

Козлова С.Н., Микушина Ю. М.

## Герпесвирусная урогенитальная инфекция беременных как прогностический фактор в развитии полиорганной патологии потомства

ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. г. Екатеринбург

*Kozlova S.N., Mikushina Y.M.*

### Herpes-urogenital infection of pregnant as a prognostic factor in the development of infant multiple organ pathology

#### Резюме

Целью настоящего исследования являлось на основании мониторинга качества здоровья детей, рожденных в семьях с герпесвирусными инфекциями, конкретизировать характер полиорганной патологии у детей и предложить технологии ранней диагностики и их профилактики. В системе «мать-дети» обследовали PCR DNA беременные женщины с моно CMV-инфекцией (n=20) (PCR DNA+) и микстовой ассоциацией с хламидийно-уреаплазменной инфекцией (n=44). Контрольная группа с отсутствием инфекции из уретры и шейки матки (n=30), и оценка качества потомства. Установлено у 20% и 15,9% увеличение риска рождения детей с массой тела 2000,0-2499,0 гр. и низкой оценкой Апгар, в 10 раз по сравнению с контрольной группой. Отмечена высокая частота гипербилирубинемии, частота обнаружения которой достигает 55% и 61,4% ( $p1,2 < 0,05$ ). При этом затяжной характер желтухи более трех недель диагностирован в 2,5-3 раза чаще, в сравнении с контрольной группой, что требует динамическое наблюдение и лечение потомства.

**Ключевые слова:** беременные женщины, цитомегаловирусная инфекция, хламидийная инфекция, уреаплазменная инфекция, потомство, здоровье

#### Summary

The purpose of this investigation was to clear out the character of poliorganic pathology in children on the basis of health monitoring in the families with herperiral infections, and to offer the early diagnostic and prophylactic technologies.

In the system "mother – child" PCR DNA of pregnant women with mono CMV-infection (n=20) (PCR DNA+) and mixed association with chlamidia trachomatis and ureaplasma infection (n=44) were examined. The control group included women without infection according to the urethra and neck of uterus test results (n=30) and evaluation of infant quality of health. There was 10-fold risk increase in birth of infants with the weight of 2000,0 – 2499,0 gr. and low Apgar score in 20% and 15,9% of infants compared to the control group. The high rates of hyperbilirubinemia up to 55% and 61,4% ( $p1,2 < 0,05$ ) were found. Moreover, protracted jaundice of more than three weeks was diagnosed 2,5-3-fold more often compared to the control group. Therefore dynamic infant monitoring and treatment is required.

**Key words:** pregnant women, cytomegalovirus infection, chlamidia trachomatis infection, ureaplasma infection, infant, health

#### Введение

Стратегия государства в области национальной политики нацелена на поддержку и стимуляцию рождаемости, решая при этом, с одной стороны, социальные приоритеты народосохранения, с другой – качество здоровья рожденного поколения детей. Новые « вызовы », несущие угрозу здоровью населения, особенно репродуктивному здоровью семей и их потомству, свидетельствуют о недооценке значимости вирусных и урогенитальных инфекций, и их влияния не только на здоровье родителей, но и ближайшие и отдаленные последствия для здоровья детского населения. Несмотря на успехи в области

перинатологии остаются актуальными вопросы изучения невынашивания беременности, синдрома потери плода, к осознанию которого в последние годы не ослабевает интерес ученых [1,5,7,11,12,13].

Проблема переносимости герпесвирусных инфекций остается дискуссионной в медицинском сообществе, как с позиции значимости вирусов в развитии хронического эндометрита и первичного невынашивания беременности, но, что не менее важно для доказательной базы их влияния на развитие отклонения здоровья детей [3,5,6,7,8,19,20,21,22]. Многолетние наблюдения и научные исследования в системе «мать – дети» с 1994г. в

1. Екатеринбург и Академическом Медицинском Центре «Семья и здоровое поколение» позволили доказать серьезные нарушения с формированием патологии у взрослых и детей с маркерами TORCH – инфекции: развитие бронхолегочной патологии, лор-патологии, сердечно - сосудистой системы, гематологических нарушений, иммунологической недостаточности, неврологических нарушений, хронических заболеваний печени, задержки физического развития [9,10,13,14,16,19].

Вышеизложенные положения отражают актуальность проблемы, значимость научной проблематики и необходимость совершенствования технологий ранней диагностики в профилактике восстановления здоровья и снижении рисков развития патологических состояний у детей.

**Целью** настоящего исследования являлось на основании мониторинга качества здоровья детей, рожденных в семьях с герпесвирусными инфекциями, конкретизировать характер полиорганной патологии у детей и предложить технологию ранней диагностики и их профилактики.

## Материалы и методы

Работа выполнена на базе Академического медицинского центра ГОУ ВПО УГМА «Семья и здоровое поколение» (директор, д.м.н., профессор С.Н. Козлова) в 2004-2009 гг. Под наблюдением находилось 128 пациентов (64 пары) в системе «мать-дитя»: женщины (n=20), с индикацией CMVDNA – из уретры и шейки матки и их потомство; и женщины (n=44), со смешанной урогенитальной инфекцией (CMVDNA + Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis) и их потомство. Контрольную группу (n = 30) составили женщины с отсутствием маркеров TORCH-комплекса и урогенитальных инфекций во время беременности и их потомство.

Изучение течения беременности и родов у женщин (n = 64) проведено совместно с врачом - гинекологом в проспективно – ретроспективном исследовании в сроках гестации от 6 до 40 недель.

Оценка состояния здоровья женщины предусматривала анализ акушерско-гинекологического анамнеза, течения настоящей беременности и родов, наличия профилактики микроэlementного дефицита в периоде беременности и кормления грудью и проводилась на основе использования стандартных учетных форм (обменная карта беременной, форма № 096у), лабораторное и инструментальное обследование.

Программа обследования беременных включала определение специфических антител в крови Ig G и IgM к CMV и к HSV. Диагностика урогенитальных инфекций с определением DNACMV, Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis в биологических средах из цервикального канала и слизистых уретры проводилось молекулярно - генетическим методом (ПЦР) с использованием оборудования «ДНК технологии» амплификаторе «Термик MC - 2» (г. Москва) наборами «АмпиСен».

Наблюдение за потомством проводилось проспективно в течение трех лет, с кратностью 1 раз в 3 месяца на первом году и 1 раз в квартал в последующие годы. Программа обследования, включала оценку физическо-

го, нервно-психического развития, функционального состояния щитовидной железы. Диагностика герпесвирусных инфекций у детей выполнена методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением специфических антител в крови Ig G и IgM к CMV и к HSV, молекулярно-генетический метод (ПЦР) индикации DNA в биологических средах крови и мочи. Определение антител класса IgG и IgM к цитомегаловирусу осуществлено сэндвич-методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на аппарате «StatFax 303+».

Изучение общего анализа крови проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе «ABX Pentra 80», лейкоцитарная форма подсчитывалась после окраски мазка крови по Романовскому-Гимза.

Биохимический анализ крови выполнялся на биохимическом анализаторе «BS-3000P» в соответствии с рекомендациями производителя биохимического анализатора, с определением общего белка, билирубина, АСТ/АЛТ, щелочной фосфатазы и тимоловой пробы.

Изучение состояния здоровья детей предусматривала оценку неонатальной адаптации, антропометрических показателей при рождении, в постнеонатальном периоде - характеристику физического развития и заболеваемость детей (врачебные осмотры, выписка из родильного дома, стандартные учетные формы № 097-у, № 112).

Физическое развитие оценивали с использованием региональных оценочных таблиц и алгоритма, предложенного в методических рекомендациях «Оценка физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет» (Екатеринбург, 2002), разработанных в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Межведомственного научного совета по педиатрии (1999).

Функционального состояния щитовидной железы проводилось с определением гормонального фона крови (ТТГ, сТ4, АТ-ТПО, АТ-ТГ), иммуноферментным анализом (ИФА) с помощью тест систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на аппарате «StatFax 303+».

Ультразвуковое исследование щитовидной железы и органов брюшной полости выполнялось на аппарате «Аloka - 1700» датчиком 7,5. Контрольную группу включены пациентки с отсутствием серологических и молекулярно-генетических маркеров герпесвирусной инфекции и патологии щитовидной железы.

Математическая обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней (m), квадратичного отклонения (σ). Для оценки достоверности различий между сравниваемыми величинами использовали компьютерную программу статистического анализа данных Statistica 6.0 для Windows 98. Обработка полученных результатов проведена на компьютере Pentium III 600E. Проверка гипотезы о равенстве двух средних произведена с помощью t-критерия Стьюдента. Проверка соответствия сравниваемых данных нормальному распределению производилась с помощью встроенных графических функций программы статистического анализа Statistica 6.0. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Таблица 1. Особенности течения беременности у женщин с урогенитальной цитомегаловирусной инфекцией, %

Течение беременности	Группы обследованных женщин						p1	p2	p3
	CMVDNA +		Mixt ( CMV + Ureapl., Ch.tr.)		Контрольная группа, с отсутствием маркеров инфекции n = 30				
	n	%	n	%	n	%			
Угроза невынашивания	7	35	16	36,3	0	0	>0,05	<0,001	<0,001
Токсикоз I половины беременности	10	50	20	45,5	10	33,3	>0,05	>0,05	>0,05
Гестоз	5	25	12	27,3	3	10	>0,05	>0,05	>0,05
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	2	10	9	20,5	0	0	>0,05	>0,05	<0,001
Патологическая прибавка в весе (>10 кг за беременность)	6	30	7	15,9	2	6,6	>0,05	<0,05	>0,05
Гестационный пиелонефрит	4	20	15	34	1	3,3	>0,05	>0,05	<0,001
Анемия:	15	75	25	56,8	3	10	>0,05	<0,001	<0,001
Легкая степень (110-91 г/л)	14	70	21	47,7	3	10	<0,05	<0,05	<0,05
Средней степени (90-71 г/л)	1	5	3	6,8	0	0	>0,05	<0,05	<0,05
Тяжелой степени (менее 70 г/л)	0	0	1	2,3	0	0	<0,05	>0,05	<0,05

p1 – достоверность между CMVDNA + из уретры и шейки матки и Mixt ( CMV + Ureapl., Ch.tr. и др. инфекции) из уретры и шейки матки. p2 - достоверность между CMVDNA + из уретры и шейки матки и контрольной группой, с отсутствием маркеров инфекции. p3 – достоверность между Mixt( CMV + Ureapl., Ch.tr. и др. инфекции) из уретры и шейки матки и контрольной группой, с отсутствием маркеров инфекции

## Результаты и обсуждение

В течение беременности (таблица 1) у женщин с урогенитальной моно CMV и микстовой инфекцией установлено развитие угрозы невынашивания у 35% и 36,3 % соответственно, при этом значения контрольной группы, где данная патология не регистрировалась (p1,2<0,001). Фетоплацентарная недостаточность регистрировалась у женщин со смешанной урогенитальной инфекцией (20,5 %) по сравнению с контрольной группой, данные расстройства не выявлялись (p1,2<0,001). У 34 % женщин во время беременности с наличием mixt инфекцией отмечалось развитие гестационного пиелонефрита, частота регистрации которого в 10 раз превышала показатели контрольной группы (p3<0,001).

Во время беременности женщины имели анемию легкой степени тяжести (75 %) и тяжелую степень (гемоглобин менее 70 г/л) у 2,3 %. В контрольной группе частота формирования анемии регистрировалась в 7 раз реже по сравнению с беременными с урогенитальными инфекциями (p<0,001).

Что подтверждает роль герпесвирусных инфекций в развитии анемических состояний у женщин [17].

В структуре акушерско-гинекологической патоло-

гии беременных с высокой частотой при моно и микст-урогенитальной инфекции обнаруживался у 95 % и 84,1 % эрозивный процесс в области шейки матки частота которого в два раза превышала значения контрольной группы (p3<0,001).

У беременных женщин диагностирован хронический кольпит 15% при моно и 11,4% при вирусно-бактериальной ассоциации. Акушерско-гинекологическая патология у беременных женщин имела указания проведения м/абортов, что достоверно превышала значения у беременных без урогенитальной патологии.

Изучение функционального состояния щитовидной железы у женщин во время беременности установлена патология у 31%, из них субклинический гипотиреоз выявлен у 15,5%, аутоиммунный тиреоидит с высоким уровнем АТ-ТПО – 15,5%. При этом в контрольной группе беременных женщин (n=30) с маркеров герпесвирусных инфекций патология щитовидной железы не регистрировалась (p<0,05).

По данным ультразвукового исследования щитовидной железы определялись структурные изменения: диффузно – узловой эутиреоидный зоб у 31 %, УЗИ-признаки аутоиммунного тиреоидита у 15,5% беременных женщин.

Таблица 2. Особенности неонатального периода у новорожденных детей, родившихся от матерей с урогенитальной цитомегаловирусной инфекцией, %

Клинические проявления неонатального периода	Группы детей от матерей с урогенитальной инфекцией						p1	p2	p3
	CMVDNA +		Mixt (CMV + Ureapl., Ch.tr.)		Контрольная группа, с отсутствием маркеров инфекции n = 30				
	n	%	n	%	n	%			
Масса тела при рождении: 2000,0 – 2499,0	4	20	7	15,9	0	0	>0,05	<0,05	<0,05
2500,0 – 2900,0	12	60	18	40,9	13	43,3	>0,05	>0,05	>0,05
> 3000,0	4	20	19	43,2	17	56,7	<0,05	<0,001	>0,05
Оценка по шкале Апгар: 3 – 5 баллов	2	10	4	9,1	0	0	>0,05	>0,05	<0,05
6 – 7 баллов	8	40	14	31,8	2	6,7	>0,05	<0,001	<0,001
8 – 9 баллов	10	50	26	59,1	28	93,3	>0,05	<0,001	<0,001
гипербилирубинемия	11	55	27	61,4	6	20	>0,05	<0,05	<0,05
Перевод в стационар (ОПН)	5	25	9	20,5	0	0	>0,05	<0,001	<0,001
Дети, находившиеся на ИВЛ	3	15	7	15,9	0	0	>0,05	<0,05	<0,05

p1 – достоверность между CMVDNA + из уретры и шейки матки и Mixt (CMV + Ureapl., Ch.tr. и др. инфекции) из уретры и шейки матки, p2 – достоверность между CMVDNA + из уретры и шейки матки и контрольной группой, с отсутствием маркеров инфекции, p3 – достоверность между Mixt (CMV + Ureapl., Ch.tr. и др. инфекции) из уретры и шейки матки и контрольной группой, с отсутствием маркеров инфекции.

Мониторирование состояния здоровья детей (таблица 2), рожденных женщинами с урогенитальными инфекциями, констатировано увеличение рождения детей с низкой массой тела у новорожденных (2000,0 – 2499,0 гр.), в сравнении с контрольной группой (p<0,05). Обращает внимание, что моно и смешанные микстовые урогенитальные инфекции, диагностируемые у матерей, повышают риск рождения детей с низкой оценкой по шкале Апгар. При этом 15% и 15,9% новорожденных переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии, и находились на искусственной вентиляции легких, а 20,5% и 25% в отделения патологии новорожденных, превышая в 2,5 раз значения контрольной группы.

Следует отметить, высокую частоту выявления гипербилирубинемии у детей, рожденных от матерей с урогенитальными моно и микстовыми инфекциями, частота обнаружения которой достигает 55% и 61,4% соответственно, при этом затяжной характер желтухи более трех недель констатирован у 27,2% при моноцитомегаловирусной и 25,9% смешанной инфекцией. В контрольной группе «мать-дитя» с отсутствием урогенитальных инфекций у беременных гипербилирубинемия регистрировалась в 2,5 и 3 раза реже (20%) и у детей не наблюдались желтухи с пролонгированными сроками выявления (p2,3 < 0,05). В динамике у детей выявлялись симптомы гепатита, сроки развития которого колебались: до 1 мес. – 21,6%, 1,1-3 мес. – 32,4%, 3,1-6 мес. – 45,6%. Отмечалась высокая достоверность развития гепатита при сравнении групп детей, рожденных от матерей с урогенитальной инфекцией (50% и 52,3%), и контрольной группой без проявления

гепатита (p<0,001). У 20% детей первых шести месяцев, рожденных от матерей с DNA позитивной цитомегаловирусной инфекцией регистрировалась активная репликация цитомегаловируса, что подтверждалось индикацией DNACMV в крови. У 31,8% детей, рожденных от матерей с цитомегаловирусно-уреаплазменно-хламидийной инфекцией, подтверждалась активная репликация CMV с выявлением DNACMV в крови. Со стороны биохимических показателей в обеих группах отмечалось повышение общего билирубина, более высокие значения АСТ и АЛТ, у детей от матерей с микстовой инфекцией регистрировались более высокие значения щелочной фосфатазы по сравнению с моноинфекцией (p<0,05) и контрольной группой (p<0,001). Снижение общего белка отмечалось в обеих изучаемых группах по сравнению с контрольной группой с отсутствием гепатита, что свидетельствует о нарушении белково-синтетической функции печени (таблица 3,4, рис. 2).

Дети, рожденные в семьях с урогенитальными инфекциями, формируют полиорганную патологию с поражением центральной нервной системы (75% и 45%) при моно и микстовой цитомегаловирусно-хламидийной инфекцией, и имеют низкие параметры физического развития, что подтверждается формированием гипотрофией 40% и 27,3% (p1,2<0,001) по сравнению с данными контрольной группой. У подавляющего большинства детей регистрируется дисбиоз кишечника, частота формирования которого у потомства матерей с урогенитальной инфекцией превышает десять и шесть раз контрольной группы (таблица 4).

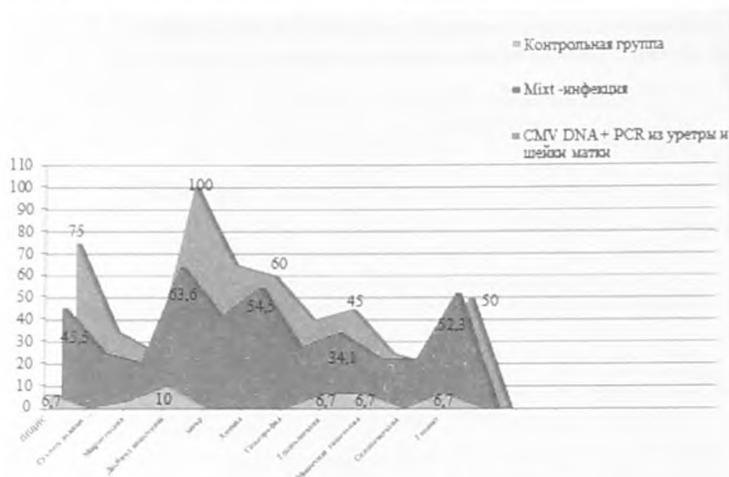
Таблица 3. Клинические проявления у детей, родившихся от матерей с урогенитальной цитомегаловирусной инфекцией, %

Клинические проявления	Группы детей от матерей с урогенитальной инфекцией						p1	p2	p3
	CMVDNA +		Mixt ( CMV + Ureapl., Ch.tr)		Контрольная группа, с отсутствием маркеров инфекции n = 30				
	n	%	n	%	n	%			
Перинатальное поражение центральной нервной системы	15	75	20	45,5	2	6,7	<0,05	<0,001	<0,001
Сухость кожных покровов	7	35	11	25	0	0	>0,05	<0,001	<0,001
Макроглоссия	5	25	9	20,5	1	3,3	>0,05	<0,001	<0,001
Дисбиоз кишечника	20	100	28	63,6	3	10	<0,001	<0,001	<0,001
Функциональные нарушения кишечника	13	65	18	41	0	0	>0,05	<0,001	<0,001
Анемия	12	60	24	54,5	0	0	>0,05	<0,001	<0,001
Гипотрофия	8	40	12	27,3	0	0	>0,05	<0,001	<0,001
Гепатомегалия	9	45	15	34,1	2	6,7	>0,05	<0,001	<0,001
Мышечная гипотония	5	25	11	25	2	6,7	>0,05	<0,05	<0,05
Спленомегалия	4	20	10	22,7	0	0	>0,05	<0,05	<0,001
Гепатит	10	50	23	52,3	2	6,7	>0,05	<0,001	<0,001

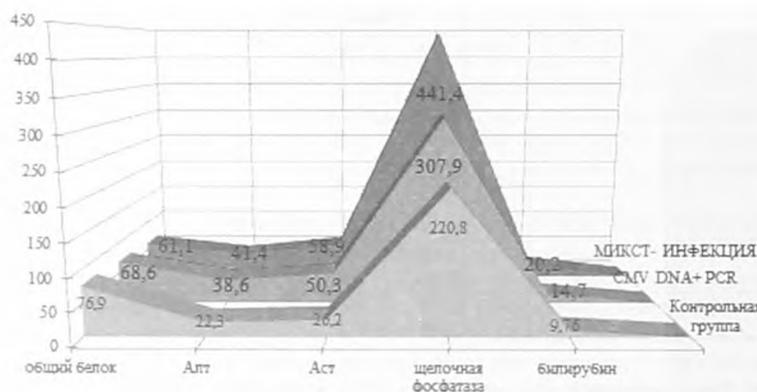
Таблица 4. Биохимические показатели крови у детей, рожденные от матерей с урогенитальными инфекциями, M±m

Биохимические показатели крови, единицы	Группы детей, рожденные от матерей с урогенитальными инфекциями			p1	p2	p3
	CMVDNA +	Mixt ( CMV + Ureapl., Ch.tr. и др. инфекции)	Контрольная группа, с отсутствием маркеров инфекции			
	n = 20	n = 44	n = 30			
Общий белок, г/л	68,6±2,06	61,1±1,8	76,9±1,2	<0,05	<0,001	<0,001
Алт, ед/л	38,6±4,15	41,4±2,4	22,3±1,62	>0,05	<0,001	<0,001
Аст, ед/л	50,3±5,1	58,9±3,2	26,2±1,7	>0,05	<0,001	<0,001
Щелочная фосфатаза, ед/л	307,9±34	441,4±38,4	220,8±15,5	<0,05	<0,05	<0,001
Тимоловая проба, ед	1,6±0,12	2,25±0,27	1,2±0,08	<0,05	<0,001	<0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	14,7±1,12	20,2±0,68	9,76±0,7	<0,001	<0,001	<0,001

p1 – достоверность между CMVDNA + из уретры и шейки матки и Mixt( CMV + Ureapl., Ch.tr. и др. инфекции) из уретры и шейки матки, p2 - достоверность между CMVDNA + из уретры и шейки матки и контрольной группой, с отсутствием маркеров инфекции, p3 – достоверность между Mixt( CMV + Ureapl., Ch.tr. и др. инфекции) из уретры и шейки матки и контрольной группой, с отсутствием маркеров инфекции.



**Рис.1.** Клинические проявления у детей первого года жизни, родившихся от матерей с урогенитальной цитомегаловирусной инфекцией, %



**Рис.2.** Биохимические показатели крови у детей, родившихся от матерей с урогенитальными инфекциями, %

Клинические симптомы (сухость кожных покровов, макроглоссия и функциональные расстройства кишечника, имели проявления в виде склонности к запорам) отмечаются чаще у потомства, рожденных от матерей, страдающих урогенитальными инфекциями, что являлось основанием для углубленного обследования функционального состояния щитовидной железы. Нами установлено развитие гипотиреоза (ТТГ = 5,0 мМЕ/л) у 45 % детей, рожденных женщинами с урогенитальной CMV-инфекцией и у 40,9 % от матерей с цитомегаловирусно-ламидиной инфекцией (p2,3 < 0,001).

В оценке физического развития детей выявлены достоверные различия низкого развития, которые наблюдались у 45 % потомства, от матерей с моноцитомегаловирусной урогенитальной инфекцией и 27,3 % с микстовой.

В катамнезе детей из семей с моноцитомегаловирусной инфекцией 15 % имели IV группу здоровья, а при смешанной урогенитальной инфекции 27,2 %. То есть каждый четвертый ребенок формировал IV группу здоровья с развитием инвалидности.

Ре юниора итоги и выполненных исследований по на-

блюдению за состоянием здоровья беременных женщин нами установлено наличие урогенитальной цитомегаловирусной инфекции у 31,25 % и преобладание цитомегаловирусной в ассоциации с бактериальной инфекцией у 68,75%.

В ранее выполненных публикациях доказана значимость активной репликации цитомегаловирусной инфекции у беременных с развитием железодефицитной анемии и истощением тканевого и транспортного железа, и уровня ферритина [9,10,11,17].

Расшифрованные урогенитальные инфекции методом ПЦР-диагностики проявляются осложненным течением беременности с развитием угрозы невынашивания у 71,3 % и токсикозом первой половине беременности у 95,5 %.

Пораженность урогенитальной цитомегаловирусной инфекции проявляется высокой частотой заболеваемости шейки матки с развитием эрозивного процесса и кольпита.

Что позволяет аргументировать целесообразность раннего обследования у женщин группы риска совре-

менными технологиями цепной полимеразной реакции (PCR) и серологическими маркерами крови для индикации наличия репликативного процесса и обследования беременных женщин.

С 1994 года в г. Екатеринбурге предложена система процесса мониторинга и обследования беременных женщин для расшифровки TORCH – комплексом.

Важным аспектом данной проблемы является значимость диагностики герпесвирусной инфекции для прогнозирования рисков развития полиорганной патологии у детей.

В серии научных исследований выполняемых по изучению роли инфекционного патологического TORCH-комплекса доказана значимость индикации данных патогенов по увеличению частоты переводов детей в отделение реанимации и интенсивной терапии у 15 % и 20 % в отделение патологии раннего возраста.

В настоящее время доказательная база подтверждает значимость вирусов в генезе формирования патологии печени с гипербилирубинемией, гепатомегалией и цитолитическим синдромом [10,13,14]. У детей, рож-

денных от матерей с урогенитальной герпесвирусной инфекцией, развивается патология щитовидной железы с проявлениями гипотиреоза, тимомегалия, анемия, патология почек и поражение центральной нервной системы.

## Заключение

Из вышесказанного следует, необходимость ранней диагностики и профилактики на этапе планирования беременности, мониторинга за беременными женщинами, и что особенно важно формирование предупреждения полиорганной патологии и ее хронизацию потомства. ■

*Козлова С. Н., доктор медицинских наук, профессор кафедры «Педиатрии и неонатологии» ФПК и ПП, ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; Микушина Ю. М., ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за ведение переписки - Козлова С. Н., г. Екатеринбург; улица Шарва, 14г; тел. раб. 270-95-22; e-mail: AMCSN@yandex.ru*

## Литература:

1. Афонина Н.М. Заболеваемость детей ЦМВИ в Москве / Н.М. Афонина // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей [Текст]: материалы IV конгресса педиатров-инфекционистов России, М., 2005. - С.24.
2. Баринский И.Ф. Герпес (этиология, диагностика, лечение) [Текст] / И.Ф. Баринский, А.К. Шубладзе, А.А. Каспаров. - М.: Медицина, 1986. - 272с.
3. Безроднова С.М. Изменение биоценоза кишечника при герпесвирусных инфекциях. Текст / С.М. Безроднова, Е.И. Кучеренко, О.Ю. Хорев // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Четвертый конгресс педиатров-инфекционистов России М., 2005. - С.33.
4. Веденева Г.Н. Состояние и последующее развитие новорожденных детей от матерей с цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / Г.Н. Веденева, Б.А. Фоменко, И.И. Евсюкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1997. - Вып.42, №3. - С.25-29.
5. Виноградская Г.Р. Оптимизация ПЦР для обнаружения цитомегаловируса в моче новорожденных [Текст] / Г.Р. Виноградская, Л.Н. Новикова, М.А. Башмакова // Вопросы вирусологии. - 1994. - Т.39, №4. - С.171-174.
6. Иванова В.В. Иммунопатогенез инфекционных болезней у детей [Текст] / В.В. Иванова, Г.Ф. Железничкова, И.В. Шилова // Педиатрия. - 2005. - №4. - С.61-65.
7. Козлова С.Н. Молекулярно-генетические и иммунологические аспекты изучения проблемы цитомегаловирусной инфекции у матери и ребенка и их значимость во внедрении здоровьесберегающих технологий в педиатрии [Текст] / С.Н. Козлова, Е.Г. Куцая, Т.В. Шалина, Ж.Б. Бутабаева // На передовых рубежах науки и инженерного творчества: труды третьей международной научно-практической конференции Регионального Уральского отделения Академии инженерных наук им. А.М. Прохорова. Вестник УГТУ-УПИ, № 15 (45), Екатеринбург, 2004. - С.223-227.
8. Козлова С.Н. Новые технологии профилактики и восстановления здоровья детей, рожденных в семьях с урогенитальными инфекциями [Текст] / С.Н. Козлова, Е.В. Савельева, Т.В. Шалина, Ж.Б. Бутабаева // Терапия инфекционных заболеваний у детей: современные представления и нерешенные вопросы: материалы Всероссийской научно-практической конференции. - Санкт-Петербург, 2005. - С.64.
9. Козлова В.И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий [Текст]: руководство для врача. / В.И. Козлова, А.Ф. Пухнер. - М.: Филлинь, 1997. - 536с.
10. Козлова С.Н. Роль хламидийной, уреоплазменной и цитомегаловирусной инфекции в формировании патологии органов дыхания и иммунологической недостаточности у детей раннего возраста [Текст] / С.Н. Козлова, О.Б. Плеханов, С.С. Аверьянова, Е.В. Савельева // Внедрение лабораторно-диагностических технологий в практику здравоохранения: сб. науч. трудов / Под ред. В.В. Фомина, Я.Б. Бейкина, Т.И. Праздничковой. - Екатеринбург. - 2000. - С.292-296.
11. Красносельский В.И., Серова О.Ф., Влияние инфекции на репродуктивную систему женщин. Рос. вестн. Акушера-гинеколога 2004; 5: 11-16.
12. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери резервы снижения. М: Литтера: 2008; 199.
13. Тирска Ю.И. Неразвивающаяся беременность на фоне герпетической инфекции: вопросы патогенеза, диагностики и профилактики: Автореф. дисс. канд. мед. наук 2008; 22.
14. Клинико-иммунологическое состояние здоровья детей, рожденных от матерей с маркерами вирусного гепатита С : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Топорщев Ю. А. - Екатеринбург, 2004. - 128 с.
15. Царегородцев А.Д. Заболеваемость новорожденных внутриутробными инфекциями и задачи по ее снижению в Российской Федерации [Текст] / А.Д. Царегородцев, И.И. Рюмина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2001. - №2. - С.4-5.
16. Цитомегаловирусная инфекция у детей [Текст]: учебное пособие / С.Н. Козлова, Е.В. Савельева, Т.В. Шалина, Е.Г. Куцая. - Екатеринбург, 2004. - 47с.
17. Медико-социальный мониторинг здоровья детей,

- рожденных в семьях с цитомегаловирусной инфекцией и эффективность применения витаминно-минеральных комплексов в коррекции дефицита железа : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Шалина Т. В. - Екатеринбург, 2005. - 186 с.
18. Шипулина О.Ю. Полимеразная цепная реакция в диагностике цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов [Текст] / О.Ю. Шипулина, В.И. Шахгильдян, А.В. Кравченко // Вопросы вирусологии. -1998. - Т.43, №2. - С.91-95.
  19. Fowler K.B. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection [Text] / K.B. Fowler, S. Stagno, R.F. Pass // J.A.M.A. - 2003. - Vol.286. - P.1008-1011.
  20. Ginsberg H.S. Pathogenesis of viral infection [Text] H.S. Ginsberg // Microbiology, 4-th edition / Ed by Davis B.D., Dulbecco R., Eisen H.N., Ginsberg H.S.J.B., Philadelphia: - Lipton company, 1990. - P.899-913.
  21. Hanshaw J.B. Cytomegalovirus infections [Text] J.B. Hanshaw // Pediatr. Rev. - 1995. - Vol.16, №1. - P.43-48.
  22. Istaş A.S. Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: A report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry [Text] / A.S. Istaş, G.J. Demmler, J.G. Dobbins // Clin. Infect. Dis. -1995. - Vol.20. - №3. - P.665-670.