

Л.В. Кравченко

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ 1-го и 2-го ТИПОВ У ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ

ФГУ «РНИИАП» Минздравсоцразвития России, г. Ростов-на-Дону, РФ

В данном исследовании проводили оценку клинико-иммунологической эффективности комплексной терапии герпетической инфекции с использованием препаратов Ацикловир, Иммуновенин и Ликопид. 18 новорожденным одновременно с Ацикловиром назначались препараты Иммуновенин и Ликопид. 17 новорожденным контрольной группы лечение проводили только Ацикловиром.

Контактная информация:

Кравченко Лариса Вахтанговна – д.м.н., ведущий научный сотрудник педиатрического отдела ФГУ «РНИИАП» Минздравсоцразвития России

Адрес: 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43

Тел.: (863) 232-56-64, **E-mail:** larakra@list.ru

Статья поступила 11.04.11, принята к печати 28.09.11.

Клинические эффекты комплексной этиотропной и иммунотропной терапии у новорожденных и детей грудного возраста состоят в значимом сокращении длительности конъюгационной желтухи, везикулярной сыпи, лимфоаденита и частоты ОРВИ, увеличения размеров печени, гипотрофии в сочетании с более высоким уровнем Т-лимфоцитов и сниженным содержанием В-лимфоцитов в сыворотке крови.

Ключевые слова: грудные дети, герпетическая инфекция 1-го и 2-го типов, иммунный статус, эффективность Ацикловира, Иммуновенина, Ликопида.

Authors estimated therapeutic efficacy of Acyclovir, Immunovenin and Licopid in neonates with Herpes Simplex infection type I and II. 18 neonates received Immunovenin and Licopid together with Acyclovir, 17 neonates of control group received Acyclovir only. Clinical effects of complex therapy were presented as significantly reduced duration of such signs as conjugated jaundice, vesicular rash, hepatomegalia, weight loss and as more high level of T-cells and more low level of B-cells.

Key words: infants, Herpesviral infection type I and II, immune state, efficacy of Acyclovir, Immunovenin and Licopid.

Инфекция, вызванная вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ 1,2), рассматривается как одна из ведущих причин мертворождаемости, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, заболеваемости новорожденных и младенческой смертности [1–3].

Одна из проблем, с которой сталкиваются клиницисты при лечении герпесвирусной инфекции (ГВИ), является выраженность иммунных нарушений у больных. Известно, что дефектность иммунитета приводит к персистенции вирусной инфекции, нарушению элиминации антигенов и иммунных комплексов и в итоге – отягощению основного процесса [4–9]. Терапия ГВИ всегда представляла большие трудности. Применение этиотропного антивирусного препарата Ацикловира и его внедрение в клиническую практику у новорожденных и детей первого года жизни позволило расценивать инфекцию, вызванную ВПГ1,2, как курабельное заболевание [10, 11]. В Протоколах диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций МЗ РФ [12] представлен стандарт терапии ГВИ, включающий применение химиотерапии Ацикловиrom. При генерализованной форме ГВИ указывается на возможное использование стандартных внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ), при этом подчеркивается, что вопрос о необходимости и целесообразности лечения неонатального герпеса иммуномодуляторами и ВВИГ требует дальнейшего обсуждения. Тем не менее, по мнению ряда исследователей, иммунотерапия ВВИГ, содержащими широкий спектр антител к различным перинатальным патогенам, играет важную роль в терапии герпетического поражения головного мозга у новорожденных [10, 13]. Это объясняется тем, что в неонатальном периоде адаптивный (приобретенный) иммунитет характеризуется значительной функциональной незрелостью. Снижение относительной доли Т-лимфоцитов, неполноценность В-звена, приводящая к недостаточной в организме концентрации противовирусных антител, может

усилить репродукцию ВПГ1,2 [14, 15]. Имеются также работы, демонстрирующие эффективность использования отечественного препарата Ликопид у новорожденных [16].

Целью настоящего исследования явилась оценка терапевтической эффективности препаратов Ацикловир, Иммуновенин и Ликопид в контролируемом комплексном лечении инфекции, вызванной ВПГ1,2, у новорожденных и детей первых месяцев жизни.

Материалы и методы исследования

Для патогенетического обоснования методов лечения инфекции, вызванной ВПГ1,2, было проведено проспективное, контролируемое исследование, включавшее сопоставление клинических и иммунологических показателей у детей первых месяцев жизни с учетом схемы применявшейся терапии. У новорожденных, поступивших в ОПН РНИИАП, на первом месяце жизни во всех случаях была выявлена ГВИ 1-го и 2-го типов, причем более чем у половины детей – на первой неделе жизни. При поступлении в стационар всем больным назначалось стандартное лечение, включавшее метаболическую терапию, витаминотерапию, ноотропные препараты. Выявленные особенности клинического течения инфекции, вызванной ВПГ1,2, частое развитие тяжелых форм заболевания в сочетании с выраженными изменениями со стороны иммунного статуса послужили основанием для включения в комплекс терапии Ацикловира, Иммуновенина и Ликопида.

Ацикловир – высокоактивный препарат в отношении ВПГ1,2. Препарат назначали в дозе 60 мг/кг массы тела в сутки, разделенной на 3 введения путем медленной (в течение 1 ч) внутривенной инфузии в течение 21 дня. Наиболее распространенным способом воздействия на иммунную систему детей, у которых неонатальный период осложнился развитием инфекционного заболевания, является заместительная терапия препаратами поливалентных иммуноглобулинов [18].

Современные ВВИГ получены от большого количества доноров, что расширяет спектр и повышает титры содержащихся в этих препаратах антител. Мы использовали иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения Иммуновенин (ФГУП, «НПО», Россия), представляющий собой иммунологически активную белковую фракцию, выделенную из плазмы крови доноров. Препарат вводили в дозе 3–4 мл на 1 кг массы через день от 3 до 6 вливаний на курс терапии. Ликопид (ЗАО «ПЕПТЕК», Россия) – отечественный иммуномодулирующий препарат, который обладает комплексным действием на иммунную систему организма, стимулирует функциональную активность фагоцитов, усиливает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Ликопид может назначаться с периода новорожденности. Мы применяли Ликопид в дозе 0,5 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Во время проведения исследования мы не выявили побочных явлений терапии.

Иммунологические исследования проводили у 35 доношенных новорожденных с инфекцией, вызванной ВПГ1,2, дважды: в острый период, до начала проведения терапии и через 3 месяца после окончания лечения. ГВИ протекала в генерализованной форме. Контрольную группу составили 18 детей, получавших наряду с симптоматической терапией противовирусную терапию препаратом Ацикловир. Основную группу составили 17 детей, получавших помимо общепринятого стандартного симптоматического лечения противовирусную (Ацикловир), иммунозаместительную (Иммуновенин) и иммуномодулирующую (Ликопид) терапию.

ГВИ 1-го и 2-го типов характеризовалась следующими клиническими проявлениями: менингоэнцефалит – у 16,7 и 11,8% детей контрольной и основной групп; геморрагический синдром, характеризовавшийся подкожными кровоизлияниями – у 22,2 и 29,4%; гепатит, проявлявшийся гипербилирубинемией выше 150 мкмоль/л и увеличением размеров печени – у 22,2 и 29,4%; лимфоаденопатия (преимущественно увеличение паховых лимфоузлов) – у 11,1 и 29,4% соответственно. Локализованной формы ГВИ у детей не отмечалось.

В последующем наблюдение за этими новорожденными осуществлялось в течение 3 месяцев после окончания курса лечения.

Группу сравнения составили 10 условно здоровых детей в возрасте до одного месяца без ГВИ.

Для выявления ВПГ1,2 использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). В качестве материала для исследования у пациентов служили периферическая кровь и моча. Обнаружение ВПГ1,2 методом ПЦР проводили с использованием наборов реагентов производства «Ампли Сенс» (ЦНИИ эпидемиологии, г. Москва) и оборудования, включающего многоканальный амплификатор ДНК «Терций» (производство ДНК-

Технология, г. Москва) с компьютером и программным обеспечением. Определение специфических антител классов IgG и IgM в сыворотке крови к ВПГ1,2 проводили иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Экспрессию мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток периферической крови определяли на проточном лазерном цитофлуориметре «Beckman COULTER» Epics XL II. Типирование лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител к кластерам дифференцировки CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ фирмы IMMUNOTECH (Франция).

Достоверность полученных результатов рассчитывали при доверительной вероятности 95%. Обработку исходных рядов признаков осуществляли с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 6.0 и EXCEL 2003, SPSS 13.0, MegaStat. Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический метод Вилкоксона для независимых групп с помощью пакета AtteStat 9.2. При помощи пакета SPSS рассчитывали доверительные интервалы для медиан. Пересечение интерквартильных интервалов не говорит об отсутствии достоверных различий сравниваемых групп. Различия сравниваемых величин признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Ликопид®
ИММУНОМОДУЛЯТОР

В педиатрии применяется только в дозировке 1 мг

Показания:

- при острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей
- при хронической инфекции верхних и нижних дыхательных путей
- при герпетических инфекциях любой локализации
- при хронических вирусных гепатитах В и С

ЗАО «ПЕПТЕК»
117997, Москва,
ул. Миклухо-Маклая, 16/10
т./ф.: (495) 330-74-56
(495) 330-74-56
www.licopid.ru, www.peptek.ru
Регистрационный номер ЛС-001438 от 24.03.06
Свидетельство на товарный знак №154239

Результаты и их обсуждение

При анализе данных анамнеза матерей наблюдаемых детей отмечено, что в обеих группах с одинаковой частотой отмечались хронические воспалительные гинекологические заболевания (кольпит, аднексит, бактериальный вагиноз, эрозия шейки матки), среди которых достоверно чаще встречался кольпит (16,1% в контрольной группе, 18,2% – в основной группе). Из осложнений настоящей беременности в обеих группах преобладали угроза прерывания (25,7 и 22,9% соответственно), ранний гестоз (29,5 и 31,4%) и поздний гестоз (22,9 и 20%). У подавляющего большинства женщин родоразрешение произошло в сроке 38–40 недель гестации. В 8,5% случаев в контрольной группе и в 5,7% в основной группе у матерей имели место преждевременные роды в сроке 34–37 недель. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила 7–8 баллов у 71,4% детей контрольной группы и 68,6% детей основной группы. Оценка по шкале Апгар 4–6 баллов на 1-й минуте жизни имела место у 17,1% детей контрольной группы и у 20% детей основной группы. Оценка по шкале Апгар 9–10 баллов отмечалась у 9% детей контрольной группы и у 11,4% детей основной группы.

Нами было использовано несколько методов для постановки диагноза ГВИ 1-го и 2-го типов – определение ДНК ВПГ1,2 в крови и моче, определение титров специфических противовирусных IgG и IgM антител в сыворотке крови, по показаниям – в спинномозговой жидкости в динамике заболевания. Детекция ДНК ВПГ в крови зарегистрирована у 55,6 и 52,9% детей контрольной и основной групп, в моче – у 38,9 и 41,1% соответственно. В остальных случаях для постановки диагноза ГВИ использовали обнаружение специфических IgG в ликворе – у 5,6 и 5,9% новорожденных контрольной и основной групп.

При проведении ПЦР в динамике заболевания в контрольной группе частота выявления ДНК ВПГ1,2 достоверно не отличалась от показателей до лечения (у 44,4% детей – в крови и 27,8% детей – в моче). В основной группе во всех случаях отмечалась элиминация антигенов ВПГ1,2 по результатам ПЦР: в крови ДНК ВПГ не определялась, в моче частота детекции ДНК вирусов была достоверно ($p < 0,037$) ниже по сравнению с показателями до лечения (17,6% детей).

Уровень специфических противовирусных антител класса IgG в крови достоверно ($p < 0,001$) отличался от контрольных значений (40 у.е.) в начале заболевания до назначения терапии [93,5 (79,5–100,5) у.е. и 90,6 (78,5–98,5) у.е. соответственно в основной и контрольной группах] и через 3 месяца после проведенного лечения. При обследовании через 3 месяца после окончания лечения в контрольной группе пациентов уровень специфических противовирусных IgG оставался

достоверно ($p < 0,001$) выше контрольных значений [84,5 (55,5–97,8) у.е.], в то время как в основной группе отмечалось достоверное ($p < 0,01$) снижение этого показателя [55,3 (15,3–62,2) у.е.].

Клинические симптомы инфекции, вызванной ВПГ1,2, были выявлены у новорожденных обеих групп на первом месяце жизни, причем более чем у половины детей – на первой неделе (54,3 и 57,1% детей контрольной и основной групп соответственно). В клинической картине заболевания преобладали такие симптомы, как конъюгационная желтуха, везикулярная сыпь, увеличение размеров печени, гипербилирубинемия, сосудистая дезадаптация. В табл. 1 представлены основные клинические симптомы заболевания до и через 3 месяца после окончания лечения у пациентов на фоне только противовирусного лечения и противовирусной терапии в сочетании с иммунозаместительной и иммуномодулирующей терапией. После проведенного этиопатогенетического лечения больных с инфекцией, вызванной ВПГ1,2, отмечено улучшение их клинического состояния. При клиническом обследовании детей через 3 месяца после окончания курса лечения было установлено, что на фоне терапии Ацикловиром, Иммуновенином и Ликопидом достоверно реже сохранялась конъюгационная желтуха ($p < 0,04$), везикулярная сыпь ($p < 0,008$), увеличение размеров печени ($p < 0,04$), гипербилирубинемия ($p < 0,027$), сосудистая дезадаптация ($p < 0,02$), гипотрофия ($p < 0,02$) по сравнению с пациентами, получавшими терапию только Ацикловиром.

У всех больных, получивших монотерапию Ацикловиром и комплексную терапию, включавшую наряду с противовирусной терапией, иммунозаместительное и иммунокорректирующее лечение, была проведена оценка иммунного статуса (табл. 2). Реакция иммунной системы при инфекции, вызванной ВПГ1,2, у новорожденных сопровождалась изменениями клеточного и гуморального звеньев. В начале заболевания отмечалось снижение относительной и абсолютной доли Т-лимфоцитов CD3+. При этом относительное и абсолютное число В-лимфоцитов (CD20+) было достоверно повышено по сравнению с контрольной группой детей.

У больных, получивших курс этиотропной, иммунозаместительной и иммуномодулирующей терапии на фоне общепринятой, отмечено достоверно более высокое содержание абсолютного количества CD3+, CD4+ и CD8+ после лечения и по сравнению с контрольной группой. Установлено, что комплексная терапия способствовала также стабилизации гуморального звена иммунитета, проявляющейся в снижении относительного количества В-лимфоцитов (CD20+) по сравнению с пациентами контрольной группы, получавших общепринятое лечение и терапию только Ацикловиром.

Таблица 1

**Характеристика клинических симптомов инфекции, вызванной ВПГ1,2,
у грудных детей в динамике лечения**

Симптомы ГВИ	До лечения				После лечения						P ₁₋₂
	контрольная группа n=18		основная группа n=17		контрольная группа n=18			основная группа n=17			
	n	% от группы	n	% от группы	n	% от группы	p	n	% от группы	p	
Одышка	8	44,4	7	41,2	7	38,9	0,7	1	5,9	0,01	0,04
Конъюгационная желтуха	7	38,9	6	35,3	5	27,8	0,4	–	–	0,009	0,04
Геморрагический синдром	4	22,2	5	29,4	–	–	0,08	–	–	0,026	–
Лихорадка	5	27,8	4	23,6	4	22,2	0,5	1	5,9	0,17	0,18
Везикулярная сыпь	7	38,9	6	35,3	6	33,3	0,5	–	–	0,009	0,008
Лимфаденит	2	11,1	5	29,4	2	11,1	0,7	–	–	0,02	0,48
Увеличение размеров печени	7	38,9	4	23,6	5	27,8	0,36	1	5,9	0,06	0,02
Сосудистая дезадаптация	10	55,6	9	52,9	10	55,6	0,49	3	17,6	0,038	0,03
Гипотрофия	14	77,8	13	76,5	6	33,3	0,08	–	–	0,023	0,02
Гипербилирубинемия	9	50,0	6	35,3	5	27,8	0,15	2	11,8	0,18	0,036
Аллергодерматит	3	16,7	1	5,9	1	5,6	0,3	–	–	0,54	0,9
Гепатит	4	22,2	5	29,4	4	22,5	0,65	–	–	–	0,05
Судороги	3	16,7	2	11,8	–	–	0,11	0	–	–	0,24

p – достоверность различий между показателями до и после лечения, p₁₋₂ – достоверность различий между показателями основной и контрольной групп после лечения.

Таблица 2

**Динамика показателей иммунограммы у грудных детей с инфекцией,
вызванной ВПГ1,2, в динамике наблюдения**

Показатели	Группа сравнения	До лечения		После лечения		Достоверность различий между контрольной и основной группами до и после лечения	
		контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа		
CD3	%	80,5 (70,2–87,9)	75,1 (62,0–82,6)*	74,1 (63,1–81,5)*	62,7 (60,4–65,6)*	69,7 (67,7–72,6)*	0,02
	абс.	3,16 (2,70–3,25)	2,74 (1,7–4,2)*	2,71 (1,6–4,1)*	2,84 (2,16–2,99)*	3,4 (3,1–4)*	0,02
CD4	%	61 (52,65–70,45)	55,9 (51,9–61,9)	54,8 (51,7–62,8)	44,1 (39,3–53,7)*	50,3 (50,1–54,1)	0,2
	абс.	2,42 (2,09–2,58)	2 (1,4–2,6)	1,9 (1,3–2,4)	1,8 (1,3–2)	2,36 (1,81–3,15)*	0,04
CD8	%	18,76 (14,28–27,93)	17,2 (13,7–19,9)	17,5 (13,9–20)	16,1 (11,3–20,1)	17,9 (14,73–18,4)	0,4
	абс.	0,58 (0,25–0,90)	0,65 (0,4–0,8)	0,62 (0,39–0,79)	0,66 (0,4–0,8)	0,8 (0,67–0,98)*	0,04
CD20	%	6,0 (3,50–11,6)	11,8 (8,5–18,2)*	11,9 (8,6–18,4)*	20,5 (10,9–26,1)*	3,9 (2,4–10,4)	0,05
	абс.	0,24 (0,11–0,39)	0,41 (0,22–0,64)*	0,42 (0,23–0,66)*	0,08 (0,32–1,4)	0,15 (0,14–0,73)	0,3

p<0,05; *достоверность различия между показателями до и после лечения, *достоверность различия между показателями здоровых детей и детей с ВГИ; результаты представлены в виде медианы, в скобках – значения 1–3 квартилей.

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что проведение этиотропной терапии в сочетании с иммунозаместительной и иммуномодулирующей наглядно отразилось в изменениях иммунного статуса детей первых месяцев жизни с инфекцией, вызванной ВПГ1,2, в отличие от стандартной терапии, сочетавшейся только с Ацикловиром.

Кроме того, по мнению ряда исследователей, необходимость включения ВВИГ, обогащенного IgG, как обязательного компонента в комплекс терапии больных с инфекцией, вызванной ВПГ1,2, в периоде новорожденности объясняется также его влиянием на модуляцию чрезмерной системной воспалительной реакции за счет ингибции высвобождения провоспалительных цитокинов и стимуляции производства противовоспалительных цитокинов [17, 18]. Проведенное нами исследование свидетельствует, что целью современной фармакотерапии инфекции, вызванной ВПГ1,2, у новорожденных и детей раннего возраста должна являться не только этиотропная терапия, но и потенцирование защитных сил организма. То есть современные возможности лечения инфекции, вызванной ВПГ1,2, у детей первых месяцев жизни должны включать две стратегии – этиотропную и иммунотропную.

Выводы

1. У детей грудного возраста с инфекцией, вызванной ВПГ1,2, назначение комплексной терапии, включающей препараты Ацикловир, Иммуновенин и Ликопид, является наиболее эффективным.

2. Клинические эффекты этиотропной и иммунотропной терапии у новорожденных детей с инфекцией, вызванной ВПГ1,2, состоят в значимом сокращении длительности конъюгационной желтухи, везикулярной сыпи, увеличения размеров печени, гипербилирубинемии, гипотрофии по сравнению с группой детей, получавших только этиотропную терапию Ацикловиром.

3. Включение Иммуновенина и Ликопида в комплекс терапии наряду с этиотропным лечением Ацикловиром позволило выявить их отчетливые иммуномодулирующие эффекты, характеризующиеся достоверно более высоким содержанием относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3+, CD8+) и снижением относительного количества В-лимфоцитов (CD20+) через 3 месяца после окончания курса лечения по сравнению с группой детей, получавших только этиотропную терапию Ацикловиром.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гриноу А., Осборн Д., Сазарленд Ш. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции: Пер. с англ. М.: Медицина, 2000.
2. Долгих Т.И., Гашина Е.А. Клинико-лабораторные аспекты инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 2-го типа, у детей первого года жизни. Педиатрия. 2003; 3: 14–18.
3. Бурлев В.А., Орджоникидзе Н.В., Кан Н.Е., Лапина И.И. Особенности изменений продуктов деструкции тканей у беременных при внутриутробной инфекции. Ж. Рос. общества акушеров-гинекологов. 2005; 2: 7–8.
4. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Симбирцев А.С. и др. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей. International Journal on Immunorehabilitation. 2000; 2 (1): 175–184.
5. Игнатьева Г.А. Современные представления об иммунитете (контуры общей теории). Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2003; 2: 2–7.
6. Ярцев М.Н., Яковлева К.П. Иммунная недостаточность: клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей. Иммунология. 2005; 26 (1): 36–44.
7. Бережная Н.М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса. Иммунология. 2006; 27 (1): 18–23.
8. Сучков С.В., Маматказина Р.Е., Черпахина Н.Е. Герпесвирусная инфекция: особенности взаимодействия вируса с системой противовирусного иммунитета. Вопр. гин., акушерства и перинатологии. 2007; 6 (3): 73–81.
9. Маматказина Р.Р., Остроумов О.А., Ищенко А.И. и др. Герпесвирусная инфекция и особенности противовирусного иммунитета. Вопр. гин., акушерства и перинатологии. 2007; 6 (4): 49–57.
10. Кудашов Н.И. Особенности терапии герпетического поражения головного мозга у новорожденных. Рус. мед. журнал. 2005; 13 (17): 1158–1163.
11. Новорожденные высокого риска, новые диагностические и лечебные технологии. Под ред. В.И. Кулакова, Ю.И. Барашнева. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007.
12. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002.
13. Мокеева М.В. Клинико-иммунологическое обоснование применения иммуномодуляторов в комплексной этапной терапии хронического рецидивирующего генитального герпеса: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. СПб., 2003.
14. Finberg RW, Knipe DM, Kurt-Jones EA. Herpes simplex virus and toll-like receptors. Viral. Immunol. 2005; 18 (3): 457–465.
15. Elbou Ould MA, Luton D, Yadini M, et al. Cellular immune response of fetuses to cytomegalovirus. Pediatr. Res. 2004; 55 (2): 280–286.
16. Закина А.А. Патогенетические аспекты перинатальных герпесвирусных инфекций у детей: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. СПб., 2006.
17. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Кыштымов М.В. Методы иммунокорректирующей терапии в неонатологии. Южно-Российский мед. журнал. 2002; 5: 83–86.
18. Перинатальные инфекции. Под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. М.: Медицинское информационное агентство, 2005.