

Таким образом, наличие серологических маркеров пневмоцистоза у обоих родителей, врожденный процесс у ребенка свидетельствуют о внутрисемейном заражении *P. jiroveci*. В данном случае риск инфицирования ребенка был высоким как до, так и после рождения. Однако развилась внутриутробная инфекция, которая манифестировала у младенца с высоким риском по отношению к легочной патологии и, в частности, к пневмоцистной пневмонии (пороки развития плода и наличие бактериурии у матери на 30–32 неделях беременности). До манифестации болезнь имела латентное течение, свойственное внутриутробным инфекциям.

Следовательно, обнаружение пневмоцист в аутопсийном материале умершего ребенка, высокие титры IgM антител к *P. jiroveci* у матери подтверждают диагноз врожденного пневмоцистоза, который протекал в виде генерализованного процесса, и не был при жизни распознан клиницистами, а основное проявление болезни — дыхательная недостаточность — была расценена как результат аспирационной пневмонии на фоне врожденного порока сердца.

Литература/References:

1. Атлас детских инфекционных заболеваний. Перевод с английского / под ред. В.Ф. Учайкина. — Москва. «ГЭОТАР-Медиа». 2009. — 487 с.
[Atlas of Pediatric Infectious Diseases]. Translation from English / ed. V.F. Uchaykin. — Moscow. «GEOTAR-Media.» 2009. — 487 p. (In Russ.)
2. Carajas N.V., Dehnic A.V. [Pneumocystis pneumonia: clinical and microbiological aspects] // *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 1999. №1. Vol. 1. P. 12–22.
3. Марковский В.Д., Плитень О.Н., Мирошниченко М.С., Мирошниченко А.А. Пневмоцистная пневмония: исторические, эпидемиологические и клинико-морфологические аспекты // *Annals of Mechnikov Institute, als of Mechnikov Institute*, 2012. №3. С. 26–32.
Markovskiy V.D., Pliten O.N., Miroshnichenko M.S., Miroshnichenko A.A. [PCP: historical, epidemiological, clinical and morphological aspects] // *Annals of Mechnikov Institute, als of Mechnikov Institute*, 2012. №3. P. 26–32. (In Russ.)
4. Холкина Ю.В., Мартынова М.А. Неонатальная пневмоцистная пневмония // *Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150)*. 2013. Vol. 3. Issue 3.
Kholkina J.V., Martynova M.A. [Neonatal Pneumocystis Pneumonia] // *Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150)*. 2013. Volume 3. Issue 3.

Опыт применения противовирусной терапии врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции

Г. В. ПЕТРОВА^{1,2}, В. И. ШАХГИЛДЯН^{1,3}, Е. А. ЧИСТОЗВОНОВА¹, Т. А. ПУГАЧЕВА¹, Н. В. ТУРКОТ¹, М. В. ЕГОРОВА¹, О. Ю. САУТЕНКО¹, И. Б. АСТАСHEVA^{1,4}, О. В. РОМАНОВА¹, Н. В. КОСТЫЧЕВА¹, Т. Э. ГРИГОРЬЕВА¹, М. Г. КУЛАГИНА²

Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя»¹, Москва,
МЗ РФ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова²
ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора³, Москва
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова⁴, Москва, Россия

В статье представлены результаты наблюдения и лечения ганцикловиром и пероральной формой валганцикловира недоношенного ребенка с врожденной манифестной генерализованной цитомегаловирусной инфекцией (ВЦМВИ), протекающей с поражением ЦНС, холангитом, спонтанным патологическим переломом бедренной кости.

При использовании ганцикловира и валганцикловира продемонстрирована постепенная нормализация клинических и гематологических показателей. В процессе лечения ганцикловиром и валганцикловиром не было выявлено каких-либо побочных реакций. Основным методом мониторинга специфического лечения должно быть определение вирусной нагрузки (количество ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови). При сохранении ДНК ЦМВ в крови, длительность специфической терапии, согласно международным рекомендациям, должна быть не меньше 6 месяцев.

Решение об использовании специфической терапии должно приниматься на основании врачебного консилиума, заключения медицинской комиссии и получения информированного согласия родителей.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, ганцикловир, валганцикловир, новорожденные

Experience of Using the Antiviral Therapy of Generalized Congenital Cytomegalovirus Infection

G. V. Petrova^{1,2}, V. I. Shakhgildyan^{1,3}, E. A. Chistozvonova¹, T. A. Pugacheva¹, N. V. Turkot¹, M. V. Egorova¹, O. U. Sautenko¹, I. B. Astasheva^{1,4}, O. V. Romanova¹, N. V. Kostycheva¹, T. A. Grigorieva¹, M. G. Kulagina²

Perinatal Medical Center, Group of Companies «Mother and Child»¹, Moscow
Moscow State University of Medicine and Dentistry²
Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor³, Moscow
Pirogov Russian National Research Medical University⁴, Moscow, Russia

The article presents the results of observation and treatment with ganciclovir and oral valganciclovir form of a premature infant with congenital generalized symptomatic cytomegalovirus infection (CMVI) involving pathology of CNS, cholangitis, spontaneous pathologic fracture of femoral bone. When using ganciclovir and valganciclovir demonstrated gradual normalization of clinical and hematological parameters. In the course of treatment with ganciclovir and valganciclovir was

not revealed any adverse reactions. While maintaining the CMV DNA in the blood, the duration of specific therapy, according to international recommendations, should be not less than 6 months. The decision to use a specific therapy should be made on the basis of the medical consultation, the conclusions of the medical commission and informed consent of the parents.

Keywords: cytomegalovirus infection, ganciclovir, valganciclovir, newborns

Контактная информация: Петрова Галина Вячеславовна — к.м.н., интерн кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО МЗ РФ МГМСУ им. А.Е. Евдокимова, педиатр ГК «Мать и Дитя»; 127473, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, МГМСУ им. А.Е. Евдокимова; petrovagalina711@gmail.com
Petrova G.V. — CMS, Intern Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Moscow State University of Medicine and Dentistry, pediatrician Group of Companies «Mother and Child»; petrovagalina711@gmail.com

УДК 615.37:578.825.12

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ) в настоящее время является одной из самых значимых проблем инфекционной перинатологии, поскольку цитомегаловирус (ЦМВ) занял лидирующее положение среди патогенов внутриутробных инфекций [1–3].

Своевременная диагностика во время беременности первичной ЦМВИ, активной формы заболевания вследствие реактивации латентного ЦМВ или реинфекции другим штаммом вируса, ранний скрининг новорожденных, имеющих предикторы антенатального заражения, незамедлительная и адекватная специфическая терапия при верификации диагноза, определяют прогноз жизни каждого ребенка с ВЦМВИ.

Повышенное внимание к внутриутробным инфекциям (ВУИ) вообще, и к ВЦМВИ в частности, обусловлено тем, что они являются одной из причин самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, врожденных пороков развития, фетопатий. По тератогенной значимости ЦМВ занимает 2-е место после вируса краснухи [4, 5]. Согласно последним данным, в развитых странах это одна из самых распространенных причин задержки развития и умственной отсталости среди детей, не имеющих хромосомных нарушений (от «минимальных мозговых дисфункций» до выраженных изменений когнитивно-ассоциативных функций), нейро-сенсорной тугоухости (цитомегаловирусный кохлеит). Также обсуждается роль ЦМВ при детском церебральном параличе (ДЦП), болезни Дауна, аутизме, шизофрении [6, 7]. Причиной снижения зрения при ВЦМВ является хориоретинит, неврит зрительного нерва и кортикальная слепота. Хориоретинит различной степени выраженности развивается у 20% новорожденных [8].

Частота внутриутробной передачи ЦМВ колеблется в пределах 0,2–2,2%, в среднем составляя 1–2% в популяции. Вероятность заражения плода во многом определяется серологическим статусом по ЦМВ у беременной и сроком гестации на момент инфицирования. Наибольшую опасность для плода представляет первичная ЦМВИ у серонегативных беременных с риском заражения ребенка от 24% (в первом триместре беременности) до 75% (в третьем триместре), приводя в зависимости от сроков инфицирования к различным последствиям — от самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов до врожденных фетопатий (на ранних сроках беременности) и генерализованной ВЦМВИ (преимущественно во втором и третьем триместрах) [2–4]. В США 42–50% женщин в возрасте 20–49 лет не имеют антител к ЦМВ, 1–7% серонегативных беременных заражаются ЦМВ и, в среднем, в 40% случаев передают инфекцию плоду [9].

По данным Кистеневой Л.Б. и соавт. (2014 г.), в Москве среди женщин репродуктивного возраста инфицированность ЦМВ широко распространена — от 87,6 до 91,6% [10]. Учитывая пожизненную персистенцию вируса в организме человека и возможность реактивации или реинфекции ЦМВИ (как правило, на субклиническом уровне) во время беременности, у женщин, имеющих анти-ЦМВ IgG, плод также может быть инфицирован, хотя риск заражения существенно ниже (от 2 до 20%) [11].

На высокий риск интранатального инфицирования ребенка ЦМВ с вероятностью до 50–57% при обнаружении вируса в генитальном тракте матери указал Stagno S. et al. [12].

Лечение ВЦМВИ в настоящее время проводится препаратами, направленными на связывание самого ЦМВ (специфические антицитомегаловирусные иммуноглобулины), или синтетическими аналогами нуклеозидов, которые блокируют непосредственно синтез ДНК вируса [7, 13–20].

В перинатологии применение специфического высокотитрованного иммуноглобулина человека показано у беременных для профилактики вертикальной передачи ЦМВ при острой первичной инфекции и/или реактивации (реинфекции) латентной ЦМВИ, а также для предупреждения манифестации заболевания у новорожденных и детей первых месяцев жизни с субклинической формой антенатальной или интранатальной ЦМВИ (как правило, это доношенные зрелые новорожденные без выраженных клинических признаков ВУИ, но с обнаружением ЦМВ в любой среде организма в первые 14 дней жизни (антенатальное инфицирование) или в первые 3–4 недели жизни при заражении во время родов).

Высококонцентрированный антицитомегаловирусный иммуноглобулин НеоЦитотект (NeoCytotect®, производитель Biotest Pharma GmbH, Германия) содержит в 1 мл раствора для инфузий не менее 100 Е антител (Е- единица эталонного препарата Института Пауля Эрлиха, Германия) в виде IgG (не менее 96%) и не более 2 мг IgA. Изготовлен из плазмы доноров с высоким титром антител против ЦМВ. Распределение подклассов IgG (IgG1 — около 65%, IgG2 — около 30%, IgG3 — около 3%, IgG4 — около 2%) соответствует распределению в плазме здоровых доноров. Биодоступность IgG человека против ЦМВ при внутривенном введении составляет 100%. Через 3–5 дней достигается равновесие между внутрисосудистым и внесосудистым пространствами. Период полувыведения НеоЦитотекта составляет в среднем 24 дня. IgG и его комплексы утилизируются клетками ретикулоэндотелиальной системы. Введенные IgG выделяются с материн-

ским молоком и могут способствовать передаче защитных антител новорожденным. Для изготовления НеоЦитотекта используется исключительно плазма здоровых доноров, в которой не были обнаружены антитела к ВИЧ типов 1 и 2, вирусу гепатитов С и В, а также с нормальной активностью печеночных трансаминаз. Дополнительно производится тестирование на вирус гепатита А, парвовирус В19. Препарат изготавливают фракционированием этанолом на холоде, обрабатывают специальными химическими веществами, а также проводят процедуру нанофильтрации.

НеоЦитотект рекомендуется назначать беременным с 12 недель с острой или обострением латентной ЦМВИ для профилактики вертикальной передачи вируса в дозе 1 мл/кг/сутки внутривенно капельно 3 введения с интервалом в 2 недели [7].

Кудашов Н.И. (2006 г.) рекомендовал использование ранее производимого Цитотекта (Cytotect®, Biotest Pharma GmbH, Германия, в 1 мл — 50 Е антител против ЦМВ) беременным двукратно — на 28-й неделе из расчета 2 мл/кг веса (100 Е/кг) и на 31 неделе в дозе 1 мл/кг (50 Е/кг) [21].

Nigro G., La Torre R., Pentinialli H. et al. опубликовали в 2008 г. результаты наблюдения 5 беременных женщин, у которых имелись ультразвуковые признаки поражения плода (тяжелые церебральные и другие изменения), ассоциированные с первичной ЦМВИ, из них 3 беременных получили Цитотект в дозе 200 Е/кг веса матери (на 24, 26 и 30 неделях беременности в первом случае, на 29 и 30 неделях — во втором и на 22 и 25 неделе в третьем случае), причем последние внутривенные введения сочетались с интраамниотическим в дозе 400 Е/кг веса плода. 2 матери отказались от лечения. Дети наблюдались между 3 и 7 годами. У 3 детей, матери которых лечились Цитотектом, отмечена положительная динамика: регрессировала вентрикуломегалия, изменения печени, кишечника и других органов не определялись. Сенсорное, умственное и двигательное развитие этих детей было нормальным в 4, 4,7 и 7-летнем возрасте. У 2 детей, рожденных от матерей, отказавшихся от лечения, развились признаки тяжелой ВЦМВИ [22].

При субклинической форме ЦМВИ у новорожденных и детей первых месяцев жизни для предупреждения манифестации заболевания НеоЦитотект рекомендуют из расчета 1 мл/кг капельно каждые 48 часов, 6 введений. Применение НеоЦитотекта в качестве монотерапии при манифестной ВЦМВИ не показано.

Для лечения манифестной генерализованной ВЦМВИ препаратами выбора являются синтетические противовирусные препараты (ганцикловир и валганцикловир). В России валганцикловир как лечебный препарат назначается в таблетированной форме только при ЦМВ-ретинопатии у больных с ВИЧ-инфекцией. В основном, применяется для профилактической терапии при активной ЦМВИ у больных с иммуносупрессией и для поддерживающей терапии после окончания лечебного курса ганцикловиром для профилактики рецидивов [7]. Фоскарнет и сидофо-

вир, обладающие доказанной антицитомегаловирусной активностью, не зарегистрированы Минздравом РФ и не могут использоваться на территории нашей страны.

Согласно зарубежным рекомендациям, при развитии у новорожденных манифестной ВЦМВИ, протекающей с вовлечением ЦНС и/или органами поражениями, незамедлительно назначается ганцикловир внутривенно капельно из расчета 6 мг/кг каждые 12 часов не менее 42 дней, под контролем гематологических, печеночных и почечных показателей. При возможном энтеральном введении, в дальнейшем переходят на пероральную форму валганцикловира в дозе 16—20 мг/кг каждые 12 часов, в течение 6 месяцев [23, 24].

В Белоруссии на основании клинических проспективных исследований приняты стандарты лечения генерализованной ВЦМВИ ганцикловиром в дозе 6 мг/кг каждые 12 часов в течение 21 дня, причем авторы отмечают, что «наилучший результат в отношении инвалидизирующих последствий оказывает раннее назначение ганцикловира в неонатальном периоде» [25, 26]. В России в 2012 г. А.В. Дегтярева, В.В. Зубков и др. представили данные об успешном применении ганцикловира у двух детей с генерализованной ВЦМВИ, ведущим проявлением которой явился гепатит [27].

В настоящее время в нашей стране обсуждается проект клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции, предложенный специалистами перинатальной медицины (Н.П. Шабалов, Н.Н. Володин, М.А. Курцер, В.В. Васильев, Д.О. Иванов, Ю.В. Лобзин, Ю.В. Петренко, В.Н. Кузьмин, Д.Ю. Овсянников, Т.А. Федосеева, Л.Л. Панкратова, И.Р. Мильявская, Л.М. Леина, Д.А. Горшков, И.А. Горланов) [28]. Учитывая мировой опыт, положительные результаты III фазы мировых клинических исследований по специфической терапии ВЦМВИ, prognostическую важность незамедлительного начала этиотропного лечения данной инфекции, авторы проекта рекомендуют ганцикловир или валганцикловир как препараты противовирусной терапии при манифестной ВЦМВИ.

Ганцикловир (Цимевен, CYMEVENE®, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария) — синтетический аналог дезокси-гуанозина, который подавляет размножение вирусов герпеса как *in vitro*, так и *in vivo*. Активен в отношении ЦМВ, ВПГ I—II, вирусов герпеса человека 6, 7 и 8 типа, ЭБВ, вируса ветряной оспы и гепатита В, но клинические исследования ограничивались оценкой эффективности препарата у больных, инфицированных ЦМВ. Метаболизм ганцикловира происходит только в клетках, инфицированных ЦМВ и вирусом простого герпеса: сначала фосфорилируется под действием вирусной протеинкиназы с образованием ганцикловиримонофосфата. Дальнейшее фосфорилирование происходит под действием нескольких клеточных киназ, в результате чего образуется ганцикловири-трифосфат, который затем подвергается медленному внутриклеточному метаболизму. Вирусостатическое действие ганцикловира обусловлено подавлением синтеза вирусной ДНК двумя путями — конкурентное ин-

гибирование встраивания дезоксигуанозинтрифосфата в ДНК под действием ДНК-полимеразы и включение ганцикловиртрифосфата в вирусную ДНК, приводящего к прекращению удлинения вирусной ДНК или очень ограниченному ее удлинению.

Валганцикловир представляет собой L-валиновый эфир (пролекарство) ганцикловира. После приема внутрь валганцикловир под действием кишечных и печеночных эстераз быстро превращается в ганцикловир, который ингибирует синтез ДНК ЦМВ.

Валганцикловир в нашей стране зарегистрирован в виде таблетированной формы (Вальцит, Valcyte, производитель Patheon Inc, Канада, владелец Регистрационного удостоверения F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария). Лекарственная форма валганцикловира в виде раствора для орального применения (Valcyte® 50 mg/ml, 100 мл, Roche) зарегистрирована в следующих странах Европы: Австрия, Бельгия, Кипр, Чехия, Дания, Эстония, Финляндия, Франция, Германия, Греция, Венгрия, Исландия, Ирландия, Италия, Латвия, Литва, Люксембург, Мальта, Норвегия, Польша, Португалия, Румыния, Словакия, Словения, Швеция, Швейцария, Великобритания, США и Канаде.

Валганцикловир в виде раствора для орального применения прошел все три фазы клинических исследований, и еще в 2013 была показана высокая эффективность 6-месячного курса по сравнению с 6-недельным приемом.

Фармакодинамические и фармакокинетические исследования начали проводиться еще в 2007 г., в результате которых было констатировано, что валганцикловир в дозе 16 мг/кг внутрь оказывает такое же системное действие, как и введение ганцикловира внутривенно в дозе 6 мг/кг [15].

В исследование 2013 г. было включено 109 детей с манифестной ЦМВИ с и без вовлечения ЦНС. Дети были рандомизированы на получающих валганцикловир внутрь на протяжении 6 недель с последующим назначением плацебо на оставшиеся 4,5 месяца или назначением валганцикловира внутрь в течение 6 месяцев. Доля детей с нарушением слуха незначительно уменьшилась в группе 6-недельной терапии, в то же время у пациентов, получавших валганцикловир 6 месяцев, отмечалось более выраженное уменьшение доли детей с нарушением слуха по сравнению с группой, получавших плацебо. Положительная разница сохранялась до 2-летнего возраста и различия между группами были статистически достоверными в возрасте 1 год и 2 года. У детей, получавших 6-месячный курс лечения, также была выше оценка по Шкале развития младенцев Бейли (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, — Bayley III). Различия были достоверны по показателям языкового развития и восприимчивости к общению. Частота нейтропении была достоверно ниже в данном исследовании по сравнению с более ранними исследованиями, в которых ганцикловир применялся внутривенно [23]. К аналогичному результату пришли Kimberlin D.W., Jester P.M. et al. (2015 г.), при-

менив валганцикловир у 96 новорожденных с ВЦМВИ с вовлечением ЦНС, которые показали эффективность 6-месячного применения валганцикловира по сравнению с 6-недельным [24].

Swanson E.C. и Schleiss M.R. (2013) на основании проспективных исследований рекомендуют новорожденным с ВЦМВИ с вовлечением ЦНС внутривенное введение ганцикловира в дозе 6 мг/кг/с 42 дня или пероральный прием валганцикловира в дозе 16 мг/кг каждые 12 часов (если возможен энтеральный прием) как альтернатива ганцикловиру. Рекомендуется динамическое наблюдение в процессе терапии анализов крови (контроль нейтропении) и ренальных показателей. Таким образом, согласно международным исследованиям, лекарственная форма валганцикловира в виде орального раствора показана новорожденным детям с генерализованной манифестной ВЦМВИ, протекающей с вовлечением ЦНС, и/или имеющим признаки нейро-сенсорной тугоухости [13].

Приводим собственное наблюдение недоношенного ребенка с манифестной генерализованной ВЦМВИ, получавшего в течение 74 дней ганцикловир, а затем — оральную форму валганцикловира.

Девочка, 03.12.2015 г. р., от первой беременности, первых родов у 31-летней матери с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (хронический рецидивирующий генитальный герпес — прием Валтрекса каждые 2—3 месяца при начале рецидива). На 22—27 неделе беременности после контакта с 10-летним длительно и необычно болеющим ребенком (длительный ларинготрахеит, фарингит, лимфаденопатия, субфебрилитет в течение 14—21 дней), находилась в стационаре с диагнозом ОРЗ, трахеит, фарингит, подозрение на пневмонию и бронхит (не подтвердились), получила два курса антибиотиков (азитромицин и амоксициллина/клавуланат) с постепенным улучшением состояния. Диагностированы синдром задержки развития плода (СЗРП), фетоплацентарная недостаточность (ФПН), маловодие с 26 нед. Проводилась постоянная кардиотокография (КТГ) плода (в т.ч. вне стационара). В связи с резкими изменениями КТГ плода, а также с декомпенсацией ФПН произведено оперативное родоразрешение на 32 неделе гестации.

Извлечена живая девочка весом 1470 г, рост 42 см, дефицит массы 22%, окружность головы 29 см, окружность груди 25 см. Большой родничок 1х1 см, швы не сомкнуты. По шкале Апгар 7/8 б., по шкале Сильвермана 3—4 б. Состояние при рождении очень тяжелое за счет синдрома угнетения ЦНС, дыхательной недостаточности (ДН) на фоне синдрома дыхательных расстройств (СДР), перенесенной антенатальной гипоксии. В родзале вводился Куросурф, неинвазивная ИВЛ. Общая продолжительность ИВЛ и СРАР — 18 ч. Судорог не было. Апноэ редкие, без снижения сатурации. Желтухи не было, отмечалась гепатоспленомегалия.

С 1-х суток жизни на самостоятельном дыхании. Кардиотоническая поддержка не требовалась. С рождения у ребенка отмечалась тромбоцитопения неясного генеза

(98—55—37 x 10⁹/л). Кормилась через зонд, питание усваивала.

По данным нейросонографии (НСГ) на 2 сутки жизни, имело место расширение боковых желудочков головного мозга (БЖ ГМ), больше слева, субарахноидального пространства (САП) теменно-затылочной области, в проекции базальных ядер (стриарная система) отмечались гиперэхогенные линейные включения. Показатели гемодинамики были не изменены. Вскармливание исключительно искусственное.

В динамике наблюдения сохранялся синдром угнетения ЦНС. Девочка кратковременно открывала глазки, патологической симптоматики со стороны черепных нервов не было, длительно отмечалось снижение мышечного тонуса, сухожильных рефлексов. Безусловные рефлексы вызывались с латентным периодом и быстро истощались. К 4-м суткам жизни масса тела составила 1345 г, далее — положительная весовая кривая. Сохранялась тромбоцитопения (49—61—73 x 10⁹/л).

В соскобе со слизистой щеки методом ПЦР (на 4-е сутки жизни) обнаружена ДНК ЦМВ, что явилось основанием для назначения Неоцитотекта, который, согласно инструкции, был применен 6 раз с интервалом 48 часов из расчета 1 мл/кг/сутки.

На 14 сутки жизни отмечалось ухудшение состояние — лихорадка до 39°C, большой родничок выполнен, 2,5 x 2,5 см, нарушение микроциркуляции (серость кожных покровов, симптом «бледного пятна» более 6 сек), нарастание анемии (Hb 110—119—95 г/л), наличие поверхностного дыхания, ЧСС 150—160 уд/мин, нарастание гепатоспленомегалии, появление ахоличного стула (расценено как холангит с холестазом, АЛТ и АСТ в норме). Зафиксированы однократные тонические судороги в нижних конечностях на фоне угнетения ЦНС, отрицательной динамики НСГ: расширение САП над теменно-затылочной областью, субатрофия, с признаками деформации наружного контура слева, асимметричное расширение БЖ — D > S, затем S > D, признаки стриарной васкулопатии, асимметричные изменения в перивентрикулярных отделах, больше слева, гипоксически-ишемические изменения на фоне структурной незрелости. В ликворе цитоз 42/3 (14 клеток в мкл), преимущественно лимфоцитарный, белок 2,5 г/л, глюкоза 1,29 ммоль/л.

В анализах крови на 7 с.ж. обнаружены антитела IgM к ЦМВ — 25,2 (положит >22), что свидетельствовало о текущей ВЦМВИ. Авидность антител IgG к ЦМВ — 61,36% (высокая > 60%), поэтому эти антитела были расценены как материнские.

Учитывая отягощенный материнский анамнез — хроническую герпетическую инфекцию с обострениями во время беременности, а также возможность рецидива ЦМВИ на 22—27 неделях беременности (anti-CMV IgG 685,4 Ед/мл при референсном значении до 6,0 Ед/мл), результаты патогистологического заключения плаценты (признаки неспецифической гематогенной инфекции в виде виллузита с поражением ворсин на всех уровнях ветвления и преобладанием в воспалительном инфильтрате

плазматических клеток, диффузным фиброзом пораженных ворсин и редукцией сосудистого русла, с большим количеством макрофагов в строме ворсин), преждевременные роды на 32 недели, тромбоцитопению, гепатоспленомегалию, выраженные изменения ЦНС с отрицательной динамикой, а также обнаружение антигена и антител класса М к ЦМВ у ребенка, консилиумом врачей констатирована врожденная генерализованная манифестная ЦМВИ и по витальным показаниям после получения информированного согласия со стороны родителей на 15 день жизни начато внутривенное введение ганцикловира (Цимевен) из расчета 6 мг/кг каждые 12 часов капельно под контролем титра ДНК ЦМВ в клетках крови. Продолжено в/в введение Зовиракса до 21 дня, а также переливание одогруппной эритроцитарной взвеси 10 мл/кг (коррекция анемии), начата противосудорожная терапия конвулексом 30 мг/кг. Проводилась посиндромная и симптоматическая терапия. Концентрация вальпроевой кислоты в 2,5 мес — 43,54 мкг/мл, повышенные дозы конвулекса (сироп) до 35 мг/кг/сут.

Динамика НСГ характеризовалась появлением признаков внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК), прогрессирующей асимметрией размеров БЖ со смещением срединных структур, визуализировались тромбы в просвете затылочного рога больше слева. Ребенок был консультирован нейрохирургом, в связи с отсутствием признаков окклюзии путей ликворооттока, была выбрана консервативная тактика ведения. Кроме признаков ВЖК с последующим лизисом тромбов, продолжали наблюдаться признаки стриарной васкулопатии, а также нарастание постгипоксической субатрофии: нарастание размеров САП и межполушарной щели за счет диффузных склеротических изменений в веществе головного мозга. Изменения в перивентрикулярных отделах были более выражены слева (перивентрикулярная лейкомаляция — ПВЛ), с образованием участков герминолизиса (к 1,5 месяцам — анэхогенное образование с тонкими перегородками слева 14,9 x 8,3 x 7,6 мм и справа участок мелкоячеистой структуры меньшего размера, без существенного нарастания в динамике наблюдения до 3-х месяцев). Выявлены множественные гиперэхогенные включения в паренхиме ГМ.

В неврологическом статусе у девочки до 25 с.ж. (постконцептуальный возраст (ПКВ) 35 недель), сохранялся синдром угнетения ЦНС, далее начала пытаться сосать соску, отмечалось повышение сухожильных рефлексов, с 1 мес. 1 нед. (ПКВ 37 нед.) — нарастание мышечного тонуса, с формированием умеренного спастического гипертонуса во флексорах с 1,5 мес (38 нед.), асимметрией коленных СР, выше слева. Шаговый рефлекс с перекрестом в нижней трети, больше слева. В возрасте 2 мес (40 нед.) отмечена реакция сосредоточения на звук, кратковременная фиксация взгляда на лице врача, мамы. Отмечалась патологическая глазная симптоматика в виде симптомов Грефе, «заходящего солнца», сохранялась гиперрефлексия, более выраженная слева. С 2 мес. нарас-

тала двигательная активность, беспокойство в вечернее время, срыгивала.

Данные лабораторного обследования на ЦМВ: на 20 с.ж. (5-й день лечения ганцикловиром) обнаружена ДНК ЦМВ в клетках крови в количестве 2,4 Ig (на 10^5 клетках); тогда же в моче обнаружена ДНК ЦМВ. Наличие ДНК ЦМВ в клетках крови сохранялось в количестве 2,0 Ig (25-й день лечения ганцикловиром), в количестве 2,3 Ig (34-й день лечения ганцикловиром). На 57 с.ж. ДНК ЦМВ в плазме крови 8700 коп./мл (референсное значение — менее 500 коп./мл), в ликворе обнаружена ДНК ЦМВ, при отсутствии ДНК ВПГ I—II и *Toxoplasma gondii*.

Учитывая нарастающее количество ДНК ЦМВ в клетках крови, а также наличие ДНК ЦМВ в плазме крови и ликворе, рекомендовано увеличение дозы ганцикловира до 9 мг/кг каждые 12 часов.

На 55 день лечения ганцикловиром впервые наблюдалось снижение ДНК ЦМВ в клетках крови до 1,6 Ig.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) на 46 сутки жизни, признаки перивентрикулярных мелкоочаговых изменений, минимальная дислокация срединных структур вправо. Асимметричная вентрикуломегалия. Сглаженность рельефа коры ГМ в области теменных долей. МР-признаки метаболитов гемоглобина в теле левого желудочка.

По данным ЭЭГ (на 47 с.ж.), на фоне задержки нарушения функционирования возрастной биоэлектрической активности регистрируется множественная полиморфная патологическая активность, без четкой топографической специфичности, но с преобладанием в центрально-височно-затылочных отделах ГМ.

В возрасте 2-х месяцев 12 дней девочка прибавила в весе (2860 г), питание усваивала, соматически стабильна, получала в течение 60 дней ганцикловир. Увеличенные размеры печени и селезенки уменьшались, стул становился окрашенным. С 2,5 мес. (ПКВ 42 нед.) девочка фиксировала и кратковременно прослеживала взгляд, однако отмечалось повышение мышечного тонуса по спастическому типу в руках, больше слева, а также сохраняются повышенные глубокие сухожильные рефлексы без расширения рефлексогенных зон.

На 76 с.ж. у ребенка появились резкое беспокойство и болезненность при разгибании в правом тазобедренном суставе, при определении рефлекса опоры правая нога оставалась согнутой в суставах, отмечалась отечность мягких тканей правого бедра. Учитывая клинику, было высказано предположение об инфекционно-аллергическом артрите правого тазобедренного сустава, в связи с чем была начата терапия антибиотиками (тиенам и зивокс в течение 10 дней), Пентаглобином (5 мл/кг/с в течение 3-х дней). Однако, на основании полученных затем данных лабораторно-инструментальных исследований (в т.ч. рентгенографии нижних конечностей и компьютерной томографии правой нижней конечности), консультаций хирургов, предполагаемый вначале диагноз был исключен, констатирован спонтанный патологический перелом правой бедренной кости без смещения в стадии

консолидации (воспалительные изменения кости невозможно исключить).

Прирост окружности головы к 3 мес. (44 нед.) составил 5 см, груди 8 см, вес 3360 г. Неоднократный отоларингологический скрининг патологии не выявил. Офтальмологом впервые осмотрен в возрасте 3 нед. (ПКВ 35 нед.): признаков внутриутробного увеита и неврита не обнаружено. Отмечено наличие аваскулярных зон на крайней периферии сетчатки, вследствие чего ребенок был отнесен к группе риска по развитию ретинопатии недоношенных. Далее ребенок осматривался каждые 2 нед. до полного исчезновения аваскулярных зон (42 нед. ПКВ), после чего снят с группы риска по развитию ретинопатии недоношенных.

На фоне лечения ганцикловиром количество тромбоцитов не снижалось ($229\text{—}337\text{—}324\text{—}195\text{—}347 \times 10^9/\text{л}$), отмечалось только два эпизода нейтропении (на 23 день терапии — $335 \times 10^9/\text{л}$, на 31 день — $385 \times 10^9/\text{л}$) на фоне нормальных значений лейкоцитов.

Учитывая положительную клиническую динамику, стабильную прибавку веса, уменьшение вирусной нагрузки ЦМВ в клетках крови, консилиумом специалистов была рекомендована выписка ребенка с постоянным амбулаторным наблюдением специалистов (педиатра, невролога, офтальмолога, инфекциониста) и непрерывным приемом перорального валганцикловира (гранулы для приготовления перорального раствора, 50 мг/мл, 100 мл упаковка, «Вальцит», 16 мг/кг каждые 12 часов) не менее 3—6 месяцев под контролем вирусной нагрузки ДНК ЦМВ в клетках и плазме крови, в моче), с подписанным информированным согласием родителей. Также рекомендовано продолжить прием конвулекса (сироп) 35 мг/кг/сут.

Диагноз ребенка при выписке: «Врожденная манифестная генерализованная цитомегаловирусная инфекция (энцефалит, холангит, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения). Последствия ишемического и геморрагического поражения ЦНС II степени (ПВЛ, ВЖК II слева, асимметричная вентрикуломегалия, стриарная васкулопатия). Судорожный синдром в анамнезе. Спонтанный патологический перелом правой бедренной кости. Синдром дыхательных расстройств, разрешение. ДНО. Анемия недоношенных, гемотрансфузия. Задержка внутриутробного развития. Транзиторный гипотиреоз. Недоношенность 32 недели».

При катамнестическом наблюдении (3,5 мес) на фоне приема Вальцита состояние ребенка стабильное, прибавляет в весе, питание удерживает, отмечается умеренная гепатоспленомегалия (печень +2 см +3 см + верхняя треть ниже края реберной дуги, эластичная, селезенка +2 см), кожа чистая, с выраженной мраморностью, на осмотр реагирует адекватно: хороший зрительный и эмоциональный контакт, следит за предметами. Менингеальных симптомов нет. Сходящееся косоглазие непостоянное, альтернирующее, язык — по средней линии. Мышечный тонус умеренно повышен в нижних конечностях на фоне общего снижения, D = S. Безусловные рефлексы со-

ответствуют ПКВ. Спонтанная двигательная активность симметрична. Пытается удерживать голову. В общем анализе крови сохраняется нормохромная анемия I степени, с нормальной лейкоцитарной формулой и содержанием тромбоцитов.

Таким образом, на основании наблюдения недоношенного ребенка с манифестной генерализованной ВЦМВИ можно сделать вывод об эффективности и хорошей переносимости специфической терапии — ганцикловира. Несмотря на то, что препарат назначался на фоне тромбоцитопении, анемии, нейтропении (которые рассматриваются в качестве противопоказаний для данного препарата), наблюдали постепенную нормализацию гематологических показателей, что может подтверждать вирусную этиологию данных изменений. Положительная клиническая динамика, особенно со стороны нервной системы (несмотря на выраженные изменениями по данным НСГ и МРТ), исчезновение холангита, снятие риска ретинопатии недоношенных, также свидетельствуют о правильно выбранной тактике лечения ганцикловиром с последующим переходом на пероральный прием валганцикловира. Валганцикловир показывает хорошую переносимость, отсутствие побочных реакций при контроле показателей клинического анализа крови каждые 10—14 дней. Ребенок находится на катамнестическом наблюдении специалистов, а также проводится динамическое количественное исследование ДНК ЦМВ в плазме и клетках крови.

Спонтанный патологический перелом правой бедренной кости можно рассматривать как редкое, но ожидаемое состояние, поскольку при ВЦМВИ наблюдается измененная плотность костей, а мышечный гипертонус нижних конечностей достаточно выражен у недоношенных с отягощенным перинатальным анамнезом. О подобных особенностях еще в 1950 г. Wyatt et al., и в 1957 г. Medearis et al. указали на костные изменения при ВЦМВИ, сходные с «рахитом», «сифилисом», и «атрофией наружного кортикального слоя и губчатого вещества». Mercer et al., Seifert and Oehme описали детей, у которых диафизы длинных кости были со склеротических валами и зонами пониженной плотности. Sacrez et al. описал 2500 г недоношенного ребенка с ВЦМВИ, у которого метафизы бедренных костей имели очень низкую плотность, которая в динамике исчезла через 5 недель. Подобные случаи были сообщены Merten and Goodling, а также McCandless et al [29].

Считаем важным отметить, что ни в один международный протокол, а также в протоколы стран Западной Европы и США по лечению ЦМВ-инфекции у детей и взрослых не включены препараты интерферона, индукторы интерферона, иммуномодуляторы в связи с отсутствием, как в России, так и за рубежом, проведенных по правилам GCP, GMP и GLP исследований по доказательству эффективности данных препаратов. Соответственно, уровень доказательства их эффективности крайне низок. В связи с чем, именно этиотропная терапия ганцикловиром (Цимевеном), а в дальнейшем Валганцикловиром

(Вальцитом в суспензии) манифестной ЦМВИ и является определяющей.

Так же необходимо обратить внимание, что во время наблюдения данной беременности отсутствовала новорожденность акушеров-гинекологов в отношении внутриутробного инфицирования ЦМВ, хотя были выявлены высокий уровень антител класса G к ЦМВ, а также длительный фарингит, трахеит на 22—27 неделе беременности после контакта с 10-летним необычно болеющим ребенком, после чего были диагностированы синдром задержки развития плода (СЗРП), фетоплацентарная недостаточность (ФПН), маловодие с 26 нед. Однако, следует отметить, что постановка диагноза «активной ЦМВИ» у беременной женщины и назначение соответствующей терапии (Неоцитотектом) только по выявлению значительного количества анти-ЦМВ IgG при отсутствии других маркеров активности ЦМВИ (IgM антител, ДНК ЦМВ в крови и моче) не является обоснованной в связи с отсутствием доказательств корреляционной связи между высоким количеством специфических антител класса IgG и репликационной активностью вируса, степенью риска внутриутробного заражения плода. Напротив, опубликованы работы, свидетельствующие об отсутствии такой связи [30, 31]. Вместе с тем, выявление столь высокого количества антител класса IgG к ЦМВ у беременной женщины, безусловно, требовало консультации инфекциониста и более детального и неоднократного ее лабораторного обследования для подтверждения факта наличия (или отсутствия) активной ЦМВ-инфекции.

Представленное нам наблюдение позволяет рекомендовать использование ганцикловира, как только установлена манифестная ВЦМВИ, а при стабилизации клинического состояния на фоне текущей активности ЦМВ — пероральную форму валганцикловира для профилактики рецидива заболевания и развития его поздних осложнений. Необходимым условием начала терапии ганцикловиром должно быть нахождение ребенка в лечебном учреждении с высоким уровнем диагностических и лечебных возможностей, а также динамическое амбулаторное наблюдение при пероральном приеме валганцикловира. Решение об использовании специфической терапии должно приниматься на основании врачебного консилиума, заключения медицинской комиссии и получения информированного согласия родителей.

Литература/References:

1. Мангушева Я.Р., Хаертынова И.М., Мальцева Л.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей // Практическая медицина. 2014. № 7 (83). С. 11—16.
Mangusheva Ya.R., Kchaertynova I.M., Maltceva L.I. Tsitomegalovirusnaia infekcia u detei // *Practicheskaya meditsina*. 2014. №7 (83). S. 11—16. (In Russ.)
2. Кистенева Л.Б. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии // Детские инфекции. 2013. № 3. С. 44—47.
Kisteneva L.B. Rol tsitomegalovirusnoy infektsii v formirovanii perinatalnoy patologii // *Detskie Infektsii*. 2013. № 3. S. 44—47. (In Russ.)
3. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Орджоникидзе Н.В. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве. — Москва, 2001. 32 с.

- Kulakov V.I., Gurtovoy B.I., Ordzhonikidze N.V. [Cytomegalovirus infection in obstetrics]. — Moscow, 2001. 32 p. (In Russ.)
4. Григорьев К.И. Внутриутробные и неонатальные инфекции // Медицинская помощь. 2004. № 5. С. 7–15.
 5. Grigoriev K.I. Vnutritrobnnyye i neonatalnyye infektsii // Meditsinskaya Pomoshch'. 2004. № 5. С. 7–15. (In Russ.)
 6. Yinon Y., Farine D., Yudin M.H. [Screening, diagnosis and management of cytomegalovirus infection in pregnancy] // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2010. Nov; 65 (11). P. 736–43.
 7. Батышева Т.Т., Пасхина И.Н., Пшемская И.А., Куренков А.А. и др. Перинатальное поражение центральной нервной системы у детей первого года жизни цитомегаловирусной инфекцией // Журнал неврологии и психиатрии. 2012. №7. Вып. 2. С. 77–83.
 8. Batysheva T.T., Pashkina I.N., Pshemyskaya I.A., Kurenkov A.A. i dr. Perinatalnoye porazheniye tsentral'noy nervnoy sistemy u detey pervogo goda zhizni tsitomegalovirusnoy infektsiey // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii*. 2012. №7. V.2. S. 77–83. (In Russ.)
 9. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням: в 2 т. — Москва, 2016. Т. 2. 592 с.
 10. Yushchuk N.D., Vengerov U.Y. [Lectures on infectious diseases: in 2 vol.] — Moscow, 2016. V.2. 592 p. (In Russ.)
 11. Lambert S.R. [Ocular Manifestations of Intrauterine Infections] // in book Taylor D., Hoyt C.S. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. — 2005. P.139–145.
 12. Leung J et al., [CMV Laboratory Testing and Diagnosis in US Infants]. // www.biomedcentral.com/imedia...
 13. Кистенева Л.Б., Чешик С.Г., Колобухина Л.В., Околышева Н.В. Цитомегаловирусная инфекция у женщин с отягощенным акушерским анамнезом (прегравидарная подготовка к беременности) // Эпидемиология и инфекционные болезни, актуальные вопросы. 2014. № 3. С. 25–29.
 14. Kisteneva L.B., Cheshik S.G., Kolobukhina L.V., Okolyshcheva N.V. Tsitomegalovirusnaia infektsia u zhenshchin s otyagoshchennym akusherskim anamnezom (pregnavigarnaya podgotovka k beremennosti) // *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni, Aktual'nyye voprosy*. — 2014. № 3. S. 25–29. (In Russ.)
 15. Pass R.F., Fowler K.B., Boppana S.B. et al. [Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome] // *J. Clin. Virol.* 2006. Vol.35 (2). P. 216–220.
 16. Stagno S: Cytomegalovirus. In Remington JS, Klein JD (eds): [Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant], pp 312–353. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995
 17. Swanson E.C., Schleiss M.R. [Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy] // *Pediatr. Clin. North Am.* 2013. April; 60 (2): 10.1016
 18. Tanaka-Kitajima N., Sugaya N., Futatani T., et al. [Ganciclovir therapy for cytomegalovirus infection in six infants] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005. Vol.24, № 9. P. 782–785.
 19. Acosta E.P., Brundage R.C., King J.R., et al. [Ganciclovir population pharmacokinetics in neonates following intravenous administration of a liquid valganciclovir formulation] // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 81, № 6. P. 867–872.
 20. Fischler B., Casswall T.H., Malmberg P., Nemeth Antal. [Ganciclovir treatment in infants with cytomegalovirus infection and cholestasis] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002. Vol. 34, № 2. P. 154–157.
 21. Smets K., De Coen K., Dhooge I., et al. [Selection neonates with congenital cytomegalovirus infection for ganciclovir therapy] // *Eur. J. Pediatr.* 2006. Vol. 165. P. 885–890.
 22. Oliver S.E., Cloud G.A., Sanchez P.J., et al. [Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system] // *J. Clin. Virol.* 2009. Vol. 465. P. 522–526.
 23. Kimberlin D.W., Lin C.Y., Sanchez P.J., et al. [Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial] // *J. Pediatr.* 2003. Vol. 143. P. 16–25.
 24. Nigro G., Pietrobatista A., Divito S. and Gambarara M. [Oral ganciclovir therapy for immunocompetent infants with cytomegalovirus-associated hemorrhagic or intractable enterocolitis] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010. Vol. 50, № 1. P. 111–113.
 25. Кудашов Н.И. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: диагностика и лечение // Лечащий врач. 2006. №3. С. 73–78.
 26. Kudashov N.I. Tsitomegalovirusnaia infektsia u novorozhdennykh: diagnostika i lechenie // *Lechashchiy Vrach*. 2006. №3. S. 73–78. (In Russ.)
 27. Nigro G., La Torre R., Pentinalli H., Taverna P. et al. [Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy] // *Prenatal Diagn.* 2008; 28: 512–517.
 28. Valganciclovir Effective in Infants With Cytomegalovirus. IDWeek. 2013/ Abstract LB-1/ Presented October 5, 2013 // www.antibiotic.ru/index.php?article=2367
 29. Kimberlin D.W., Jester P.M., Sanchez P.J. et al. [Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease] // *N. Engl. J. Med.* 2015. March, 5. 372: 933–943
 30. Артемчик Т.А., Шишко Г.А., Астапов А.А. Клинико-лабораторные критерии выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции // Военная медицина. 2014. № 1. С. 30–35.
 31. Artsiomchik T.A., Shishko G.A., Astapov A.A. Kliniko-laboratornye kriterii vybora terapii vrozhdennoy tsitomegalovirusnoy infektsii // *Voennaya Meditsina*. 2014. № 1. S. 30–35. (In Russ.)
 32. Артемчик Т.А. Антенатальные и неонатальные характеристики, последствия и обоснование терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Гродно, 2014. — 22 с.
 33. Artsiomchik T.A. [Antenatal and neonatal characteristics, the effects of study treatment of congenital cytomegalovirus infection]: Author's abstract of candidate of medical sciences. — Grodno, 2014. — 22 p. (In Russ.)
 34. Дегтярева А.В., Зубков В.В., Непша О.С., Бурменская О.В. и др. Опыт применения ганцикловира при лечении генерализованной формы врожденной цитомегаловирусной инфекции // Акушерство и гинекология. 2012. № 5. С. 103–108.
 35. Degtyareva A.V., Zubkov V.V., Nepsha O.S., Burmenskaya O.V. i dr. Opyt primeneniya gantsiklovira pri lechenii generalizovannoy formy vrozhdennoy tsitomegalovirusnoy infektsii // *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2012. № 5. S. 103–108. (In Russ.)
 36. Клинические рекомендации (проект) по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции. — <http://raspm.ru/index/php/metodicheskie-rekomendatsii>.
 37. [Clinical guidelines (project) for the diagnosis, treatment and prevention of congenital cytomegalovirus infection]. — <http://raspm.ru/index/php/metodicheskie-rekomendatsii>. (In Russ.)
 38. Monto Ho. [Pathology of CMV Infection] / Cytomegalovirus: Biology and Infection. — Springer Science&Business Media, 2013. — p.197.
 39. Досев С.Д. Диагностические критерии врожденной цитомегаловирусной инфекции и клинико-иммунологические особенности новорожденных детей от матерей с ЦМВИ: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Москва, 1993. — 35 с.
 40. Dosev S.D. [Diagnostic criteria for congenital cytomegalovirus infection and the clinical and immunological features of newborns from mothers with CMV]: Author's abstract of candidate of medical sciences. — Moscow, 1993. — 35 p. (In Russ.)
 41. Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Сильц В.В., Шамшурина М.К. и др. Значение лабораторных маркеров активной репликации цитомегаловируса у ВИЧ-инфицированных беременных женщин при оценке риска врожденной и внутриутробной ЦМВ-инфекции // Акушерство и гинекология. 2005. №2. С. 24–29.
 42. Shakhgildyan V.I., Shipulina O.U., Sil'ts V.V., Shamshurina M.K. et al. Znacheniye laboratornykh markerov aktivnoy replikatsii tsitomegalovirusa u VICH-infitsirovannykh beremennykh zhenshchin pri otsenke riska vrozhdennoy i vnutritrobnoy TSMV-infektsii // *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2005. № 2. S. 24–29. (In Russ.)