



УДК 616-053.3:616.36-002

**Р.А. УШАКОВА, О.П. КОВТУН**

Уральский государственный медицинский университет, 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

## Клинические проявления и персонифицированный протокол лечения цитомегаловирусных гепатитов у детей первого года жизни

**Ушакова Рима Асхатовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, тел. +7-912-667-48-81, e-mail: rima.ushakova@mail.ru

**Ковтун Ольга Петровна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, тел. (343) 214-86-79, e-mail: kovtun@usma.ru

*Под наблюдением находились 43 ребенка первого года жизни с цитомегаловирусным гепатитом. Особенностью CMV-гепатита являются затяжная желтуха, холестаза, ранний дебют болезни с повышением уровня трансаминаз. Гепатолиенальный синдром сочетается с увеличением лимфатических узлов, энтероколитом, перинатальным поражением ЦНС, миотоническим и гидроцефальным синдромом, пирамидной недостаточностью. Персонифицированная комплексная программа лечения CMV-гепатитов у детей первого года жизни позволила у 37 больных достичь нормализации показателей трансаминаз и щелочной фосфатазы, уменьшились размеры печени и селезенки.*

**Ключевые слова:** дети, цитомегаловирусный гепатит, противовирусная терапия.

**R.A. USHAKOVA, O.P. KOVTUN**

Ural State Medical University, 3 Repina St., Ekaterinburg, Russian Federation, 620219

## Clinical manifestations and patient-specific treatment regimen of cytomegalovirus hepatitis in infants

**Ushakova R.A.** — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, tel. +7-912-667-48-81, e-mail: rima.ushakova@mail.ru

**Kovtun O.P.** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, tel. (343) 214-86-79, e-mail: kovtun@usma.ru

*43 first life year children with CMV-hepatitis were observed. The features of CMV-hepatitis include prolonged jaundice, cholestasis, early onset of the disease with the increase of transaminase level. The hepatolienal syndrome is combined with lymphadenectasia, enterocolitis, perinatal lesion of CNS, myatony and hydrocephalic syndrome, pyramidal insufficiency. The personified complex program of CMV-hepatitis treatment in 37 patients allowed to achieve normalization of transaminase and alkaline phosphatase levels, liver and spleen sizes reduced.*

**Key words:** children, cytomegalovirus hepatitis, antiviral therapy.

Цитомегаловирус принадлежит к семейству герпесвирусов, является патогенным для человека и обозначается как герпесвирус пятого типа. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция) у новорожденных детей может быть следствием как первичной, так и реактивированной латентной инфекции у беременной женщины [1-4]. В постнатальном периоде дети первых месяцев жизни инфицируются через грудное молоко [5]. Многообразие клинических форм болезни в настоящее время регистрируется у иммунокомпетентных пациентов [2, 3, 6, 7]. Поражение гепатобилиарной системы при ЦМВ-

инфекции в периоде новорожденности проявляется либо дебютом неонатального гепатита, либо симптомами билиарной атрезии и гепатита прогрессивно нарастают после непродолжительного периода клинического благополучия [6-11]. Для верификации этиологии гепатита необходимо провести комплекс серологических и молекулярно-биологических методов обследования [2, 11, 12]. Внимание исследователей привлекает исход врожденного гепатита в цирроз печени, внедряются новые технологии противовирусной и антифибротической терапии [7, 13-15]. Для лечения ЦМВ-инфекции назначают-

ся препараты из группы ациклических нуклеозидов, за рубежом рекомендуют ганцикловир [1, 16]. Использование противовирусных препаратов у детей пока ограничено, в частности валганцикловир специалисты назначают при наличии клинических и вирусологических признаков поражения внутренних органов (пневмония, ретинит, тугоухость), а также на фоне нарушения иммунитета при трансплантации печени, почек, у больных ВИЧ-инфекцией. Существует мнение, что синтетический аналог гуанина ацикловир обладает умеренной активностью в отношении цитомегаловируса [1, 2, 9, 16]. Для лечения генерализованных форм ЦМВ-инфекции у детей применяют иммуноглобулины для внутривенного введения [1, 2, 9, 16, 17]. Отсутствие рекомендованного протокола лечения CMV-гепатитов у детей первого года жизни, регистрация случаев активного заболевания с неблагоприятными исходами позволили разработать индивидуальный план лечения и мониторинга эффективности проведенной терапии.

**Цель исследования** — выявить клинико-лабораторные маркеры дебюта цитомегаловирусных гепатитов у детей первого года жизни и обосновать выбор персонализированной программы лечения.

#### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 87 детей первого года жизни, рожденные в 2008-2011 гг. Верификация возбудителей вирусного гепатита В, С, TORCH-инфекций осуществлялась методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с помощью комплекта оборудования Tescan Sunrise (Австрия) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) наборами АмплиСенс (производство ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва). Методами ИФА и ПЦР-диагностики исключали маркеры следующих инфекций: Chlamydia trachomatis, Chlamydomphila pneumoniae, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalis, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Rubella, Hepatitis viruses B et C, Herpesviruses hominis 1, 2 et 6, Epstein-Barr virus, Candida albicans, Toxoplasma gondii, Human immunodeficiency virus.

Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью программы Statistica 6,0. Применяли методы описательной статистики с вычислением медианы (Me) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Анализ качественных и количественных признаков в двух независимых группах проведен с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса и двухвыборочного t-критерия соответственно. Для оценки эффективности противовирусной терапии (ПВТ) использовали критерий знаковых рангов Вилкоксона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных проводили у 43 больных CMV-гепатитом (основная группа) и 44 здоровых детей первого года жизни (группа контроля). Изучение акушерского анамнеза у детей, реализовавших перинатальный контакт с ЦМВ-инфекцией, показало, что 48,8% матерей в период текущей беременности имели патологическую прибавку в весе ( $p=0,03$ ), (табл. 1). Гестоз легкой степени дебютировал у 67,4% женщин основной груп-

пы и 45,5% из группы контроля ( $p=0,06$ ), угроза прерывания беременности была реальной у 44,2 и 22,7% ( $p=0,06$ ), анемия была диагностирована у 46,5 и 47,7% беременных ( $p=1,0$ ). Многоводие отмечали только у 18,6% женщин основной группы. Синдром хронической гипоксии плода достоверно чаще наблюдали у пациентов с реализованной ЦМВ-инфекцией ( $p=0,03$ ).

В группе контроля доношенными родились 40 (90,9%) новорожденных, в основной группе — 36 (83,7%), гестационный возраст составил 39 недель ( $p=0,61$ ), дети, соответственно, имели массу 3360 г (95%ДИ: 3182,0-3547,0) и 3343 г (95%ДИ: 3181,0-3497,0). Естественное вскармливание поддерживалось у 33 (76,7%) младенцев основной группы и 34 (77,3%) группы контроля ( $p=1,0$ ). В процессе динамического наблюдения за детьми контрольной группы были исключены TORCH-ассоциированные заболевания, в том числе и ЦМВ-инфекция.

У детей с CMV-гепатитом перинатальный контакт с вирусом был реализован в 100% случаев, а маркеры репликации цитомегаловируса обнаруживались в различной комбинации (табл. 2). Продолжительную желтуху до 99,5 дня наблюдали у 32 (74,4%) детей, общий билирубин в возрасте одного месяца жизни продолжал оставаться выше нормальных значений и достигал уровня  $87,0 \pm 8,8$  мкмоль/л ( $p=0,004$ ). Синдром цитолиза характеризовался повышением уровня аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ) до 81,4 ед/л при показателе 39,8 ед/л у детей контрольной группы, а значение аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) у больных гепатитом достигало 85,8 ед/л против 32,9 ( $p=0,001$ ). Показатель щелочной фосфатазы при CMV-гепатите увеличивался до 655,4 ед/л (95%ДИ: 551,8-749,5) по сравнению со здоровыми детьми 431,7 ед/л (95% ДИ: 336,6-526,8),  $p=0,001$ . Наблюдали также гепатолиенальный синдром ( $p=0,001$ ), доброкачественную лимфадению ( $p=0,015$ ), нормохромную анемию 1-2-й степени ( $p=0,002$ ), энтероколит ( $p=0,007$ ), (табл. 3). Признаки перинатального поражения ЦНС были документированы у 97,7% детей ( $p=0,0005$ ), миотонический синдром — у 53,5% ( $p=0,004$ ), синдром пирамидной недостаточности был диагностирован у 48,8% ( $p=0,001$ ), гипертензионно-гидроцефальный синдром — у 30,2% ( $p=0,03$ ). Дети с ЦМВ-инфекцией достоверно чаще болели острыми респираторными заболеваниями ( $p=0,01$ ).

В настоящее время проводятся клинические исследования по изучению течения ЦМВ-инфекции под влиянием длительной противовирусной терапии препаратами, назначаемыми перорально. Показано, что при наличии «симптоматической ЦМВ-инфекции» допустимо лечение препаратом валганцикловир не менее шести недель, при этом происходит не только снижение вирусной нагрузки в моче, но также уменьшается риск нарушения слуха. В то же время при бессимптомном течении заболевания и при наличии высокой степени репликации вируса данная терапия может рассматриваться как «вероятно полезная» [7, 12].

В клинической практике педиатра до настоящего времени существует эмпирический подход при выборе ЛС для лечения герпесвирусных инфекций [18]. По нашему мнению, оптимальный режим подавления репликации вирусов в клетке достигается комбинацией программы действия на инфекционный агент. Персонализированный протокол лечения содержит предложение по применению лекарственных средств (ЛС), рекомендуемых в отечественной педиатрической практике и не об-

**Таблица 1.**  
**Сравнительный анализ течения беременности у женщин, родивших здоровых детей и больных CMV-гепатитом**

Признаки	CMV-гепатит, n 43, %	Здоровые дети, n 44, %	p
Доношенная беременность	83,7	90,9	0,49
Гестоз	67,4	45,5	0,06
Фетоплацентарная недостаточность	62,8	47,7	0,23
Первые роды	60,5	63,6	0,93
Патологическая прибавка в весе	48,8*	22,7	0,03
Хроническая гипоксия плода	46,5*	20,5	0,03
Анемия беременной	46,5	47,7	1,00
Инфекции, передаваемые половым путем	44,2	31,8	0,33
Угроза прерывания беременности	44,2	22,7	0,06
Кольпит	18,6	27,3	0,48
Операция кесарево сечение	18,6	27,3	0,49
Синдром задержки внутриутробного развития плода	18,6	22,7	0,83
Многоводие	18,6*	0,0	0,00
Маловодие	14,0	9,1	0,71

\* — достоверное отличие между группами;  $p < 0,05$

**Таблица 2.**  
**Частота обнаружения маркеров цитомегаловируса у больных CMV-гепатитом (n=43)**

Уровень antiCMV IgG	antiCMV IgM	CMV в крови	CMV в моче	CMV в слюне	n	%
↑	+	+	+	+	16	37,2
↑	-	+	+	+	13	30,2
↓	-	+	+	+	7	16,3
↑	+	-	+	+	5	11,6
↓	+	+	+	+	2	4,7

↑ — уровень антител в динамике нарастает;  
↓ — уровень антител в динамике снижается;  
+ — маркер обнаружен;  
- — маркер не обнаружен antiCMV IgG, IgM — антитела к цитомегаловирусу CMV — ДНК цитомегаловируса в биологических средах

ладающих токсическим действием при длительном применении.

В протоколе персонифицированной терапии CMV-гепатитов у детей первого года жизни проводили курс Виферона® (регистрационный № 000017/01, ООО «Ферон»). Интерфероны обладают способностью подавлять репликацию вирусов в клетке, вызывают иммуномодулирующее действие, а препарат рекомбинантного интерферона-альфа оказывает антифибротический эффект при хронических вирусных гепатитах у детей [13-15]. Препарат Виферона® рассчитывали в дозе 50 тысяч ед/кг/сутки, ректальные суппозитории вводились в течение 10 дней ежедневно, затем через день в течение 6-9 месяцев.

Противовирусный препарат Ацикловир-Акри® является ациклическим аналогом гуанина, природного компонента ДНК, обладает селективным действием и активен в отношении герпес-вирусов (регистрационный № ЛС-000044, ОАО «Акрихин»). Продол-

жительность терапии ациклическими нуклеозидами подбиралась индивидуально и завершалась при исчезновении маркеров репликации цитомегаловируса на фоне нормализации уровня трансаминаз. Курс ацикловира проводили в течение 6-9 недель, рекомендуемая доза 50 мг/кг/сутки делилась на три приема, суточная доза у детей раннего возраста не превышала 400 мг.

Препараты на основе урсоедоксихолевой кислоты (УДХК) назначаются педиатрами для купирования желтухи и холестаза, в процессе лечения происходит нормализация размеров печени, снижается уровень ферментов [19, 20]. УДХК оказывает цитопротективное, холеретическое и антиапоптотическое действие, на фоне проведения терапии наступает противовоспалительный и антифибротический эффект. Для лечения CMV-гепатита препарат Урсофальк® суспензия рекомендовался в суточной дозе 20 мг/кг в течение 6-9 месяцев (регистрационный № 014714/02, д-р Фальк Фарма ГмбХ, Германия).



**Таблица 3.**  
**Сравнительный анализ клинических маркеров в группе здоровых детей и больных CMV-гепатитом**

Признаки	CMV-гепатит n 43, %	Здоровые дети n 44, %	p
Мальчики	67,4	47,7	0,11
Естественное вскармливание	76,7	77,3	1,00
Вакцинация гепатита В в роддоме	79,1	86,4	0,71
Увеличение размеров печени	95,3*	47,7	0,0005
Увеличение размеров селезенки	74,4*	15,9	0,0005
Анемия 1–2-й степени	53,5*	18,2	0,002
Энтероколит	51,2*	20,5	0,007
Увеличение лимфатических узлов	41,9*	15,9	0,015
Острое респираторное заболевание	39,5*	13,6	0,01
Гипотрофия	25,6	15,9	0,4
Функционирующее овальное окно	16,3	6,8	0,3
Инфекция мочевыводящих путей	9,3	6,8	0,97
Гемангиома	7,0	4,5	0,98
Кефалогематома	7,0	2,3	0,59
Перинатальное поражение ЦНС	97,7*	36,4	0,0005
Миотонический синдром	53,5*	20,5	0,004
Пирамидная недостаточность	48,8*	11,4	0,001
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	30,2*	9,1	0,03

\* — достоверное отличие между группами;  $p < 0,05$

При создании персонифицированной программы лечения CMV-гепатитов у детей первого года жизни были разработаны критерии отбора больных, система мониторинга качества и оценки эффективности ПВТ. Лечение назначали после обнаружения маркеров репликации цитомегаловируса: antiCMV IgM, низкоавидные антитела — antiCMV IgG, ДНК CMV в биологических средах. До старта ПВТ у детей отмечали гиперферментемию, увеличение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), наблюдали гепатолиенальный синдром (табл. 4). Мониторинг клинико-лабораторных показателей совершался регулярно с частотой один раз в три недели до наступления стойкой биохимической ремиссии. После лечения динамическое наблюдение за детьми осуществляли на протяжении 12 месяцев.

Вышеизложенный протокол комбинированной терапии был проведен у 37 детей с CMV-гепатитом, продолжительность лечения составила 6-7 месяцев (95%ДИ: 6,5-7,1). До старта ПВТ у 29 (78,4%) детей в крови обнаруживали ДНК цитомегаловируса. Ацикловир-Акри® применяли на протяжении 8-10 недель (95%ДИ: 7,7-9,2). На фоне проведенной терапии происходила нормализация уровня ферментов АСАТ и АЛАТ, уменьшались размеры печени и селезенки, снижались значения ЩФ до 345,0 ед/л ( $p=0,00$ ). Ацикловир отменяли после подавления репликации цитомегаловируса, виферон в комбинации с суспензией урсофалька продолжали до шести месяцев. Только у двух

пациентов (5,4%) по завершении ПВТ обнаруживали ДНК цитомегаловируса в крови. В процессе интерферонотерапии (ИФТ) побочного влияния Виферона® не было зарегистрировано.

Родители шести детей основной группы на первом году жизни согласились с назначением препаратов УДХК, однако ИФТ проводилась коротким курсом в течение трех недель (95%ДИ: 0,2-1,1 мес.) и двое детей получали ацикловир в течение двух недель. На фоне применения препаратов УДХК наблюдали положительный клинический эффект в виде сокращения размеров печени ( $p=0,04$ ) и снижения уровня ЩФ ( $p=0,04$ ), однако по-прежнему регистрировали увеличение размеров селезенки ( $p=0,07$ ). В возрасте одного года синдром цитолиза сохранялся у 100% больных: уровень АСАТ повысился до 110,9 ед/л (95%ДИ: 65,5-150,5), АЛАТ — до 92,1 ед/л (95%ДИ: 53,4-192,0), а также в крови обнаруживали ДНК цитомегаловируса. Размножение вируса цитомегалии достоверно чаще прекращалось в группе детей, завершивших полноценный курс противовирусной терапии ( $p < 0,005$ ).

#### **Заключение**

Персонифицированная программа лечения CMV-гепатитов у детей первого года жизни позволяет остановить процесс прогрессирования холестаза и уменьшить активность воспаления путем подавле-



**Таблица 4.**  
**Динамика клинико-лабораторных показателей в группе детей с CMV-гепатитом при назначении схемы противовирусной терапии (n=37)**

Признак	До лечения, Ме (95%ДИ)	После лечения, Ме (95%ДИ)	p
АСТ, ед/л	54,7 (59,6:103,2)	26,4 (24,3:38,6)*	0,00
АЛТ, ед/л	71,3 (67,7:103,9)	22,4 (22,6:28,7)*	0,00
Щелочная фосфатаза, ед/л	651,0 (551,8:749,5)	345 (359,3:540,3)*	0,00
Размер правой доли печени (см)	2,0 (1,9:2,5)	0,0 (0,01:0,4)*	0,00
Размер левой доли печени (см)	2,0 (2,8:2,1)	0,0 (0,03:0,4)*	0,00
Размер селезенки (см)	1,0 (0,8:1,2)	0,0 (0,01:0,2)*	0,00
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	10,20 (9,31:10,92)	8,70 (8,50:10,03)	0,33
Лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	6,49 (5,98:7,16)	5,61 (5,18:6,40)	0,33
Моноциты (10 <sup>9</sup> /л)	0,73 (0,65:0,81)	0,50 (0,49:0,66)	0,06
Нейтрофилы (10 <sup>9</sup> /л)	2,51 (2,34:3,07)	2,36 (2,26:3,39)	0,69
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	380,0 (347,4:403,8)	380,5 (324,3:395,6)	0,31
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	4,06 (3,87:4,15)	4,26 (4,16:4,44)*	0,00

\* — достоверное отличие между группами;  $p < 0,05$

ния репликации цитомегаловируса. Достижение клинико-лабораторной ремиссии и благоприятный исход заболевания возможны при соблюдении протокола комбинированной терапии и выполнении условия длительного лечения.

#### Выводы

1. «Визитной карточкой» CMV-гепатита является затяжная желтуха, холестаза, ранний дебют болезни с повышением уровня трансаминаз. Гепатолиенальный синдром сочетается с уве-

личением лимфатических узлов, энтероколитом, перинатальным поражением ЦНС, миотоническим и гидроцефальным синдромом, пирамидной недостаточностью. Наблюдаются нормохромная анемия и повышенная заболеваемость острыми респираторными заболеваниями.

2. Персонализированная комплексная программа лечения CMV-гепатитов у детей первого года жизни помогает положительно влиять на этапы этиопатогенеза заболевания и позволяет получить стабильную клинико-лабораторную ремиссию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. Пер. с англ. — М.: Медицина, 2000. — 288 с.
2. Русанова Н.Н., Теплова С.Н., Коченгина С.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни. — СПб: Лань, 2001. — 136 с.
3. Yamamoto A.Y., Mussi-Pinhata M.M., Cristina P. et al. Congenital cytomegalovirus infection in preterm and full-term newborn infants from a population with a high seroprevalence rate // *Pediatr Infect Dis. J.* — 2001, Feb. — Vol. 20 (2). — P. 188-192.
4. Ornoy A., Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy // *Reprod Toxicol.* — 2006, May. — Vol. 21 (4). — P. 399-409.
5. 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. — Vol. 16 (8). — P. 1172-1178.
6. Shibata Y., Kitajima N., Kawada J. et al. Association of cytomegalovirus with infantile hepatitis // *Microbiol Immunol.* — 2005. — Vol. 49 (8). — P. 771-777.
7. Ozkan T.B., Mistik R., Dikici B., Nazlioglu H.O. Antiviral therapy in neonatal cholestatic cytomegalovirus hepatitis // *BMC Gastroenterol.* — 2007, Mar. — Vol. 13. — P. 7-9.
8. Goedhals D., Kriel J., Hertzog M.L. et al. Human cytomegalovirus infection in infants with prolonged neonatal jaundice // *J. Clin Virol.* — 2008. — Vol. 43 (2). — P. 216 p.
9. Гепле Н.А., Нестеренко О.С., Волощук И.Н. Поражение гепатобилиарной системы у новорожденных при внутриутробных инфекциях // *Детский доктор.* — 1999, дек. — С. 30-33.
10. Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Рогозина Н.В. и др. Клинико-лабораторные особенности неонатальных гепатитов различной этиологии // *Детские инфекции.* — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 8-11.
11. Иванова Ю.Н. Цитомегаловирусный гепатит у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2010. — 20 с.
12. Szenborn L. Significance of diagnostics and treatment in preventing congenital infections with *Toxoplasma gondii* (Tg), cytomegalovirus (CMV) and parvovirus B 19 (PVB19) // *Przegl Lek.* — 2010. — Vol. 67 (1). — P. 54-57.
13. Чуелов С.Б. Циррозы печени инфекционной природы у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Москва, 2009. — 38 с.
14. Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Брюсова И.Б. и др. Лечение хронических герпесвирусных гепатитов // *Детские инфекции.* — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 31-34.
15. Samuel C.E. Antiviral actions of interferons // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2001, Oct. — Vol. 14 (4). — P. 778-809.
16. Инфекционные болезни у детей / под ред. Д. Марри. Пер. с англ. — М.: Практика, 2006. — 928 с.
17. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. Изд. 2-е, перераб. и доп. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2006. — 104 с.
18. Long Sarah S., Pool Tamara E., Vodzak Jennifer et al. Herpes Simplex Virus Infection in Young Infants During 2 Decades of Empiric Acyclovir Therapy // *Ped. Infect. Dis. J.* — 2011, July. — Vol. 30; Issue 7. — P. 556-561.
19. Kotb M.A. Ursodeoxycholic acid in neonatal hepatitis and infantile paucity of intrahepatic bile ducts: review of a historical cohort // *Dig Dis. Sci.* — 2009, Oct. — Vol. 54 (10). — P. 2231-2241.
20. Дегтярева А.В. Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Москва, 2008. — 43 с.