

## РЕЗУЛЬТАТЫ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ВНУТРИУТРОБНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Е.А. Мурина<sup>1</sup>, В.В. Васильев<sup>1,2</sup>, З.А. Осипова<sup>1</sup>, О.В. Голева<sup>1</sup>, Е.С. Романова<sup>2</sup>, С.Х. Куюмчян<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

### The results of virological surveillance for intrauterine infections in Saint-Petersburg

E.A. Murina<sup>1</sup>, V.V. Vasiliev<sup>1,2</sup>, Z.A. Osipova<sup>1</sup>, O.V. Goleva<sup>1</sup>, E.S. Romanova<sup>2</sup>, S.K. Kuyumchyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Science Research Institution of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

**Цель:** определение этиологической структуры ВУИ в Санкт-Петербурге у больных детей, беременных и рожденных ими детей с использованием различных вирусологических методов.

**Материалы и методы:** сыворотки крови 164 детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет с диагнозом «внутриутробная инфекция». Сыворотки крови от 80 беременных женщин (в каждом триместре, всего – 240 образцов) и 42 родившихся у них детей (в возрасте 1–2 и 4–6 месяцев, всего – 84 образца). Во всех образцах методом ИФА определяли иммуноглобулины класса М и G (IgM и IgG) к герпесу 1-го типа, цитомегаловирусной (ЦМВ), токсоплазменной, микоплазменной и хламидийной инфекциям, краснухе, вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ) и парвовирусу В19, а также – авидность IgG антител. Для подтверждения использовали иммуноблоттинг (иммуноблот) на аппарате «Иммуноблот 2000» с использованием тест-наборов фирмы Euroimmun AG (Германия). Статистическая обработка результатов проведена с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 6.

**Результаты:** в этиологической структуре внутриутробных инфекций доминируют цитомегаловирусная инфекция (45%), инфекция вирусом простого герпеса 1-го типа (23%) и вирусом Эпштейна – Барр (14%). У 35% беременных во 2-м и/или 3-м триместрах обнаруживаются лабораторные признаки реактивации цитомегаловирусной инфекции, в 15% случаев – острой парвовирусной инфекции. Специфические IgM к ЦМВ выявлены у 6,2% детей первых шести месяцев жизни.

**Выводы:** необходимо осуществлять мониторинг беременных с целью своевременного выявления реактивации цитомегаловирусной и острой парвовирусной инфекций с определением специфических IgM, IgG и авидности IgG. Порядок использования иммуноблоттинга в диагностике внутриутробных инфекций нуждается в дальнейшем изучении.

**Ключевые слова:** внутриутробные инфекции, диагностика, иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг.

#### Введение

Внутриутробные, или врожденные инфекции (ВУИ) – это большая группа инфекционных за-

#### Abstract

**The purpose** of research is the determining the etiological structure of intrauterine infections in Saint-Petersburg pediatric patients, pregnant women and infants born to them using a variety of virological methods.

**Methods:** serum from 164 children aged from 1 month to 14 years with diagnosis of «intrauterine infection». Serum from 80 pregnant women, collected in each trimester (total – 240 samples, their 42 children (at the age of 1–2 and 4–6 months of life, total – 82 samples). Immunoglobulin Mand G (IgM and IgG) to herpes virus type 1, cytomegalovirus (CMV), *Toxoplasma gondii*, mycoplasma and chlamydia, rubella, Epstein-Barr virus (EBV) and parvovirus B19, as well as IgG avidity, were determined by ELISA in all these samples. The immunoblot (Western blot), using the «Immunoblot2000» with test kits from «Euroimmun AG» (Germany), was applied to confirm cases. Statistical analysis was performed with the programs Microsoft Excel, Statistica 6.

**Results:** cytomegalovirus, herpes virus 1st type and Epstein-Barr virus infections are dominate in the structure of intrauterine ones (45%, 23% and 14%, respectively). Laboratory evidence of reactivation of cytomegalovirus (35% of pregnant women in the 2nd and/or 3rd trimesters) and acute parvovirus infection (15% of cases) were found. Specific IgM to cytomegalovirus were detected in 6,2% of children in the first six months of life.

**Conclusions:** with the aim of early detection of cytomegalovirus reactivation and acute parvovirus infection it is necessary to monitor pregnant women with the definition of specific IgM, IgG and avidity IgG. The procedure to using immunoblotting in the diagnosis of intrauterine infections needs to be further study.

**Key words:** intrauterine infection, diagnosis, ELISA, Western blot.

болеваний детей раннего возраста или плода. В последнее время наблюдается значительный рост данной патологии, которую можно связать с уве-

личением заболеваний, передающихся половым путем, у населения детородного возраста, а следовательно, — с проникновением внутриутробно вирусов и микроорганизмов к плоду. Дополнительно на увеличение ВУИ влияют неблагоприятная экологическая обстановка и снижение иммунного статуса в человеческой популяции.

Внутриутробные инфекции вызываются различными инфекционными агентами, но однообразные эпидемиологические параметры, сходная клиническая картина и основной источник заражения плода, которым является мать, позволили объединить их в отдельную группу. В 1971 г. ВОЗ выделил понятие TORCH-синдром. Это аббревиатура наиболее часто встречающихся внутриутробных инфекций (Т — токсоплазмоз, О — другие, в которые входит ВИЧ, сифилис, гепатиты, стрептококки и прочие вирусные и бактериальные инфекции, R — краснуха, С — цитомегаловирус, Н — герпес). В настоящее время от данного термина стараются отойти, поскольку он не охватывает всех возбудителей, которые вызывают ВУИ. При более полной диагностике удалось зафиксировать такие инфекционные агенты, как вирусы гриппа, хламидии (*Chlamydia trachomatis*), энтеровирусы, представители семейства *Mycoplasmataceae* (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*), парвовирус В19, герпес-вирусы типов 4 (Human Herpes Virus IV (Epstein — Barrvirus)) и 6 (Human Herpes sVirus VI) [3, 5, 17] и др.

Внутриутробные инфекции представляют значительный риск, поскольку наличие у беременной хронической патологии может вызвать различные осложнения протекающей беременности, заканчивающейся младенческой смертностью, а у детей, перенесших врожденную инфекцию, очень часто могут развиваться серьезные нарушения здоровья, приводящие к инвалидизации и снижению качества жизни в целом.

ВУИ относятся к тяжелым заболеваниям, но их истинная частота не установлена по настоящее время. Ссылаясь на ряд авторов, принято считать, что данная патология может встречаться у 10% и более от числа всех живорожденных. По нашим данным, этот показатель может составлять до 30%.

Принимая во внимание широкую распространенность, серьезность прогноза и ощутимые нарушения здоровья детей с ВУИ, можно сделать вывод, что разработка высокоточных методов ранней диагностики врожденных инфекций является одной из первоочередных задач современной педиатрии [1, 2, 8, 10 — 14, 18].

**Цель исследования** — определение этиологической структуры ВУИ в Санкт-Петербурге у больных детей, беременных и рожденных от них детей с помощью различных вирусологических методов.

### Задачи исследования

1. Определение этиологической структуры ВУИ в Санкт-Петербурге на основании выявления иммуноглобулинов различных классов у детей с установленным диагнозом ВУИ.

2. Изучение динамики специфических антител к возбудителям актуальных ВУИ у беременных и рожденных ими детей.

3. Изучение возможности использования иммуноблоттинга для диагностики ВУИ.

4. Уточнение дизайна лабораторного обследования при ВУИ.

### Материалы и методы

Объектом для исследования являлись сыворотки крови 164 детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет, находившихся в 2010 — 2013 гг. на стационарном и амбулаторном лечении в НИИДИ по поводу ВУИ. Дополнительно исследовалась кровь от 80 беременных женщин, находящихся под наблюдением в женских консультациях Санкт-Петербурга, и 42 родившихся у них детей. Кровь на обследование бралась в 1-м, 2-м и 3-м триместрах беременности и у детей, рожденных от них, в возрасте 1, 2 и 3 месяцев.

Во всех исследуемых образцах определяли иммуноглобулины класса М и G (IgM и IgG) к герпесу 1-го типа, цитомегаловирусной (ЦМВ), токсоплазменной, микоплазменной и хламидийной инфекциям, краснухе, вирусу Эпштейна — Барр (ВЭБ) и парвовирусу В19. Для определения фазы инфекционного процесса применялся тест на определение avidности IgG антител.

Определение иммуноглобулинов различных классов и индекса avidности производили с использованием диагностических наборов, производства «Вектор-Бест» на автоматических иммуноферментных анализаторах «Лазурит» и «ARCHITECT-1000SR®». Для подтверждения лабораторного диагноза у пациентов использовали иммуноблоттинг (иммуноблот) на аппарате «Иммуноблот 2000» с использованием тест-наборов фирмы Euroimmun AG (Германия).

Результаты проведенных исследований обрабатывались статистическим методом с использованием программы Microsoft Excel, Statistica 6.

### Результаты и обсуждение

При обследовании 164 детей различного возраста, проходящих лечение в НИИДИ за период с 2010 по 2013 г., была определена этиологическая структура основных нозологических форм, связанных с вирусами (рис. 1).

Специфические иммуноглобулины класса G, как правило, выявлялись в высоких титрах, а IgM обнаруживались всего в 1 — 2 % случаев, за исключением ЦМВ (15%).

Таблица 2

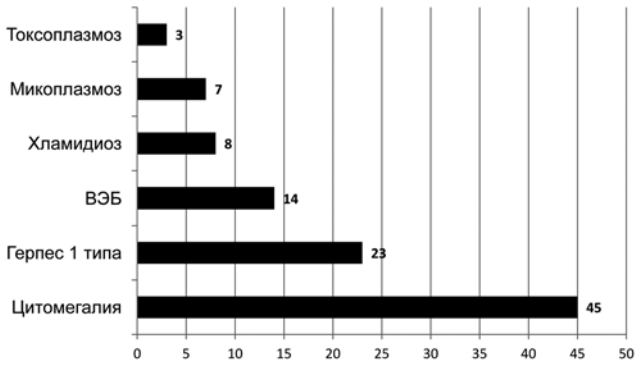


Рис. 1. Этиологическая структура ВУИ в НИИДИ за 2010–2013 гг. (%)

Однако серологическая диагностика, основанная на определении титра специфических иммуноглобулинов класса G, не позволяет дифференцировать первичную инфекцию с реактивацией хронического процесса. Для этого необходимо определять avidность антител IgG.

В первые 3–4 месяца с момента начала инфекционного процесса идет выработка недостаточно специфичных, т.е. низкоавидных иммуноглобулинов класса G, имеющих непрочные связи с соответствующими антигенами. Низкоавидные антитела IgG характеризуют первичный инфекционный процесс, и при рецидивах они не вырабатываются. В течение некоторого времени происходит модуляция этих антител и начинается выработка организмом высокоавидных антител, которые прочно связываются с антигенами и нейтрализуют инфекционные агенты. Выявление высокоавидных антител IgG характеризует наличие поздней стадии инфекционного процесса (свыше 3–4 месяцев) или свидетельствует о хронической форме и о давно перенесенном заболевании.

Определение индекса avidности при цитомегаловирусной и герпетической инфекциях у детей показало четкую тенденцию к увеличению острой первичной инфекции, паст-инфекции и реинфекции с увеличением их возраста (табл. 1, 2).

Таблица 1

**Фазы инфекционного процесса при цитомегаловирусной инфекции (%)**

Возраст ребенка	Острая инфекция	Паст-инфекция	Реинфекция
0–1 мес.	1,5	0	0
1–3 мес.	1,7	0,8	0
3–7 мес.	3,2	2,8	1,0
7–14 мес.	3,4	1,9	4,1
Более 14 мес.	5,7	2,8	9,8

**Фазы инфекционного процесса при герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1-го типа (%)**

Возраст ребенка	Острая инфекция	Паст-инфекция	Реинфекция
0–1 мес.	2,0	0	0
1–3 мес.	7,0	6,8	1,0
3–7 мес.	12,5	11,9	4,0
7–14 мес.	12,7	12,3	11,3
Более 14 мес.	34,9	23,7	14,5

При обследовании беременных, в целом, специфические иммуноглобулины класса G были обнаружены у 100% беременных во всех 3 триместрах, но с различной частотой.

К антигенам вируса герпеса 1-го типа IgG определялся у 90% обследованных, ЦМВ — у 85,0%, краснухи — у 87,5%, токсоплазм — у 45%, парвовируса В19 — у 74,75%, что отражает широкое распространение этих микроорганизмов в популяции женщин детородного возраста. Специфические IgM определялись достоверно реже ( $p < 0,05$ ): в 7,5% к герпесу 1-го типа, в 35% — к ЦМВ, в 5% — к краснухе и в 15% — к парвовирусу В19. Обращает на себя внимание, что лабораторные признаки острой (реактивации латентной) ЦМВ (обнаружение специфических IgM) выявлены у каждой третьей беременной, что обуславливает целесообразность мониторинга этой инфекции в данной категории пациентов [19].

При проведении мониторинга антител различных классов к вирусу герпеса 1-го типа в первом, втором и третьем триместрах беременности выявлено, что изолированно IgM обнаруживались только в 1-м триместре (во 2-м и 3-м триместрах — только в сочетании с IgG).

Доля IgG с высокими титрами ( $>3000$  оптических единиц (о.е.) к 3-му триместру увеличилась более чем в два раза по отношению к 1-му ( $p < 0,05$ ), а доля антител класса G с низкими ( $< 1000$  о.е.) и средними (1000–3000 о.е.) титрами имела явную тенденцию к уменьшению в 3-м триместре (табл. 3).

При этом лабораторные признаки острой инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1-го типа (IgG с низкой avidностью в присутствии IgM) обнаружены в 2% случаев в 1-м триместре, в 4,1% — во 2-м и полностью отсутствовали в 3-м триместре. При мониторинге антител различных классов к ЦМВ существенных различий по триместрам не выявлено, за исключением уменьшения доли серонегативных беременных, которая постоянно снижалась — к 3-му триместру до 8% по сравнению с 19% в 1-м (табл. 4).

Таблица 3

**Мониторинг антител различных классов к герпесу 1-го типа у беременных в 1-м, 2-м и 3-м триместре (%)**

Триместр	IgM	IgM + IgG	IgG (< 1000 о.е.)	IgG (1000 – 3000 о.е.)	IgG (> 1000 о.е.)	Отриц.
1	5,8	1,8	3,6	56,0	25,4	7,4
2	0	3,9	3,0	47,0	39,2	6,9
3	0	2,6	2,6	34,3	52,6	7,9

Таблица 4

**Мониторинг антител различных классов к ЦМВ у беременных (%)**

Триместр	IgM	IgM + IgG	IgG (< 1000 о.е.)	IgG (1000 – 3000 о.е.)	IgG (> 1000 о.е.)	Отриц.
1	3,8	23,0	11,6	36,5	5,7	19,0
2	3,7	20,8	13,2	37,7	7,5	16,8
3	3,3	22,2	13,9	34,8	6,9	8,0

Доля беременных с острой фазой цитомегаловирусной инфекции (низкоavidные IgG в сочетании с IgM) увеличилась с 2,6% в 1-м триместре до 4,9% в 3-м. Иммуноглобулины класса G к парвовирусу В19 обнаруживались у 63 беременных (74,75%) уже в 1-м триместре, тогда как IgM выявлены у 15 (18,75%), в основном во 2-м и 3-м триместрах беременности. Так как вирус-нейтрализующие IgM к парвовирусу В19 методом ИФА становятся доступными для детекции через 2 месяца после заражения, полученные данные свидетельствуют о высокой частоте острой парвовирусной инфекции у беременных и, следовательно, значительном риске ее трансплацентарной передачи.

Исследования сыворотки крови от 42 детей, рожденных данными матерями, показали, что в первый месяц жизни иммуноглобулины класса G к вирусу герпеса 1-го типа обнаружены у 30 человек (71,4%), ЦМВ – у 28 (66,6%), вирусу краснухи – у 31 (73,8%), токсоплазме – у 12 (28,57%), парвовирусу В19 – у 24 (57,1%).

Иммуноглобулины класса M удалось обнаружить у детей 1 – 2 месяца жизни в 2,4% к вирусу герпеса 1-го типа и у 6,2% к ЦМВ, но уже к 3 месяцам они в 21,4% фиксировались лишь к ЦМВ. Этот факт может свидетельствовать о высокой частоте врожденной ЦМВ, далеко не всегда протекающей манифестно в первые месяцы жизни ребенка [19].

При сравнении частоты выявления иммуноглобулинов класса G у матерей (во время беременности) и у их детей первых 6 мес. жизни наблюдалось уменьшение частоты обнаружения этих антител у детей по сравнению с матерями (табл. 5).

Практически у всех детей обнаруживались иммуноглобулины к перечисленным инфекционным агентам, за исключением одного ребенка, у которого они отсутствовали полностью. Две трети детей имели материнские антитела к 3 – 4 вирусным агентам, и лишь пять человек – ко всем обследуемым инфекциям.

В настоящее время все более актуальным становится применение в диагностической практике иммуноблота – метода, который достаточно узко использовался для небольшого числа инфекций в качестве референсного.

На сегодняшний день он все более широко применяется для определения антител к специфическим и неспецифическим антигенам различных микроорганизмов, давая возможность установить фазу инфекционного процесса.

Производители набора для определения антител класса IgG к вирусу краснухи (который использовали в данной работе) тестировали его только на детях, прошедших вакцинацию или переболевших краснухой, но не давали интерпретацию результатов при ВУИ, т.е. не сравнивали антитела беремен-

Таблица 5

**Частота выявленных иммуноглобулинов класса G у матерей (в время беременности) и их детей (%)**

	Герпес 1-го типа	ЦМВ	Краснуха	Токсоплазма	Парвовирус В19
Матери	90,0	85,0	87,5	45,0	74,75
Дети	71,4	66,6	73,8	23,8	57,1

ной и рожденного от нее ребенка. Одной из инновационных разработок, проводимой в нашем отделе, стала параллельная интерпретация результатов исследования «мать – новорожденный».

На рисунке 2 показан пример проведения исследования с применением иммуноблота у пары «мать – ребенок». Первые два стрипа, на которых видны полосы (места связывания антител с белками антигенов краснухи), являются контрольными, где белки вируса разделены по молекулярной массе методом электрофореза и перенесены на нитроцеллюлозную мембрану стрипа. Вторая и третья пара стрипов – исследуемые образцы крови матери, взятой в 1-м и 2-м триместре и кровь рожденного ей ребенка, полученная в 1 и 3 месяца.

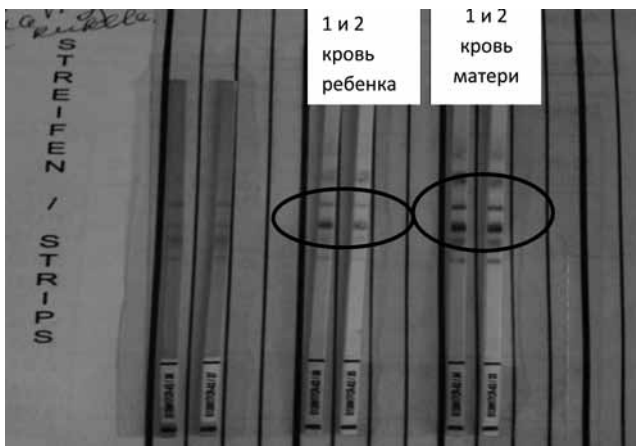


Рис. 2. Протокол проведения иммуноблота

При проведении ИФА у матери в данном биологическом материале были обнаружены антитела к вирусу краснухи IgG, и они показывали паст-инфекцию или вакцинацию, поскольку были высокоавидными. У ребенка при проведении ИФА были обнаружены антитела к вирусу краснухи IgG, которые оказались высокоавидными и расценивались как материнские антитела.

Результаты иммуноблота с образцом матери полностью совпадали с результатами ИФА (1 полоса – IgG антигены, 2 и 3 полосы, т.е. гликопротеины E-1 и E-2 – инфекция в прошлом или вакцинация).

При проведении иммуноблота у ребенка подтверждается наличие IgG антител, но полосы слабее по окраске, чем у матери, и во второй сыворотке крови слабее, чем в первой. При дальнейшем анализе результатов отчетливо видно, что 2-я полоска указывает на обнаружение поверхностного гликопротеина E-1, которая уменьшается во второй сыворотке крови, и полное отсутствие 3-й полосы, отражающей наличие гликопротеина E-2.

По данным производителя, согласно инструкции, полученный результат характерен для ранней стадии острой инфекции, ребенок должен переносить острую краснушную инфекцию, но он родился здоровым и никаких клинических признаков заболевания не обнаружено. При детальном изучении всех лабораторных и клинических показателей мы пришли к предварительному (проектному) заключению, что при трансфере через плаценту не все антитела к поверхностным гликопротеинам ее преодолевают, в частности, антитела к E-2 не попадают к ребенку.

Можно предположить, что это одно из косвенных доказательств наличия сниженных титров антител у ребенка по отношению к матери, что обнаруживается практически в 78% обследованных пар «мать – ребенок» при исследовании методом ИФА. В наших исследованиях с помощью иммуноблота такие пары встречались в 60% случаев. В 28% всех обследованных на наличие антител методом ИФА снижения их у ребенка по отношению к матери не наблюдалось, и в 40% при проведении иммуноблота обнаруживались антитела к E-1 и E-2 (см. рис. 2).

По нашим пилотным исследованиям, обнаружение у новорожденного ребенка антител к краснушной инфекции без снижения титров по отношению к материнским и наличие поверхностных гликопротеинов E-1 и E-2 может означать, что он защищен материнскими антителами, а наличие только 1 гликопротеина и снижение титров антител у ребенка по отношению к матери может быть сигналом, что новорожденный рискует заболеть краснухой.

## Выводы

1. В этиологической структуре ВУИ в Санкт-Петербурге у детей с 1 года до 18 лет доминируют вирусы семейства Herpesviridae: цитомегаловирус (45% всех случаев ВУИ), вирус простого герпеса 1-го типа (23%) и ВЭБ (14%). С увеличением возраста детей нарастает число случаев выявления острой первичной инфекции, паст-инфекции и реинфекции.

2. Динамическое обследование беременных свидетельствует о высокой частоте выявления лабораторных признаков реактивации ЦМВИ (у 35%) и острой парвовирусной инфекции (15%), что определяет целесообразность мониторинга этих инфекций. Это также подтверждается выявлением специфических IgM к ЦМВ у детей первых 6 мес. жизни в 6,2% случаев.

Иммуноблоттинг может оказаться полезным методом в определении принадлежности IgG, выявляемых в крови ребенка, в отсутствии специфических IgM, однако методология его применения нуждается в дальнейшем изучении.

В дизайн стандартных лабораторных исследований биологического материала на ВУИ целесообразно, помимо выявления специфических IgM, включить определение avidности (при наличии антител класса IgG) к герпесу 1-го типа, ЦМВ, парвовирусу В19 и ВЭБ с последующим подтверждением в иммуноблоте. Однако при интерпретации результатов, полученных с помощью наборов иммуноблот, необходимо учитывать все диагностические результаты и проводить тщательный анализ анамнестических данных.

#### Литература

1. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд; пер. с англ. — М.: Медицина, 2000. — 288 с.
2. Нисевич, Л.Л. Врожденные вирусные инфекции и маловесные дети / Л.Л. Нисевич [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 4. — С. 9–13.
3. Васильев, В.В. Парвовирусная (В19V) инфекция у беременных и детей раннего возраста / В.В. Васильев [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 26–33.
4. Лобзин, Ю.В. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 14–24.
5. Заплатников, А.А. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией / А.А. Заплатников [и др.] // Рус. мед. журн. — 2005. — № 13 (1). — С. 45–47.
6. Коровина, Н.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста (клиника, диагностика, современные возможности терапии): пособие для врачей. / Н.А. Коровина [и др.]. — М.: Посад, 1999.
7. Лобзин, Ю.В. Токсоплазмоз у беременных: клинические проявления, терапия и медикаментозная профилактика врожденного токсоплазмоза / Ю.В. Лобзин, В.В. Васильев // Рос. мед. журн. — 2001. — № 5. — С. 40–41.
8. Васильев, В.В. Реактивация латентной цитомегаловирусной инфекции как причина врожденного заболевания (клинический случай) / В.В. Васильев [и др.] // Российский семейный врач. — 2013. — Т. 17, № 1. — С. 36–39.
9. Lanari, M. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome / M. Lanari [et al.] // J Med Virol. — 2003. — V. 70 (4). — P. 628–632.
10. Hall, C.B. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7) / C.B. Hall [et al.] // J Pediatr. — 2004. — V. 145 (4). — P. 472–477.
11. Ковтун, И.Ю. Результаты раннего и отдаленного катмнеза у детей, родившихся от матерей с герпесвирусной инфекцией / И.Ю. Ковтун, Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев // Проблемы внутриутробной инфекции плода и новорожденного. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. — С. 273–275.
12. Заплатников, А.А. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики инфекционно-воспалительных заболеваний у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Заплатников. — М., 2003.
13. Корнева М.Ю. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей / М.Ю. Корнева [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2005. — № 2. — С. 48–52.
14. Нисевич, Л.Л. Современные проблемы диагностики и профилактики врожденной краснухи / Л.Л. Нисевич // Детский доктор. — 2000. — № 5. — С. 26–30.

15. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / под ред. Н. Н. Володина. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. — 100 с.

16. Fowler K.W. The outcome of congenital cytomegalic virus infection in relation to maternal antibody status / K.W. Fowler [et al.] // N Engl J Med. — 1992. — V. 326. — P. 663–667.

17. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant / J.S. Remington, J.O. Klein, eds. — 5th ed. — Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2001. — P. 389–424.

18. Царегородцев, А.Д. Заболеваемость новорожденных внутриутробными инфекциями и задачи по ее снижению в Российской Федерации / А.Д. Царегородцев, И.И. Рюмина // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2001. — Т. 46, № 2. — С. 4–7.

19. Шабалов, Н.П. Проблемы классификации внутриутробных инфекций / Н.П. Шабалов // Педиатрия. — 2000. — № 1. — С. 87–91.

#### References

1. Grinow A., Osborn J., Sazerlend Sh., editors. Congenital, perinatal and neonatal infections. M.; c2007 (in Russian). 288 p.
2. Nisevich L.L., Talalayev A.G., Kask L.N., Mironyuk O.V. et al. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2002; 1(4): 9–13.
3. Vasilyev V.V., MurinaYe.A., Sidorenko S.V., Mukomolova A.L. et al. Zhurnalinfektologii. 2011; 3(4): 26-33.
4. LobzinYu.V., Vasilyev V.V., Skripchenko N.V., Ivanova V.V., Babachenko I.V., Tekhova I.G. et al. Zhurnal infektologii. 2010; 2(2): 14-24.
5. Zaplatnikov A.L., Korneva M. Yu., Korovina N. A. et al. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2005; 13(1): 45-7.
6. Korovina N. A., Zaplatnikov A. L., Cheburkin A. V., Zakharova I. N. Cytomegalovirus infection in young children (clinical picture, diagnosis, modern therapy options): Manual for doctors. M., c1999.
7. Lobzin Yu. V., Vasilyev V. V. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2001; 5: 40-1.
8. Vasilyev V.V., MurinaYe.A., Kvetnaya A.S. et al. Rossiyskiy semeynyy vrach. 2013; 17(1): 36
9. Lanari M., Papa I., Venturi V., Lazzarotto T. et al. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome. J Med Virol. 2003; Aug; 70(4): 628-632.
10. Hall C. B., Caserta M. T., Schnabel K. C., Boettrich C. et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). J Pediatr. 2004 Oct; 145(4): 472-7.
11. Problems of intrauterine infection in fetus and newborn. M; c2000. The results of early and prolonged catamnesis in children born from mothers with herpes infection; p. 273-5.
12. Zaplatnikov A.L. Kliniko-patogeneticheskoye obosnovaniye immunoterapii i immunoprofilaktiki infektsionno-vozpалitelnykh zabolevaniy u detey [Clinical and pathogenetic substantiation of immunotherapy and immunoprophylaxis of infectious and inflammatory diseases in children]: [master's thesis]. Moscow (Russia); 2003.
13. Korneva M. Yu., Korovina N. A., Zaplatnikov A.L. et al. Rosciyskiy vestnik perinatologi i pediatrii. 2005; 2: 48-52.
14. Nisevich L. L. Detskiy doktor. 2000; 5: 26-30.
15. Volodin N. N., editor. Protocols of diagnosis, treatment and prevention of intrauterine infections in newborns M., c2007 (in Russian). 288 p
16. Fowler K. W., Stagno S., Pass R. F. et al. The outcome of congenital cytomegalic virus infection in relation to maternal antibody status. N Engl J Med; 1992; 326: 663-7.

17. Remington J. S., Klein J. O., editors. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant. 5th ed. Philadelphia, PA: WB-SaundersCo; c2001. 389-424 p

18. Tsaregorodtsev A. D., Ryumina I. I. Rosciyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2001; 46 (2): 4-7.

19. Shabalov N. P. Pediatriya. 2000; 1: 87-91.

---

*Авторский коллектив:*

*Мурина Елена Александровна* – руководитель отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института детских инфекций, д.б.н.; тел.: 8(812)234-60-04, факс 8(812)234-96-91, e-mail: lemur@niidi.ru

*Васильев Валерий Викторович* – руководитель отдела врожденной инфекционной патологии, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института детских инфекций, профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-940-93-84, e-mail: vcubed@yandex.ru

*Осипова Зинаида Алексеевна* – научный сотрудник отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Научно-исследовательского института детских инфекций, к.б.н.; тел.: 8(812)234-60-04, факс (812)-234-96-91, e-mail: lemur@niidi.ru

*Голева Ольга Владимировна* – старший научный сотрудник отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Научно-исследовательского института детских инфекций, к.б.н.; тел.: 8(812)-234-60-04, факс (812)-234-96-91, e-mail: lemur@niidi.ru

*Романова Елена Сергеевна* – доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-911-738-79-20, e-mail: asrom@yandex.ru

*Куюмчян Софья Хигметовна* – аспирант кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-921-405-66-62, e-mail: sonya-she@mail.ru