

УДК: 616.98:578.825.12]:618.3

ЦИТОМЕГАЛОВИРУС КАК ВОЗБУДИТЕЛЬ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

А.М. Рюмин, О.Л. Соболевская, Д.М. Собчак

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
Нижний Новгород

Внутриутробное инфицирование цитомегаловирусом является одной из ведущих причин невынашивания беременности и патологии плода. Исход беременности при инфицировании цитомегаловирусом зависит от фазы инфекции. Ведение беременных с впервые выявленными маркерами цитомегаловирусной инфекции затруднительно и требует грамотной интерпретации результатов лабораторных исследований.

Ключевые слова: цитомегаловирус, лабораторная диагностика, патология плода, ведение беременных

PRENATAL CYTOMEGALOVIRAL INFECTION IN FETUS PATHOLOGY

A.M. Ryumin, O.L. Sobolevskaya, D.M. Sobchak

Federal State Educational Department of Higher Education «Nizhny Novgorod State Medical Academy», Nizhny Novgorod

Prenatal cytomegaloviral infection is one of the leading reasons for reproductive dysfunctions and fetus pathology. The rate of the risk depends on the stage of infection. The results of serologic and other tests are proved for diagnostics and prediction of the fetus pathology, but they should be estimated very carefully.

Key words: cytomegalovirus, laboratory tests, fetus pathology, complicated flow of pregnancy

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – это широко распространенное вирусное заболевание, которое поражает преимущественно детей первых трех лет жизни, характеризуется многообразием клинических проявлений и своеобразной морфологической картиной: наличием интерстициальной лимфогистиоцитарной инфильтрации и цитомегалических клеток с включениями, похожих на совиный глаз [5, 26, 28].

По тератогенной способности цитомегаловирус (CMV) занимает второе место после возбудителя краснухи [1, 12, 13, 26]. Способность CMV персистировать и размножаться в разных клетках человеческого организма позволяет говорить о его пантропности [42, 43], а выраженное иммуносупрессивное действие CMV уступает лишь ВИЧ-инфекции [39].

Наиболее тяжелые формы ЦМВИ наблюдаются при вертикальном механизме передачи вируса, который может реализоваться как гематогенным, так и восходящим путем. В мире отмечается рост частоты регистрации внутриутробного инфицирования у беременных женщин, что связано с увеличением числа иммунодефицитных лиц [44], а также с улучшением качества диагностики.

Актуальность проблемы врожденной ЦМВИ подтверждается неутешительной статистикой. По данным разных авторов, частота врожденной ЦМВИ в России варьирует от 0,3 до 5% [10, 19, 35]. Среди госпитализированных детей в возрасте до 1 года, страдающих инфекционными заболеваниями с внутриутробным механизмом заражения, 61,4% приходится на больных с ЦМВИ [24]. В мазках из цервикального канала антигены CMV обнаруживаются у 15% беременных [27], причем частота выявления нарастает с увеличением сроков беременности, достигая к моменту родов 28%.

Вероятность вертикальной передачи вируса в первом и втором триместрах беременности мала, но к концу беременности достигает 40%. Наибольшую эпидемиологическую опасность для плода представляют беременные женщины, впервые инфицированные CMV во время данной беременности [25].

Острая ЦМВИ может протекать в мононуклеозоподобной форме с наличием интоксикации, тонзиллита, полилимфоаденопатии, гепатомегалии, болезненности при пальпации околушной области. Возможно также развитие локализованной формы (двусторонний сиалоаденит с интоксикацией разной степени выраженности) или генерализованного процесса (легочная, церебральная, почечная, желудочно-кишечная, печеночная форма) [16].

Однако у беременных женщин ЦМВИ в большинстве случаев (63,3%) протекает бессимптомно. Реже она проявляется симптомами инфекционного мононуклеоза, пневмонии, иногда – гепатита [9, 19]

Первичное инфицирование беременной женщины цитомегаловирусом в 40—50% случаев приводит к внутриутробному инфицированию плода и в 15% случаев – к его гибели [2]. В случае реактивации CMV риск внутриутробной инфекции значительно ниже (2–5%), а ее последствия менее тяжелы [23].

Известно несколько штаммов CMV, и, в настоящее время, не исключается возможность суперинфекции [41]. То есть поражение плода может быть следствием реактивации латентной инфекции у беременной или следствием инфицирования ее другим штаммом CMV [16]. В связи с этим во время беременности рекомендуется воздерживаться от посещения детских организованных коллективов (считается, что именно дети чаще всего становятся источниками инфекции для беременных).

Патогенез врожденной ЦМВИ

Известно, что важным условием нормального развития беременности является переключение иммунного ответа с Th1 на Th2 тип [14]. Нарушение такого переключения может приводить к различной патологии беременности вплоть до ее самопроизвольного прерывания [14]. Показано, что ФНО- α и ИФН- γ негативно влияют на самые ранние этапы развития плода, подавляя пролиферацию и вызывая апоптоз клеток трофобласта, препятствуя инвазии и развитию беременности [14]. Фактически, повышение уровня этих провоспалительных цитокинов показывает, что на фоне ЦМВИ происходит стимуляция клеточного иммунитета, что приводит к отторжению плода как аллотрансплантата [30]

Физиологическая гравидарная иммуносупрессия беременных облегчает гематогенное проникновение вируса в ткани плаценты и плода [4]. Благодаря присутствию CMV в цервикальном и вагинальном секрете возможно заражение ребенка восходящим путем. Этот механизм чаще реализуется на поздних сроках беременности (по данным В.В. Скворцова и соавт., частота индикации вируса в цервикальном и вагинальном секрете у серопозитивных беременных возрастает с 2% в первом триместре беременности до 12% в третьем) [32].

При внутриутробном инфицировании цитомегаловирусом развивается патологическая незрелость ворсин хориона, расстройства маточно-плацентарного кровообращения, нарушение метаболизма околоплодных вод [18, 26, 37]. Это приводит к раннему формированию плацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода. Поэтому у беременных, инфицированных CMV, беременность протекает с многократно повторяющейся угрозой прерывания, преждевременным родоразрешением, рождением ребенка с симптомами перенесенной внутриутробной гипоксии, признаками внутриутробной гипотрофии, морфофункциональной незрелостью, общей задержкой внутриутробного развития [15]

Гипоксия плода усугубляется в связи с нарушением кислородсвязывающей функции гемоглобина. Показано, что у беременных с реактивацией ЦМВИ концентрация оксигемоглобина в эритроцитах периферической крови снижается до 95,2 г/л при титре а/CMV IgG 1:800 и до 90,15 г/л при титре а/CMV IgG 1:1600, что ведет к гемической гипоксии плода [21]

Проникнув в ткани плода, CMV вызывает ответную иммунную реакцию с повышением концентрации провоспалительных цитокинов и выработкой антител. Циркулирующие иммунные комплексы, формирующиеся при взаимодействии антиген-антитело, проникают из крови в ткани плода, вызывая их повреждение, что может проявиться отсроченной патологией различных систем органов, развитием аллергических реакций и аутоиммунных заболеваний [22, 39]

Своеобразное повреждение иммунной системы плода цитомегаловирусом может привести к неадекватности иммунного ответа в позднем онтогенезе [22, 38]. Кроме того, врожденная ЦМВИ сопровождается развитием иммунологической толерантности к CMV с формированием длительной его персистенции и возможностью реактивации в постнатальном периоде [23].

Доказана тропность CMV к нейронам и нейроглии [22, 29, 38]. Повреждение ЦНС при врожденной ЦМВИ носит необратимый характер; при этом не до конца известен патогенез развития ангиопатий и других изменений в головном мозге [37, 39, 45]

CMV тропен также к эпителиальным клеткам слюнных желез и почечных канальцев, эндотелию сосудов, лейкоцитам (лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы), фибробластам, мегакариоцитам [18, 26, 39]. Подобная пантропность в сочетании с особенностями иммунопатогенеза врожденной ЦМВИ служит основанием для возникновения разнообразных аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, гломерулонефрит, гепатит, рассеянный склероз и др.). При этом повреждение органов и тканей также носит стойкий необратимый характер [22, 38, 39, 45]

При инфицировании на ранних сроках беременности патология плода носит более тяжелый характер [25, 26]. Возможен самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, формирование пороков развития, антенатальная гибель плода [10, 12, 35]. Это связано с тем, что до гестационного возраста 20-24 недели плод не способен к локализации инфекционного процесса. Поэтому ранние фетопатии носят генерализованный характер с нарушением кровообращения, развитием генерализо-

ванных дистрофических и некробиотических процессов. В результате могут сформироваться кистозные изменения в органах и тканях, гидроцефалия, гидронефроз [36, 37, 45]. Для поздних фетопатий характерны воспалительные реакции с тенденцией к локализации процесса: гепатиты, нефриты, энцефалиты, миокардиты [36, 37, 45]

Таким образом, исходом беременности при врожденной ЦМВИ может быть: в I триместре (до 12 недель) – самопроизвольные выкидыши и анэмбриония; во II триместре (13-27 недель) – аномалии развития плода, самопроизвольные выкидыши и замершая беременность; в III триместре (28-36 недель) – аномалии развития плода, антенатальная гибель, преждевременные роды [30].

Существующие методы диагностики и их недостатки.

В рутинной практике диагностика ЦМВИ проводится с использованием иммуноферментного анализа (ИФА позволяет выявлять в крови а/CMV IgM и а/CMV IgG) и полимеразной цепной реакции (ПЦР позволяет выявить ДНК CMV; материалом для исследования обычно служат кровь и вагинальный секрет).

Женщины, у которых к моменту наступления беременности отсутствуют а/CMV IgG, относятся к группе риска. Скрининг на CMV в этой группе рекомендован в сроки: до 15 недель, 24-26 недель, 34-36 недель беременности [30]

Лабораторные критерии диагноза острой ЦМВИ включают: наличие высоких титров а/CMV IgG (особенно при четырехкратном нарастании их концентрации в динамике) в сочетании с выявлением а/CMV IgM и ДНК CMV в материале от больного [12, 13, 35, 40]

При острой ЦМВИ сначала образуются а/CMV IgM, затем низкоавидные а/CMV IgG. Со временем авидность а/CMV IgG нарастает, высокоавидные а/CMV IgG практически полностью замещают а/CMV IgM [11].

Критериями реактивации хронической ЦМВИ служат: наличие ДНК CMV, а/CMV IgM и высоких концентраций высокоавидных а/CMV IgG (иногда с нарастанием их концентрации в динамике).

О хронической латентной ЦМВИ говорят при изолированном выявлении а/CMV IgG при отсутствии а/CMV IgM и ДНК CMV.

«Золотым стандартом» диагностики внутриутробной инфекции многие исследователи считают гистологическое исследование последа [17]. При врожденной ЦМВИ в плаценте можно обнаружить очаговые ишемические инфаркты, кровоизлияния в межворсинчатое пространство, фибриноидный некроз базальной пластинки и стромы крупных ворсин, признаки гиперплазии, продуктивно-пролиферативный виллузит и очаговый базальный децидуит, тромбоз сосудов и цитомегалические клетки типа «совиный глаз» [29]

Важно учитывать, что дифференцировать первичное инфицирование CMV и реактивацию ЦМВИ практически невозможно, если женщина не обследовалась до беременности [7]

Так, у 31% беременных женщин отмечается снижение концентрации IgG в крови, причем у части из них концентрация IgG вдвое ниже нижней границы нормы. Подобный дефицит антител достоверно связан с частой заболеваемостью детей первого года жизни [31]. Если беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения, то у беременных определяется особенно выраженное снижение IgG, а также IgM, при высоких значениях IgA (препятствует адсорбции и репродукции вирусов в клетках эпителия) [34].

При проведении дифференциальной диагностики между острой ЦМВИ и реактивацией хронической ЦМВИ определенную роль могут сыграть иммунологические показатели.

По данным Ю.И. Тирской и соавторов, о развитии внутриутробной инфекции может свидетельствовать снижение уровня интерферона- γ в крови беременной (отражает несостоятельность противовирусного иммунитета с повышенным риском перехода CMV от матери к плоду) [33]. В то же время Ю.С. Чехова и соавторы указывают на достоверное увеличение отношения интерферон- γ / интерлейкин-4 при развитии внутриутробной инфекции [34]. По-видимому, необходимо исследование уровня интерферона- γ в динамике (можно предположить снижение его концентрации на момент инфицирования и последующее нарастание концентрации по мере усиления воспалительного процесса).

Высокая концентрация провоспалительных цитокинов, регистрируемая при недонашивании беременности, отражает активацию мононуклеарных фагоцитов и иммунный ответ преимущественно по Th-1 пути (вместо необходимого во время беременности Th-2) [33].

Аналогичные данные получены П.В. Будановым при исследовании концентрации провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 β и фактора некроза опухолей- α (их повышение свидетельствует об активации фагоцитоза). При повышении их концентрации в крови матери с достаточной степенью достоверности можно прогнозировать развитие таких осложнений как преждевременное прерывание беременности и антенатальная гибель плода [3, 8, 6, 20, 33].

В исследованиях Ю.И. Тирской и соавторов была показана возможность дифференцировать гематогенное и восходящее инфицирование плода. При гематогенном инфицировании концентрация IL-1 β , IL-6 и IL-8 была значительно выше, чем при восходящем варианте инфицирования. При этом уровни ИФН- γ , лактоферина и IL-10 от типа внутриутробного инфицирования не зависели [33].

Ведение беременных с ЦМВИ.

Острая ЦМВИ в I и II триместрах беременности ставит вопрос о прерывании беременности, однако четких показаний к прерыванию не разработано [30].

Лечение вирусных инфекций у беременных женщин специфическими химиопрепаратами, согласно протоколам ВОЗ, может проводиться с 34-й недели беременности. Для лечения острой ЦМВИ и реактивации хронической ЦМВИ может применяться Виферон, который Минздравсоцразвития России разрешил к применению у беременных начиная со II триместра [14].

Кроме того, лечение ЦМВИ у беременных может проводиться иммуноглобулином с повышенным содержанием а/CMV IgG [30]

Поскольку ЦМВИ у беременных обычно не проявляется клинически, предложены лабораторные критерии эффективности лечения: исчезновение а/CMV IgM и ДНК CMV, снижение титров а/CMV IgG [30]

Если высокая концентрация CMV в вагинальном секрете или крови выявлена незадолго до родов, ставится вопрос о необходимости кесарева сечения, однако при продолжительности безводного периода больше 4 часов его ценность сильно снижается. При естественных родах через родовые пути ведут с максимально продолжительным сохранением плодного пузыря [30].

Вопрос о грудном вскармливании решается индивидуально. Оно целесообразно у доношенных детей при отсутствии в крови матери ДНК CMV [30].

Заключение

Оптимальная тактика обследования на ЦМВИ должна включать проведение анализов на а/CMV IgG на этапе планирования беременности. При отсутствии такого исследования достоверно дифференцировать острую ЦМВИ и реактивацию хронической ЦМВИ в большинстве случаев невозможно.

Наличие у пациентки в анамнезе хронического тонзиллита, отсутствие клиники CMV-инфекции за время беременности, а также нормальный уровень АЛат могут свидетельствовать о наличии хронической CMV-инфекции, однако эти признаки нельзя считать достаточно информативными. Острая ЦМВИ, особенно на фоне беременности, в большинстве случаев протекает бессимптомно.

Выявление а/CMV IgM можно считать малоинформативным, поскольку эти антитела способны сохраняться длительное время после инфицирования. При их выявлении в I триместре беременности можно предполагать инфицирование CMV как во время беременности, так и за несколько недель до ее наступления.

Наращение концентрации а/CMV IgG при исследовании методом парных сывороток (исследование должно проводиться с интервалом 1-3 недели с использованием одного и того же оборудования) более характерно для острой ЦМВИ, но может регистрироваться и при реактивации ЦМВИ. Кроме того, по нашим данным, от момента выявления а/CMV IgG у беременной до ее визита на консультацию к инфекционисту в среднем проходит 5-6 недель. При невозможности оценить динамику концентрации а/CMV IgG следует исследовать их авидность, а также кровь и вагинальный секрет на ДНК CMV.

Определение авидности а/CMV IgG также не является достаточно надежным критерием для определения фазы ЦМВИ, поскольку критерии градации авидности весьма условны. Кроме того, приходится учитывать возможность изменения сроков формирования высокоавидных антител на фоне физиологической гравидарной иммуносупрессии беременных.

Выявление ДНК CMV в крови матери свидетельствует об активной репликации вируса, но не позволяет дифференцировать фазу ЦМВИ и, соответственно, определить прогноз и тактику ведения данной беременности. Выделение ДНК CMV из вагинального секрета возможно не только на фоне активной репликации CMV, но и в течение 4-6 недель после прекращения репликации (выделение фрагментов ДНК «уничтоженного» иммунной системой вируса).

Определение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов является перспективным методом дифференциальной диагностики фаз ЦМВИ и прогнозирования исходов беременности. Однако эта группа исследований требует дальнейшей «калибровки» на больших выборках пациенток.

Литература

1. Алямовская Г.А., Кешищан Е.С., Адуева С.М., Меджидов А.А. Выявление прямых маркеров цитомегаловирусов и противовирусных антител у детей раннего возраста // Вопросы вирусологии. - 2005. - № 1. - С. 14-19.
2. Боровкова Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. - №4 (5). – С. 14-18.
3. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2010. - № 9 (3). - С. 61-71.

4. Вдовиченко Ю.П., Щербинская Е.С. Клинико-иммунологические аспекты хламидийной и цитомегаловирусной инфекций в акушерской практике. - Киев, 2001. - С. 11-17.
5. Волчкова Е.В., Алленов М.Н. Цитомегаловирусная инфекция. В помощь практическому врачу. - М.: Рош-Москва, 2013. - 44 с.
6. Гусева О.И., Каткова Н.Ю., Качалина Т.С. Клиника, диагностика и лечение TORCH-инфекций во время беременности: учебно-методическое пособие. - Нижний Новгород: Изд. НГМА, 2002. - 46 с.
7. Давлатова М.Б. Частота цитомегаловирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста в сельских регионах Таджикистана // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2011. - №3 (54). - С. 247-251.
8. Долгих Т.И., Белкова Т.Н., Тирская Ю.И. и др. Клинико-иммунологические аспекты внутриутробных инфекций с поражением центральной нервной системы у новорожденных // Цитокины и воспаление. - 2011. - № 1. - С. 46–50.
9. Егорова Н.Н., Гусева А.Н., Черноусов А.Д. Цитомегаловирусный мононуклеоз // Детские инфекции. - 2003. - № 4. - С. 24-26.
10. Ершов Ф.И., Касьянов Н.В. Цитомегаловирусная инфекция. Современные представления об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии // Инфекция и антимикробная терапия. - 2002. - № 4. - С. 116-119.
11. Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Корнева М.Ю., Чебуркин А.В. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение профилактика // Медицина неотложных состояний. – 2013. - №1(48). - С. 26-33.
12. Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Евсеева Л.Ф. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных // Актуальные вопросы эпидемиологии, дерматологии, инфекционных болезней: сборник научных трудов. - М., 2002. - С. 188-190.
13. Кистенева Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатологии: классификация, клинические проявления, дифференциальная диагностика, лечение, профилактика // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - № 1. - С. 55-57.
14. Климова Р.Р. Влияние вирусных инфекций на цитокиновый профиль у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом и иммунокорригирующая терапия интерфероном альфа2b человека // Вопросы вирусологии. - 2013. - №1 (58). – С. 18-23.
15. Королева Л.И., Евсюкова И.И., Савичева А.М. и др. Особенности функционального состояния системы интерферона у матерей и их доношенных новорожденных детей с внутриутробной вирусной инфекцией // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. - №4 (54). - С. 54-57.
16. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы // Педиатрия. – 2016. - № 6 (123). - С. 62-67.
17. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Цитомегаловирусная инфекция у детей // Детские инфекции. – 2016. - №1. - С. 39-44.
18. Краснов А.В., Кожевина Г.И., Кулагина О.И., Черных М.В. Цитомегаловирусная инфекция.: Методические рекомендации для практических врачей, интернов и студентов медицинских вузов. - Кемерово: Мосполиграф, 2013. - 44 с.
19. Кузьмин В.И. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных // Лечащий врач. - 2001. - № 10. - С. 55-58.
20. Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Кан Н.Е., Верьясов В.Н. Содержание цитокинов в амниотической жидкости, пуповинной крови и сыворотке крови женщин с внутриутробной инфекцией // Акушерство и гинекология. - 2005. - № 5. - С. 14-17.
21. Кутепова О.Л. Характеристика оксигенации гемоглобина в эритроцитах периферической крови беременных при обострении цитомегаловирусной инфекции в период гестации // Бюллетень. – 2013. - № 50. - С. 74-77.
22. Лолор-младший Г., Фишер Д., Адельман Д. Клиническая иммунология и аллергология (пер. с англ.). – М.: Практика, 2000. - 806 с.
23. Луценко М.Т. Механизмы формирования гипоксии в период беременности и нарушение кровоснабжения плода при цитомегаловирусной инфекции // Вестник РАМН. – 2015. - №1. - С. 106-112.
24. Никонов А.П., Асранкулова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Гинекология. - 2007. - № 1. - С. 46-49.
25. Орджоникидзе Н.В., Тютюнина В.Н. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Акушерство и гинекология. - 2002. - № 3. - С. 59-63.
26. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция // Детские инфекции. - 2004. - № 1. - С. 49–55.
27. Островская О.В., Когут Е.П., Власова М.А. и др. Латентные вирусные инфекции при осложненном течении беременности // Здоровье населения Дальнего Востока. Региональная ассамблея: сборник тезисов докладов. - Владивосток, 1996. - С. 85-86.

28. Савенкова М.С., Абдулаев А.К., Афанасьева А.А., и др. Часто болеющие дети: этиология и лечение 20 лет спустя // Детские инфекции. - 2009. - № 4 (8). - С. 27-34.
29. Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей. - М.: Медицина, 1987. - 157 с.
30. Сенчук А.Я. Дубоссарская З.М. Перинатальные инфекции. - М.: МИА, 2005. – 318 с.
31. Сивочалова О.В., Дуева Л.А., Голованева Г.В. Иммунологические показатели влияния техногенных нагрузок окружающей среды на здоровье беременных женщин и детей первого года жизни // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. - № 2 (52). - С. 72-76.
32. Скворцов В.В., Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н. Цитомегаловирусная инфекция в клинике внутренних болезней // Терапевтический архив. - 2005. -№ 3. - С. 30-34
33. Тирская Ю.И. Белкова Т.Н., Шамина И.В. и др. Иммунологические особенности беременных группы риска по внутриутробной инфекции // Медицина и образование в Сибири. - 2014. - №2. – С. 16.
34. Чехова Ю.С. и др. Клинико-диагностическое значение иммунологического исследования беременных при экстракорпоральном оплодотворении // Академический журнал Западной Сибири. – 2014. - № 5 (54). - С.80-82.
35. Чешик С.Г., Кистенева Л.Б., Стаханова В.М. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2005. - № 5. - С. 27-33.
36. Щербак В.А., Попова Н.Г., Степанова Н.Н. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: необходимость смены устоявшихся представлений // Вопросы практической педиатрии. - 2015. - № 1 (10). – С. 46-53.
37. Яцык Г.В. Одинаева Н.Д., Беляева И.А. Цитомегаловирусная инфекция // Практика педиатра. - 2009. - № - С. 5-11.
38. Bedict Chris A., Arens R., Loewendorf A., Janssen Edith M. Modulation of T-cell mediated immunity by cytomegalovirus. Control of innate and adaptive immuneresponses during infectious diseases 08.2011// P. 121-139.
39. Haller O., Weber F., Pathogenic viruses: smart manipulators of the interferon system // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 2007. - 316. - P. 315-334.
40. Jiang H., Wen L., Ling X. Diagnostic value of human cytomegalovirus late mRNA detection in active intrauterine infection // Clin. Med. J. - 2002. - Vol. 1. - P. 1507-1509.
41. Kosugi I. Cytomegalovirus (CMV) // Uirusu. - 2010. - Vol. 60. - N 2. - P. 209–220.
42. Mocarski E.S. Jr., Shenk T., Pass R.F. Cytomegaloviruses. In: Knipe D., Howley P. (eds.). Fields Virology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. – 2007. – P. 2702–2772.
43. Roizman B., Knipe D.M., Whitley R.J. Herpes Simplex Viruses. In: Knipe D., Howley P. (eds.). Fields Virology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. - 2007. - P: 2502–2601.
44. Scharenberg A.M., Hannibal M.C., Torgerson T. et al. Common Variable Immune Deficiency Overview // Gene Reviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. – 1993-2006. - Jul 05. - P. 21-29.
45. Soderberg-Naucler C. Indirect effects of cytomegalovirus // European haematology. - 2008. - №2 (1). - С. 64-66.

Сведения об авторах:

Ответственный автор Рюмин Александр Михайлович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО НижГМА МЗ России; e-mail: selelarion@mail.ru