

Ушакова Р.А.

Особенности течения гепатитов у детей первого года жизни

ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург

Ushakova R.A.

Characteristics of hepatitis in children of first year of life

Резюме

Для оценки ранних клинико-лабораторных маркёров поражения печени у детей первого года жизни, рождённых в группе риска перинатального инфицирования, был проведён ретроспективный анализ историй болезни 147 детей с гепатитом. У 47 детей диагностирован вирусный гепатит В и С, у 100 больных гепатитом были выявлены маркёры TORCH-инфекций. В группе вирусных гепатитов доминирует HCV-инфекция (27%), при TORCH-ассоциированных гепатитах ведущая роль принадлежит вирусу CMV (55,5%). Клинико-лабораторными маркёрами дебюта гепатита при TORCH-ассоциированных заболеваниях являются затяжная желтуха, гипербилирубинемия и синдром цитоллиза. Также характерно разнообразие клинических синдромов на фоне развивающегося поражения печени, неблагоприятный прогноз с формированием цирроза печени на первом году жизни.

Ключевые слова: дети, вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, TORCH-инфекции, цирроз печени

Summary

In order to find out early clinical and laboratory markers of liver damage in children of first year of life born in group of risk for perinatal infection 147 cases of hepatitis in infants were investigated. Viral hepatitis B and C was diagnosed in 47 children, markers of TORCH-infections were found in 100 patients with hepatitis. Hepatitis C predominated in children with viral hepatitis (27%), and CMV – in children with TORCH-infection associated hepatitis (55,5%). Prolonged jaundice, hyperbilirubinemia, cytolysis syndrome, the variety of clinical syndromes of developing liver damage, development of cirrhosis in the first year of life were typical clinical and laboratory markers of TORCH-associated hepatitis.

Key words: infants, viral hepatitis B, viral hepatitis C, TORCH infections, liver cirrhosis

Введение

Инфекционно-воспалительные заболевания гепатобиллярной системы (ГБС) у детей раннего возраста за последние 15 лет приобрели статус приоритетной и актуальной проблемы современности [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Формирование патологии ГБС у младенцев является очевидным фактом в эпоху экологических катастроф и обусловлено активизацией возбудителей оппортунистических инфекций. Поражение печени у детей может возникать как при внутриутробном, так и постнатальном инфицировании, характеризуется анатомо-физиологическими особенностями детского возраста и зависит от состояния защитных механизмов ребёнка. Вероятность возникновения клинической ситуации становится высокой в том случае, когда у новорождённого ребёнка желтуха длится более трёх недель и протекает по сценарию неонатального холестаза или неонатального гепатита [3, 8, 9, 10, 11, 12]. В настоящее время наряду с изученными возбудителями внутриутробных инфекций, такими как вирусы гепатита В и С, краснухи

и кори, бактерии листериоза и туберкулёза, исследователи ассоциируют воспалительные заболевания печени с влиянием вирусов цитомегалии и герпеса, микоплазм и хламидий [1, 2, 4, 6, 9, 12]. Морфологи обнаруживают связь формирования врождённой атрезии внутрипечёчных желчных протоков, описываемую в виде дуктулопении, фиброза портальных трактов, умеренной перипортальной мононуклеарной инфильтрации при сохранности структуры печёночной паренхимы, с инфекционными факторами риска, в гепатоцитах при этом отмечаются явления гидропической и зернистой дистрофии [1, 4]. В течение последних 10 лет появились сообщения о вкладе вирусов цитомегалии и Эпштейн-Барра в прогрессирование атрезии внепечёчных желчных протоков [11, 13].

Цель исследования: оценить ранние клинико-лабораторные маркёры поражения печени у детей первого года жизни, рождённых в группе риска перинатального инфицирования вирусами гепатитов В, С и возбудителями TORCH-инфекций.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 147 детей первого года жизни с проявлениями гепатита, рождённых в 2006-2010 годах в семьях с риском перинатального инфицирования: вирусный гепатит В или С диагностирован у 47 больных (32%), у 100 младенцев (68%) обнаружены маркёры активной репродукции возбудителей TORCH-инфекций.

Антитела классов М и G к возбудителям вирусных гепатитов В, С и TORCH-инфекций осуществлялась методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест систем фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с помощью комплекта оборудования Tecan SunRise (Австрия). Индикацию генетического материала возбудителей, взятых из разных биологических сред, проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) наборами АмплиСенс (производство ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва). Реакция амплификации осуществлялась в амплификаторах с активным регулированием «Терцик» (производство ДНК-Технология), детекция продуктов ПЦР-амплификации проводилась методом электрофореза в агарозном геле. Методами ИФА и ПЦР диагностики выявляли маркеры следующих инфекций: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealiticum*, *Rubella*, *Hepatitis viruses B et C*, *Cytomegalovirus hominis*, *Herpesviruses hominis 1, 2 et 6*, *Epstein-Barr virus*, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*, *Human immunodeficiency virus*. Количественная оценка РНК вируса гепатита С (HCV) и ДНК вируса гепатита В (HBV) проводилась с помощью тест-систем «АмплиСенс HCV-Monitor-FRT» и «АмплиСенс HBV-Monitor-FRT» соответственно, а реакцию амплификации ПЦР с детекцией флюоресцентного сигнала в режиме «реального времени» - в приборах RotorGene 3000 (Corbett Research, Австрия).

Диагностика, мониторинг клинко-лабораторных синдромов поражения печени осуществлялись при обращении родителей на консультативный приём поликлинического отделения МУ ГДКБ №9 г.Екатеринбурга и при обследовании больных в отделении раннего возраста на базе ОДКБ №1. На этапе проведения лабораторно-инструментального комплекса исследований и чрезкожной пункционной биопсии печени было получено информированное согласие родителей. Морфологическое изучение гепатобиоптатов проходило на базе Свердловского областного патологоанатомического бюро. Гепатобиоптаты подвергали стандартной гистологической обработке с окраской серийных срезов гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону. Проводили ШИК-реакцию с целью окрашивания включений в цитоплазме гепатоцитов и базальных мембран желчных протоков, реакцию Перлса - для выявления гемосидерина, окраску рубановодородной кислотой - для обнаружения меди. В гистологическом заключении использовали полуколичественную оценку степени активности по Knodell [14] и фиброза по Desmet [15].

Критериями исключения стали дети первого года жизни, имеющие в анамнезе наследственно-генетические заболевания, сепсис или малые гнойные инфекции, гемолитическую болезнь новорождённых, билиарную атрезию, врождённый сифилис, перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции, наркотическую абстиненцию, инфекцию мочевой системы, стеноз привратника, кишечную непроходимость, лекарственно-индуцированный гепатит, парентеральное питание.

Сравнительный анализ качественных признаков проведён с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса, достоверность полученных результатов оценивали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ анамнестических, клинко-лабораторных и морфологических данных проведён у 47 детей с врождённым гепатитом В и С (группа 1) и у 100 больных гепатитом с маркёрами TORCH-инфекций (группа 2). Девочек в группе вирусных гепатитов (ВГ) было 68%, мальчиков достоверно больше наблюдалось в группе с TORCH-гепатитом - 60% ($p=0,0036$). Пациенты группы 1 были обследованы по перинатальному контакту В или С: вирусный гепатит В (ВГВ) диагностирован у 8 (5%) детей, вирусный гепатит С - у 39 (27%), в том числе генотип 3а обнаружен у 69% и 1b у 31% больных врождённым гепатитом С (табл.1). В группе 1 доношенными родились 46 младенцев ($p=0,0123$), вирусный гепатит дебютировал повышением уровня трансаминаз (ТА) после 6 месяцев жизни ($p=0,0005$), в возрасте от 3 до 6 месяцев активность ТА выявлялась с одинаковой частотой как в группе ВГ 25%, так и в группе TORCH-гепатитов 18% ($p=0,4$), таблица 2.

Пациенты группы 2 имели нереализованный перинатальный контакт по гепатиту В или С (ПКГВ и ПКГС) в 18% случаев, а гепатит стал проявлением активной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции) у 82 (55,5%) детей, уреоплазмоза - у 3 (2%), Эпштейн-Барр вирусная инфекция (ЭБВ-инфекция) диагностирована у 2 (1,4%) больных, герпесвирусный гепатит, токсоплазмоз и микоплазмоз встретились по одному случаю, микст-гепатит был выявлен у 10 (7%) детей (табл.1). Клинко-лабораторными маркёрами дебюта гепатита при TORCH-ассоциированных заболеваниях могут быть затяжная желтуха и гипербилирубинемия у 85% детей ($p=0,0005$), синдром цитолиза наблюдается у 28% новорождённых ($p=0,0027$) и в возрасте от 1 до 3 месяцев у 44% больных ($p=0,0138$), таблица 2. Особенностью цитолитического синдрома TORCH-ассоциированных гепатитов при сравнении с вирусными гепатитами В или С является феномен превышения уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) над уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ), $p=0,0009$. Наряду с синдромом гепатита у младенцев при TORCH-инфекциях отмечается разнообразие клинических проявлений: увеличение размеров селезёнки у 71% детей ($p=0,0005$), нормохромная анемия - 61% ($p=0,0005$), энтероколит - 55% ($p=0,0014$), гипотрофия - 42% ($p=0,0031$), частые и упорные срыгива-

Таблица 1. Этиология гепатитов у детей первого года жизни

Группы	Нозологии (возбудители инфекции)		
	Группа 1 - Вирусные гепатиты (ВГ) n 47 (32%)	ВГВ* - 8 (5%)	ВГС* - 39 (27%): генотип 3a - 27 (69%) генотип 1b - 12 (31%)
Группа 2 - TORCH-гепатиты n 100 (68%)	ПКГВ ¹ - 6 ПКГС ² - 12 Всего 18 (18%)	Моно-инфекция n 90 (61%):	Микст-инфекция n 10 (7%):
		CMV - 82 (55,5%)	CMV+EBV - 3 (2%)
		EBV - 2 (1,4%)	CMV+Chl.tr - 4 (2,9%)
		HSV - 1 (0,7%)	CMV+Myc - 2 (1,4%)
		TOXO - 1 (0,7%)	Myc+Urea - 1 (0,7%)
		Myc - 1 (0,7%)	
		Urea - 3 (2%)	

ПКГВ¹ - перинатальный контакт по гепатиту В

ПКГС² - перинатальный контакт по гепатиту С

ВГВ* - вирусный гепатит В

ВГС* - вирусный гепатит С

Таблица 2. Сравнительный анализ некоторых клинических и лабораторных показателей у больных гепатитами

Признак	Группа 1 (моноинфекция ВГВ или ВГС)		Группа 2 (TORCH- ассоциированный гепатит)		Значимость различия (p)
	n 47	%	n 100	%	
Затяжная желтуха	8	17	85	85	0,0005
Ахолия	0	0	10	10	
Повышение ТА* до 1 м	2	4	28	28	0,0027
Повышение ТА* 1-3 м	10	21	44	44	0,0138
Повышение ТА* 3-6 м	12	25	18	18	0,4031
Повышение ТА* >6 м	16	34	3	3	0,0005
Преобладание АСТ	15	32	66	66	0,0009
Увеличение печени	47	100	99	99	
Увеличение селезенки	1	2	71	71	0,0005
Цирроз печени	0	0	6	6	
Фиброз 3 степени	0	0	3	3	

ТА* - трансаминазы

ния в виде гастроэзофагального рефлюкса (ГЭР) - 37% (p=0,0006), увеличение двух и более групп лимфатических узлов - 34% (p=0,0006), таблица 3. Дети из группы TORCH-гепатитов в 19% случаев родились недоношенными (p=0,0123), у 65% пациентов были документированы признаки перинатального поражения ЦНС (p=0,0005), синдром пирамидной недостаточности наблюдали у 34% (p=0,0009), гипертензионно-гидроцефальный синдром у 31% (p=0,0029), миотонический синдром у 28% (p=0,0147), таблица 3.

Увеличение размеров печени зафиксировано у 100% больных вирусными гепатитами и 99% детей с TORCH-гепатитами (таблица 2). Острая пневмония и субфебрилитет у 5 пациентов из группы 2 были следствием микст-инфекции. Проявления гнойного конъюнктивита и дакриоцистита достоверно часто наблюдали у младенцев с маркерами TORCH-инфекции (p=0,0261), при обследовании которых были верифицированы возбудители урогенитальных инфекций, обнаруженные у матерей (табл.3). Только у детей из группы 2 отмечены случаи фекалогема-

томы (2) и гемангиомы (4), ахолия была у 10% больных, у 6 пациентов описан судорожный синдром и у 10 - синдром гипертонической гиперактивности (табл. 3). По результатам морфологических исследований у трёх детей из группы 2 выявлен фиброз печени 3 степени, цирроз печени (ЦП) - у 6 пациентов с TORCH-гепатитом, летальный исход зарегистрирован у двух больных (1,4%) второй группы (табл. 2).

Исследование акушерского анамнеза у детей, рождённых в семьях по перинатальному контакту с вирусными гепатитами и TORCH-ассоциированными заболеваниями, показало, что матери группы 2 в период текущей беременности достоверно чаще наблюдались с фетоплацентарной недостаточностью 42% (p=0,0061), имели патологическую прибавку в весе 26% (p=0,0111), каждая четвертая беременная женщина болела ОРВИ (p=0,0196), носительство цитомегаловируса отмечалось у 27% беременных (p=0,0427), таблица 4. Гестоз в группе ВГ диагностирован у 25,5% женщин и в группе TORCH-гепатитов у 34% (p=0,4), угроза прерывания беременности была реальной у 34% и 32% соответственно (p=0,9), анемия со-

Таблица 3. Сравнительный анализ частоты клинических синдромов у больных вирусными и TORCH-ассоциированными гепатитами

Признак	Группа 1 (моноинфекция ВГВ или ВГС)		Группа 2 (TORCH- ассоциированный гепатит)		Значимость различия (p)
	n 47	%	n 100	%	
Анемия	5	10,6	61	61	0,0005
Гипотрофия	7	14,9	42	42	0,0031
Срыгивания	2	4	37	37	0,0006
СЗВУР ¹	9	19	16	16	0,81
Пневмония	0	0	5	5	
Субфебрилитет	0	0	5	5	
Увеличение лимфатических узлов	1	2	34	34	0,0006
Энтероколит	11	23,4	55	55	0,0014
Омфалиг	1	2	2	2	1,00
Кольюнктивит	3	6,4	23	23	0,0261
ИМВП ²	3	6,4	8	8	0,99
Атопический дерматит	5	10,6	15	15	0,64
Кефалогематома	0	0	2	2	
Гемангиомы	0	0	4	4	
ПП ЦНС	12	25,5	65	65	0,0005
Синдром пирамидной недостаточности	2	4	34	34	0,0009
ГГС ³	3	6,4	31	31	0,0029
Миотонический синдром	4	8,5	28	28	0,0147
Судорожный синдром	0	0	6	6	
Гипервозбудимость	0	0	10	10	

СЗВУР¹ - синдром задержки внутриутробного развития плода

ИМВП² - инфекция мочевыводящих путей

ГГС³ - гипертензионно-гидроцефальный синдром

Таблица 4. Особенности течения беременности у матерей

Признак	Группа 1		Группа 2		Показатель p
	n 47	%	n 100	%	
Первые роды	26	55,3	70	70	0,11
Мед.аборт	20	42,5	37	37	0,64
Кольпит	4	8,5	23	23	0,05
Гестоз	12	25,5	34	34	0,40
Угроза	16	34	32	32	0,95
ФПН	8	17	42	42	0,006
Кесарево сечение	1	2,1	12	12	0,09
Анемия	16	34	30	30	0,76
Выкидыш	0	0	3	3	
Регресс	1	2,1	3	3	1,0
ППМ	3	6,4	26	26	0,01
Маловодие	0	0	10	10	
Многоводие	2	4,2	6	6	0,96
ОРЗ	3	6,4	24	24	0,01
Пиелонефрит	2	4,2	15	15	0,10
Баквагиноз	3	6,4	5	5	1,0
CMV-носитель	5	10,6	27	27	0,04
HSV-носитель	6	12,8	20	20	0,40
Уреаплазмоз	8	17	28	28	0,21
Микоплазмоз	1	2,1	5	5	0,71
Хламидиоз	1	2,1	11	11	0,13
Гипоксия	0	0	3	3	
Мертворождение	0	0	3	3	

стоялась у 34% и 30% (p=0,7), многоводие – 4,2% и 6% (p=0,9). Маловодие выявлено только у 10% беременных женщин группы 2. Регистрация носительства возбудителей герпесвирусной инфекции, уреаплазмоза, микоплазмоза, хламидиоза в группах не имело достоверных отличий (p>0,1). Новорожденные из группы риска перинатального инфицирования вирусными гепатитами по рекомендации неонатологов и акушеров были переведены в

роддоме на искусственное вскармливание в 46,8% случаев, однако по окончании срока инкубационного периода дети заболели врожденным гепатитом В или С. В группе TORCH-гепатитов естественное вскармливание поддерживалось длительное время у 76% младенцев (p=0,0104).

Многолетний мониторинг по изучению этиологически значимых инфекционных факторов риска, участвующих в формировании патологии ГГС у новоро-

дённных и детей первого года жизни, позволяет сделать вывод о том, что современная эпидемиология гепатитов характеризуется преобладанием возбудителей TORCH-инфекции, доля вирусов гепатита В и С в структуре заболеваемости не превышает 1/3. В группе вирусных гепатитов доминирует HCV-инфекция (27%), при TORCH-ассоциированных гепатитах ведущая роль принадлежит вирусу CMV (55,5%).

Врождённая CMV-инфекция может быть следствием как первичной, так и реактивированной хронической инфекции у беременной женщины [4, 19]. В различных странах CMV-инфекция регистрируется у 0,3-3% новорождённых и в 90-95% случаев протекает в субклинической или латентной форме [16]. У новорождённых отмечается затяжная желтуха, гепатоспленомегалия, возможно развитие пневмонии, гепатита, цирроза печени [1, 2, 5, 6, 9]. В настоящем исследовании «визитной карточкой» TORCH-гепатитов является затяжная желтуха, холестаза, ранний дебют болезни с повышением уровня трансаминаз до 3 месяцев жизни ребёнка и преобладанием уровня АСТ. Гепатолиенальный синдром сочетается с полилимфаденой и энтероколитом, с признаками перинатального поражения ЦНС и синдромом пирамидной недостаточности, миотоническим и гидроцефальным синдромом, отмечается нормохромная анемия, гастроэзофагальный рефлюкс, в динамике заболевания нарастает гипотрофия. Доношенные новорождённые имеют высокий риск быть инфицированными возбудителями TORCH-инфекций интранатально и постнатально при тесном и длительном контакте с матерями-носителями вирусов герпесгруппы и урогенитальных инфекций. Примером постнатального заражения является поступление вируса цитомегалии с молоком матери в желудочно-кишечный тракт младенца [16, 17].

Пациенты с врождённым гепатитом В и С имеют классический синдромокомплекс вирусного гепатита: заболевание дебютирует атипично, желтуха отмечается у 17% больных, синдром цитолиза регистрируется впер-

вые на 3-6 месяце жизни, достоверно чаще после 6 месяцев. Многочисленные синдромы, регистрируемые в группе TORCH-ассоциированных гепатитов, не характерны для течения моноинфекции ВГ. Перевод новорождённых, имеющих риск перинатального инфицирования вирусом гепатита В или С, на искусственное вскармливание сразу после родов не препятствует формированию врождённого вирусного гепатита. Доказанным является тот факт, что заражение детей в частности вирусом С не происходит с молоком матери [18].

Акушерский анамнез в группе детей с TORCH-гепатитом отягощён фетоплацентарной недостаточностью, патологической прибавкой в весе беременной женщины, наличием носительства вируса цитомегалии, клиническим маркёром реактивации которого становится ОРВИ во время текущей беременности [19, 20].

Выводы

1. Вирусные гепатиты В и С у детей первого года жизни отмечаются в 1/3 случаев, в 2/3 случаев гепатиты ассоциируются с возбудителями TORCH-инфекций.
2. Для TORCH-ассоциированных вирусных гепатитов с ранним дебютом у детей первого года жизни характерно разнообразие клинических синдромов на фоне развивающегося поражения печени и неблагоприятный прогноз с быстрым формированием цирроза печени.
3. Полноценная программа обследования, разработанная в настоящем исследовании, позволяет быстро и своевременно выявить этиологически значимые факторы риска, позволяет качественно провести дифференциальную диагностику гепатитов у детей первого года жизни и составить план лечения на ранних этапах болезни. ■

Ушакова Р.А. - к.м.н. доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМА. г. Екатеринбург; Адрес для переписки - 620075, г. Екатеринбург, ул.Репина, 3. e-mail: nikolay_ushakov@olympus.ru, т.контактный телефон 8(912)667-48-81

Литература:

1. Безроднова С.М. Врожденные гепатиты, сочетанные с другими врожденными инфекциями. Автореф.дис. ... докт.мед.наук.- Москва.- 2001.- 34 с.
2. Геппе Н.А., Нестеренко О.С., Волощук И.Н. Поражение гепато-билиарной системы у новорожденных при внутриутробных инфекциях// Детский доктор.-1999.- С.30-33.
3. Детская гепатология/ Под ред.Б.С.Каганова.- М. Издат. «Династия».- 2009.- 576 с.
4. Симеон Христу Китирис. Клинико-лабораторная характеристика и диагностические критерии внутриутробной инфекции у новорожденных детей. Автореф.дис. ... канд.мед.наук.- Москва.- 2000.- 30 с.
5. Asratian A.A., Danilenko E.D., Kazarian S.M. et al. Detection of the markers of hepatitis B and C and herpesvirus infection during pregnancy// J.Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.- 2009.- Sep-Oct.(5).- P.22-7.
6. Goedhals D, Kriel J, Hertzog ML, Janse van Rensburg MN. Human cytomegalovirus infection in infants with prolonged neonatal jaundice// J. Clin Virol.- 2008. - 43(2).- P.216-8.
7. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition// J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.- August 2004.- vol 39, u2.- P.115-128.
8. Oliveira N.L., Kanawaty F.R., Costa S.C.et al. Infection by cytomegalovirus in patients with neonatal cholestasis// Arq. Gastroenterol.- 2002.- Apr-Jun.-39(2).- P.132-6.
9. Mahjoub F., Shahsiah R. et al. Detection of Epstein Barr Virus by Chromogenic In Situ Hybridization in cases of extrahepatic biliary atresia// Diagn.Pathol.- 2008.- 3.- P.19.
10. Knodell R.S., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic active hepatitis// JAMA. - 1985. - 253. - P.627.
11. Сидина С.В. Диагностика HCV инфекции у детей от женщин с циркуляцией анти-HCV. Автореф.дис. ...

- канд.мед.наук.- Москва.- 2004.- 19 с.
12. Ornoy A., Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy// *Reprod Toxicol.*- 2006.- May.- 21(4).- P.399-409.
 13. Kurath S., Halwachs-Baumann G., Müller W. et al. Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review// *Clin. Microbiol Infect.*- 2010.- Aug.- 16(8).- P.1172-8.
 14. Desmet V.J., Cerber M., Hoofnagle J.H. et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging// *Hepatology.*- 1994.- 19.- P.1513.
 15. Shibata Y., Kitajima N. et al. Association of cytomegalovirus with infantile hepatitis// *Microbiol Immunol.* - 2005. - 49(8).- P.771-7.
 16. Комарова Д.В., Цинзерлинг В.А. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени/ Практическое руководство.- СПб.:Сотис.- 1999. - 245 с.
 17. Инфекционные болезни у детей/ Под ред. Д. Марри. Пер. с англ.- М., Практика.- 2006.- 928 с.
 18. Чуелов С.Б. Циррозы печени инфекционной природы у детей. Автореф.дис. ... докт.мед.наук. - Москва.- 2009.- 38 с.
 19. Bates M.D., Bucuvalas J.C. et al. Biliary atresia: pathogenesis and treatment// *Semin Liver Dis.*- 1998.- 18(3).- P.281-93.
 20. Цхай В.Б. Перинатальные аспекты хронической фетоплацентарной недостаточности при внутриутробном инфицировании. Автореф.дис. ... докт.мед.наук.- Томск.- 2000.- 39 с.