру-

сом непораженных клеток, однако не действуют на вирусы, расположенные внутриклеточно. Средние дозировки НеоЦитотекта составляют 1,0 мл/кг массы тела (100 МЕ/кг) ежедневно или через день (в зависимости от тяжести патологического процесса), обычно 3-6 инфузий на курс лечения [9].

Комбинированным препаратом интерферона и иммуноглобулинов является кипферон. Он представляет собой смесь комплексного иммуноглобулинового препарата (60 мг КИП), содержащего повышенный уровень Ig G - до 50%, Ig M и A - до 15-25%, и интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2 (500000 МЕ). Препарат назначается новорожденным детям ректально преимущественно после акта дефекации по 1/2-1 суппозитория в день в течение 4-5 дней на фоне базисной общепринятой терапии [14].

Одним из наиболее эффективных индукторов эндогенного интерферона является циклоферон. Рекомендуются короткий курс (5 инъекций), средний (10 инъекций), пролонгированный (15 инъекций). Во всех случаях предусмотрено введение препарата 1 раз в сутки первые 2 дня ежедневно, затем - 5 раз через день и впоследствии - через 2 дня до конца первого месяца. Циклоферон вводится из расчета 6-10 мг/кг массы [12].

Таким образом, ЦМВИ является одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии в связи с широкой распространенностью и не всегда удовлетворительными результатами лечения. Необходим поиск новых методов выявления, особенно нарушений иммуногенеза, а также разработка способов лечения и профилактики. Перспективным представляется применение препаратов интерферона, особенно комплексных, на ранних стадиях инфекционного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вартамян Р.В. Терапевтическая эффективность специфических иммуноглобулинов для внутривенного введения при цитомегаловирусной инфекции у детей / Р.В. Вартамян // Детские инфекции. - 2010 - Т.9 - №1 - С. 40-44
2. Возможности диагностики инфекционного процесса при внутриутробном инфицировании герпетическими вирусами / З.А.Осипова [и др.] // Детские инфекции. - 2007. - Т. 6, - №3- С. - 69-72.
3. Голубева М.В. Роль врожденной цитомегаловирусной инфекции в нарушении механизмов иммунной адаптации / М.В. Голубева, Л.Ю. Барычева, Э.Ю. Огузова // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2008. - №3. - С. 15-19.
4. Железникова Г.Ф. Патогенетическая оценка иммунного статуса в клинике инфекций у детей / Г.Ф. Железникова // Журнал инфектологии. - 2012 - Т.4, №4 - С. 67
5. Каграманова С.М. Ранняя диагностика нарушений внутриутробного состояния плода у пациенток с цитомегаловирусной инфекцией / С.М. Каграманова, Н.М. Шамсадинская // Успехи современного естествознания. - 2011 - №3 - С.13-17
6. Кравченко Л.В. Особенности цитокинового статуса у детей первых месяцев жизни с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией // Л.В. Кравченко, А.А. Афонин / Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2011 - Т. 90 - №1 - С.39-43
7. Марданлы С.Г. Иммуноферментные тест-системы для диагностики цитомегаловирусной инфекции / С.Г. Марданлы, А.А. Асратян // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2008 - № 3 - С. 98-99.
8. Маянский А.Н. Инфекционные взаимоотношения в системе мать-плод / А.Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2009. - Т.1, №5. - С. 5-13.
9. Неонатология: национальное руководство / Под ред. Н.Н.Володина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С.661-663.
10. Проблемы клинической и эпидемиологической диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции / Л.В. Лялина [и др.] // Эфферентная терапия. - 2010 - Т. 16 - № 4 - С. 89-93.
11. Результаты многолетних исследований распространенности вирусов группы

- герпеса среди детского населения Нижнего Новгорода / М.А. Махова [и др.] // Медицинский альманах. - 2011. - №4. - С. 48-49.
12. Романцов М.Г. Индуктор интерферона - циклоферон. Итоги и перспективы клинического применения / М.Г. Романцов, А.Л. Коваленко // "Полисан", Санкт-Петербург, 2007 - 21с.
 13. Смирнова А.И. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции / А.И. Смирнова, Е.В. Россихина, Е.П. Колеватых // Вятский медицинский вестник. - 2010. - № 3. - С. 45-50.
 14. Сравнительный анализ эффективности иммуномодулирующих препаратов у детей с хронической врожденной цитомегаловирусной инфекцией / Л.Н. Воронина [и др.] // Журнал инфектологии. - 2012 - Т.4, №4 - С. 57-58
 15. Тартаковская Р.А. Врожденная и приобретенная цитомегаловирусная инфекция у детей / Р.А. Тартаковская // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. - 2012. - №2. - С. 79-84.
 16. Халецкая О.В. Факторы риска развития цитомегаловирусной инфекции и ее клинические проявления у новорожденных / О.В. Халецкая, М.А. Суслова // Современные технологии в медицине. - 2011 - № 3 - С. 69-71.
 17. Цитомегаловирусная инфекция: этиология, клиническая картина, диагностика, эпидемиология / О.В. Логунов [и др.] // Вопросы практической педиатрии. - 2007. - Т. 2, №2. - С. 16-22.
 18. Al-Hajjar S. Cytomegalovirus infections in unrelated cord blood transplantation in pediatric patients: incidence, risk factors, and outcomes / S. Al-Hajjar, A. Al Seraihi, S. Al Muhsen // Hematol. Oncol. Stem. Cell Ther. - 2011. - Vol. 4, №2. - P. 67-72.
 19. Andrei G. Drug targets in cytomegalovirus infection / G. Andrei, E. De Clerk, R. Snoeck // Infect. Disord. Drug Targets. - 2009. - Vol. 9, №2. - P. 201-222.
 20. Bell S.G. Ganciclovir: antiviral therapy for congenital cytomegalovirus / S.G. Bell // Neonatal. Netw. - 2009. - Vol. 28, №1. - P. 41-46.
 21. Cantey J.B. Overview of congenital infections: the prominence of cytomegalovirus / J.B. Cantey // Infect Disord. Drug Targets. - 2011. - Vol. 11, №5. - P. 426-431.
 22. Ciorba A. Rehabilitation and outcome of severe profound deafness in a group of 16 infants affected by congenital cytomegalovirus infection / A. Ciorba, R. Bovo, P. Trevisi // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. - 2009. - Vol.266, №10. - P. 1539-1546.
 23. Clinical characteristics of children with viral single- and co-infections and a petechial rash. / Schneider H, [et al] // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2012. - Vol. 17, №6. - P. 456-464.
 24. Comparison of real-time polymerase chain reaction and antigenemia assay to detect cytomegalovirus in pediatric transplants / U. M.J. Farf?n [et al] // Rev. Chilena Infectol. - 2011. - Vol. 28, №2. - P. 113-117.
 25. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. / Buonsenso D. [et al] // Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci. - 2012. - Vol. 16, №7. - P. 919-935.
 26. Dollard S.C. National prevalence estimates for cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM antibody titer and low IgG avidity / S.C. Dollard S.C. // Clin. Vaccine Immunol. - 2011. - Vol. 18, №11. - P. 895-899.
 27. Dowd J.B. Family poverty is associated with cytomegalovirus antibody titers in U.S. children / J.B. Dowd // Health Psychol. - 2012. - Vol. 31, №1. - P.5-10.
 28. Giles M.L. Antenatal screening practice for infectious diseases by general practitioners in Australia / M.L. Giles, A. Pedrana // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. - 2009. - Vol. 49, - №1. - P.39-44.
 29. Goegebuer T. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples / T. Goegebuer, B. Van Meensel, K. Beuselinck // Clin. Microbiol. - 2009. - Vol. 47, №3. - P. 660-665.
 30. Gonzalez-Ramirez J. Cytomegalovirus gB genotype distribution in Mexican children undergoing allogeneic bone marrow transplantation / J. Gonzalez-Ramirez //

- Intervirology. - 2012. - Vol. 55, №4. - P. 318-320.
31. Jahan M. Higher prevalence of cytomegalovirus pp65 antigenemia associated with lower CD4+ T lymphocyte count. / M. Jahan, A.K. Islam, S. Tabassum / / Bangladesh Med. Res. Counc. Bull. - 2011. - Vol. 37, №1. P.28-33.
 32. Jamroz E. CDG type Ia and congenital cytomegalovirus infection: two coexisting conditions / E. Jamroz, D. Adamek, J. Paprocka // J. Child. Neurol. - 2009. - Vol. 24, №1. - P. 13-18.
 33. Koklu E. Congenital cytomegalovirus infection associated with severe lung involvement in a preterm neonate: a causal relationship? / E. Koklu, A. Karadag, T. Tunc // Eur. J. Pediatr. - 2009. - Vol. 168, №11. - P. 1409-1412.
 34. Kosugi I. Cytomegalovirus (CMV) / I. Kosugi // Uirusu. - 2010. - Vol. 60, №2. - P. 209-220.
 35. McMullan B.J. Congenital cytomegalovirus-time to diagnosis, management and clinical sequelae in Australia: opportunities for earlier identification. / B.J. McMullan, P. Palasanthiran // Med. J. Aust. - 2011. - Vol. 20, № 12. - P. 625-629.
 36. Nigro G. Maternal-fetal cytomegalovirus infection: from diagnosis to therapy / G. Nigro // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. - 2009. Vol. 22, №2. - P. 169-174.
 37. Ross S.A. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection / S.A. Ross // Infect. Disord. Drug Targets. - 2011. - Vol. 11, №5. - P. 466-474.
 38. Russell M.Y. Cytomegalovirus infection in pediatric immunocompromised hosts / M.Y. Russell // Infect. Disord. Drug Targets. - 2011. - Vol. 11, №5. - P. 437-448.
 39. Saccoccio F.M. Neutralizing activity of saliva against cytomegalovirus / F.M. Saccoccio / Clin. Vaccine Immunol. - 2011. - Vol. 18, №9. - P. 1536-1542.
 40. Seale H. Trends in hospitalizations for diagnosed congenital cytomegalovirus in infants and children in Australia / H. Seale, R. Booy, C.R. MacIntyre // BMC Pediatr. - 2009. - Vol. 26, №9. - P.7-12.
 41. Seroprevalence to cytomegalovirus in the Portuguese population, 2002-2003 / S. Lopo [et al] // Euro Surveill. - 2011. - Vol. 23, №16, P. 25-28.
 42. Singh M.P. Congenital rubella and cytomegalovirus infections in and around Chandigarh / M.P. Singh, S. Arora, A. Das / Indian J. Pathol. Microbiol. - 2009. - Vol. 52, №1. - P.46-48.
 43. Tamer G.S. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey / G.S. Tamer, D. Dundar, E. Caliskan // Clin. Invest. Med. - 2009. - Vol. 32, - №1. - P. 43-47.
 44. Tolan R.W. Editorial: cytomegalovirus infection in the fetus, infant, child, and adolescent: an overview of virus genetics and pathogenesis, disease burden, prevention, diagnosis, treatment, antiviral resistance, and drug targets / R.W. Tolan // Infect. Disord. Drug Targets. - 2011. - Vol. 11, №5. - P. 424-425.
 45. Tremolada S. Viral infections of the fetus and newborn infant / S. Tremolada, S. Delbue, P. Ferrante // Pediatr. Med. Chir. - 2008. - Vol. 30, - №4. - P. 177-191.
 46. Uyar Y. Prevalence of rubella and cytomegalovirus antibodies among pregnant women in northern Turkey / Y. Uyar, A. Balci, A.C. Akcali // New Microbiol. - 2008. - Vol. 31, №4. - P.451-455.
 47. Vries J.J. Congenital cytomegalovirus infection in the Netherlands: birth prevalence and risk factors / J.J. Vries // J. Med. Virol. - 2011. - Vol. 83, №10. - P. 1777-1782.
 48. Yamamoto A.Y. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population / A.Y. Yamamoto // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2011. - Vol.30, - №12. - P. 1043-1046.