

© КРАВЧЕНКО Л.В., 2021

Кравченко Л.В.

ДИСБАЛАНС ФАКТОРОВ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, 344012, Ростов-на-Дону, Россия

Цель исследования: оценить дисбаланс параметров иммунного статуса в момент манифестации цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у новорожденных с целью прогноза развития тяжелой формы заболевания. Обследованы 133 новорожденных с ЦМВИ. В зависимости от тяжести состояния все дети были разделены на две группы: 1 – ЦМВИ, тяжелая форма – 60 человек (45,1 %); 2 – ЦМВИ, среднетяжелая форма – 73 человек (54,9 %). Проведено иммунологическое обследование, включающее определение Т и В-лимфоцитов, а также межклеточное взаимодействие между ними. С помощью метода «дерева классификации» нами проведено сопоставление двух дифференцированных подходов к прогнозу тяжелой формы ЦМВИ: на основе исследования взаимосвязей между Т-лимфоцитами (CD3⁺), Т-хелперами (CD4⁺), содержанием цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺) и В лимфоцитов (CD20⁺), и путем исследования взаимодействия молекул костимуляции CD3+ CD28+, CD3- CD28+, CD3+ CD28-, CD20+CD40+. В данном исследовании продемонстрировано, что «стандартная иммунограмма», ограничиваясь определением CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ лимфоцитов показывает меньшую информативность в прогнозе развития тяжелой формы заболевания у данного контингента больных, чем комбинация маркеров, включающая CD3+CD28-, CD20+CD40+. Модель прогнозирования тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей, основанная на анализе содержания молекул костимуляции CD 28, CD 40, имеет более высокую информативность, что делает возможным своевременное начало специфической терапии.

Ключевые слова: новорожденные; цитомегаловирусная инфекция; Т-лимфоциты; нарушения активации.

Для цитирования: Кравченко Л.В.. Дисбаланс факторов приобретенного иммунитета у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией в зависимости от тяжести заболевания. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (3): 166-171. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-3-166-171>

Kravchenko L.V.

IMBALANCE OF ACQUIRED IMMUNITY FACTORS IN NEWBORNS WITH CYTOMEGALOVIRAL INFECTION DEPENDING ON THE SEVERITY OF THE DISEASE

Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 344012, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to assess the imbalance of the parameters of the immune status at the time of manifestation of CMVI in newborns in order to predict the development of a severe form of the disease. *Methods:* 133 newborns with CMVI were examined. Depending on the severity of the condition, all children were divided into two groups: 1 – CMVI, severe form – 60 people (45.1%); 2 – CMVI, moderate form – 73 people (54.9%). An immunological examination was carried out, including the determination of T and B lymphocytes, as well as intercellular interaction between them. Using the “classification trees” method, we compared two differentiated approaches to the prediction of severe CMVI: based on a study of the relationships between T-lymphocytes (CD3⁺), T-helpers (CD4⁺), the content of cytotoxic lymphocytes (CD8⁺) and B lymphocytes (CD20⁺) and by studying the interaction of co-stimulation molecules CD28, CD3 + CD28 +, CD3-CD28 +, CD3 + CD28-. *Results.* In this study, it was demonstrated that the “standard immunogram”, limited to the definition of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ lymphocytes, shows less information in predicting the development of a severe form of the disease in this patient population than the combination of markers, including CD3 + CD28-, CD20 + CD40 +. *Findings.* A model for predicting a severe form of cytomegalovirus infection in newborns based on the analysis of the content of CD 28 costimulation molecules has a higher information content, which makes it possible to start specific therapy on time.

Key words: neonatal infant; cytomegalovirus infection; T-lymphocytes; impaired activation.

For citation: Kravchenko L.V. Imbalance of acquired immunity factors in newborns with cytomegaloviral infection depending on the severity of the disease. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (3): 166-171 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-3-166-171>

For correspondence: *Kravchenko L.V.*, Dr. Sci. Med., lead researcher of the department of pediatric; e-mail: larakra@list.ru

Information about author:

Kravchenko L.V., <https://orcid.org/0000-0002-0036-4926>.

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 23.05.2020
Accepted 24.02.2021

Введение. Частота врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) составляет в мире в среднем около 1%; в развитых странах эта инфекция встречается реже,

чем в развивающихся: 0,2–2 и 0,6–5,4% соответственно [1 – 5]. Цитомегаловирус является наиболее распространенной причиной врожденных инфекций.

Для корреспонденции: *Кравченко Лариса Вахтанговна*, докт. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела педиатрии; e-mail: larakra@list.ru

Врожденная ЦМВИ проявляется поражением внутренних органов, нередко с вовлечением ЦНС, и патологическими лабораторными тестами [6]. Инфицирование до 24-й недели беременности, приводит к различным мальформациям головного мозга, нарушению формирования коры микроцефалии, гипоплазии мозжечка, вентрикуломегалии [7].

Клиническая картина врожденной ЦМВИ в неонатальном периоде варьирует от легких неспецифических проявлений до тяжелого поражения различных органов [8]. Изменения со стороны ЦНС, по данным нейровизуализации, встречаются в 50–87% случаев при симптоматическом варианте. Характерно повреждение герминального матрикса, белого вещества мозга и коры. Обусловленные ЦМВИ воспалительные и некротические изменения в зонах герминального матрикса, белого вещества мозга и коры приводят к образованию кист и кальцификатов. Врожденная ЦМВИ нередко ведет к серьезным отдаленным последствиям, таким, как нейросенсорная тугоухость в сочетании с расстройствами равновесия (наиболее часто), интеллектуальная недостаточность, поведенческие расстройства, детский церебральный паралич, эпилепсия, нарушение зрения, микроцефалия. Риск последствий наиболее высок (до 40–65%) при манифестной цитомегаловирусной инфекции [9–11].

Учитывая, что ЦМВИ в детском возрасте в настоящее время рассматривается как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов, становится очевидной необходимость изучения особенностей иммунологических нарушений у детей с этой патологией. Недавние исследования показывают, что представления о процессах активации и стимуляции Т-лимфоцитов до сих пор активно развиваются [12–15]. Иммунологическое обследование таких пациентов имеет диагностическую и прогностическую значимость.

Цель исследования: оценить дисбаланс параметров иммунного статуса в момент манифестации ЦМВИ у новорожденных с целью прогноза развития тяжелой формы заболевания.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 133 новорожденных ребенка с ЦМВИ. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

В зависимости от тяжести состояния все дети были разделены на две группы: 1 – ЦМВИ (тяжелая форма) – 60 человек (45,1 %); 2 – ЦМВИ (среднетяжелая форма) – 73 человек (54,9 %).

Всем наблюдавшимся пациентам проводили иммунологическое обследование, включающее определение Т и В–лимфоцитов. Для выявления вируса цитомегалии использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материалом для исследования служили периферическая кровь и моча. Экспрессию мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток периферической крови CD3, CD4, CD8, CD20, CD28, CD40 определяли на проточном лазерном цитофлуориметре «Beckman COULTER» Epics XL II с помощью моноклональных антител к соответствующим кластерам дифференцировки фирмы IMMUNOTECH (Франция).

Нами был применен Критерий U Манна – Уитни для независимых выборок. В случае $p < 0,05$ предполагалось, что исследуемые выборки по этим параметрам не случайны, т.е. между ними возможно существуют связи и взаимодействия, которые были изучены в данном исследовании.

Применялись процедуры описательной статистики, с помощью которой оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%). Достоверность полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%.

Для выбора статистически значимых параметров для прогноза тяжелой формы ЦМВИ при помощи пакета SPSS 26.00 были применены: метод (алгоритм) «случайный лес», где из входного потока параметров выбиралась некая иерархия важности параметров (т.е. подпоток параметров), и метод (алгоритм) «деревья решений», с помощью которого строились (выявлялись) аналитические зависимости. Для визуальной оценки мощности полученной системы диагностических правил применяли метод построения характеристической ROC – кривой (Receiver-operating characteristic curve) [16].

Результаты. В ходе проведенного исследования выявлены изменения субпопуляционного состава лимфоцитов между группами (табл. 1).

Уровень относительного количества Т-хелперов (CD4⁺), Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулы ко-стимуляции CD3⁺ CD28⁺ при тяжелой форме ЦМВИ был статистически значимо ниже, чем при среднетяжелой форме инфекции. Содержание В-лимфоцитов (CD 20⁺), В-лимфоцитов, несущих ко-стимулирующие молекулы CD 40 (CD20⁺CD40⁺) оказалось в группе детей с тяжелой формой ЦМВИ статистически значимо выше, чем в группе детей со среднетяжелой формой заболевания (табл. 1).

С помощью метода «деревья классификации» нами проведено сопоставление двух дифференцированных подходов к прогнозу тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей.

Таблица 1

Характеристика Т и В-лимфоцитов у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией при различных формах заболевания

Показатели, %	Тяжелая форма – группа 1 (n = 60)	Среднетяжелая форма – группа 2 (n = 73)	Значимость различий между группами
CD3 ⁺	68,60(60,87-78,88)	66,00 (56,70-77,00)	0,416
CD4 ⁺	41,25(33,60-51,31)	47,00(41,13-55,83)	0,003
CD8 ⁺	17,02(13,20-20,97)	17,20(14,50-24,46)	0,414
CD20 ⁺	20,14 (11,78 – 29,90)	16,02 (9,20 – 29,90)	0,001
CD3 ⁺ CD28 ⁺	50,10 (41,26-60,25)	61,35 (53,85-72,31)	0,0001
CD3 ⁺ CD28 ⁺	7,18 (2,46-15,43)	10,51(4,41 -17,30)	0,495
CD3 ⁺ CD28 ⁺	18,52 (6,90-37,26)	4,49 (2,80-7,30)	0,0001
CD20 ⁺ CD40 ⁺	24,23 (16,70-30,22)	15,82 (10,17-22,30)	0,0001

Примечание. Результаты представлены в виде медианы, в скобках даны значения 1-3 квартиля.

Таблица 2

Показатели, необходимые для определения чувствительности и специфичности (первый прогноз)

Группы больных	Предсказанный положительный прогноз тяжелой формы ЦМВИ (1 группа)	Предсказанный отрицательный прогноз тяжелой формы ЦМВИ (2 группа)	Процент правильных предсказаний
Наличие тяжелой формы ЦМВИ (1 группа) (n= 60)	Истинно положительный результат (n=51)	Ложноположительный результат (n=9)	85,0%
Отсутствие тяжелой формы ЦМВИ (2 группа) (n=73)	Ложноотрицательный результат (n= 18)	Истинно отрицательный результат (n=55)	75,3%

Примечание. Здесь и в табл.3: n – число больных.

Таблица 3

Показатели, необходимые для определения чувствительности и специфичности (второй прогноз)

Группы больных	Предсказанный положительный прогноз тяжелой формы ЦМВИ (1 группа)	Предсказанный отрицательный прогноз тяжелой формы ЦМВИ (2 группа)	Процент правильных предсказаний
Наличие тяжелой формы ЦМВИ (1 группа) (n=60)	Истинно положительный результат (n=51)	Ложноположительный результат (n= 9)	85,0%
Отсутствие тяжелой формы ЦМВИ (2 группа) (n=73)	Ложноотрицательный результат (n=0)	Истинно-отрицательный результат (n=73)	100,0%

Первый прогноз – на основе исследования взаимосвязей между параметрами «стандартной иммунограммы»: Т-лимфоцитами (CD3⁺), Т-хелперами (CD4⁺), содержанием цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺) и В лимфоцитов (CD20⁺).

Второй – путем исследования взаимодействия молекул костимуляции Т (CD3⁺ CD28⁺, CD3⁻ CD28⁺, CD3⁺ CD28⁻) и В (CD20⁺ CD 40⁻)- лимфоцитов.

Прогноз тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции путем исследования взаимосвязей между параметрами «стандартной иммунограммы» (первый прогноз).

Так как в клиническом тесте всегда сохраняется возможность ложноположительного и ложноотрицательного результата, были построены черырехпольные таблицы (табл. 2, 3), в которых приведены показатели, необходимые для определения чувствительности и специфичности [16].

1. Истинно положительный результат: пациенты с тяжелой формой ЦМВИ (1 группа) и положительным результатом обследования.

2. Ложноотрицательный результат: пациенты с тяжелой формой ЦМВИ (1 группа) и отрицательным результатом обследования.

3. Ложноположительный результат: пациенты без тяжелой формы ЦМВИ, т.е. 2 группа, но с положительным результатом обследования.

4. Истинно отрицательный результат: пациенты без тяжелой формы ЦМВИ, т.е. 2 группа и с отрицательным результатом обследования.

В результате процедуры отсеивания из всей совокупности изучаемых показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы были обнаружены статистически значимые параметры для прогноза тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции: CD20⁺, CD3⁺, CD4⁺. Важность вышеуказанных независимых переменных для прогноза тяжелой формы ЦМВИ оставила 100%, 60,8% и 45,9% соответственно.

С помощью метода «деревья классификации» (рис. 1) были получены системы неравенств, четыре из которых классифицируют 1 группу (тяжелая форма цитомегало-

вирусной инфекции).

Последовательное применение полученных неравенств позволяет выделить из входного потока больных пациентов с прогнозом развития тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции. Применение метода «деревья классификации» (рис. 1) позволило сформулировать следующее диагностическое правило:

1. если $CD20 > 25,345\%$;

или

2. если $CD20 \leq 25,345\%$ и $CD 4 \leq 36,965\%$;

или

3. если $CD20 \leq 15,07\%$ и $CD 4 > 36,965\%$ и $60,945\% < CD3 \leq 72,97\%$;

или

4. если $CD20 \leq 25,345\%$ и $CD20+ > 15,07\%$ и $CD4 > 36,965\%$ и $0,33\% < CD 3 \leq 72,97\%$,

то прогнозируем тяжелую форму цитомегаловирусной инфекции.

Информационная значимость диагностического теста прогноза развития тяжелой формы ЦМВИ (первый прогноз): чувствительность – 73,9%, специфичность – 85,9%, диагностическая точность теста – 79,7%.

Для визуальной оценки полученной системы диагностических правил построена ROC- кривая (рис. 2).

Показатель AUC, отражающий площадь под кривой, равный 0,846, свидетельствует об очень хорошем качестве прогностической качества модели.

Прогноз тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции путем исследования взаимосвязей между наличием либо отсутствием костимулирующих молекул (второй прогноз). Показатели, необходимые для определения чувствительности и специфичности, представлены в табл. 3.

В результате процедуры отсеивания из всей совокупности изучаемых показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы были обнаружены статистически значимые параметры для прогноза тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции: CD3⁺CD28⁺, CD20⁺CD40⁺. Важность вышеуказанных независимых переменных для прогноза тяжелой формы ЦМВИ оста-

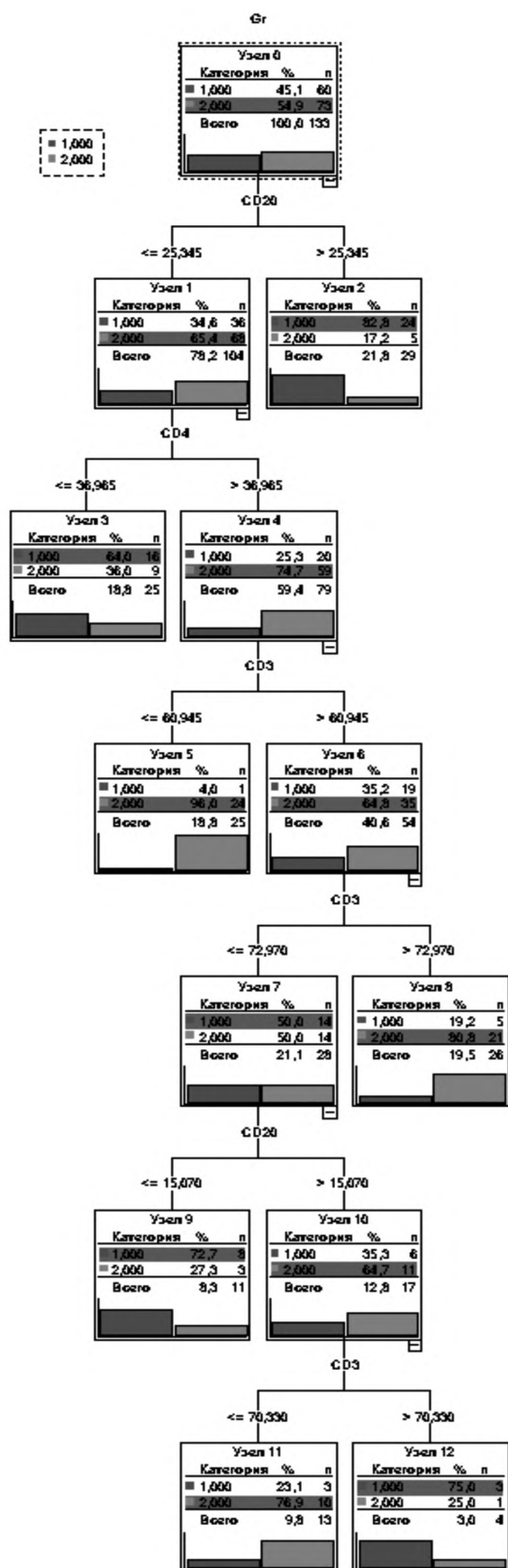


Рис. 1 Деревья классификации (первый прогноз).

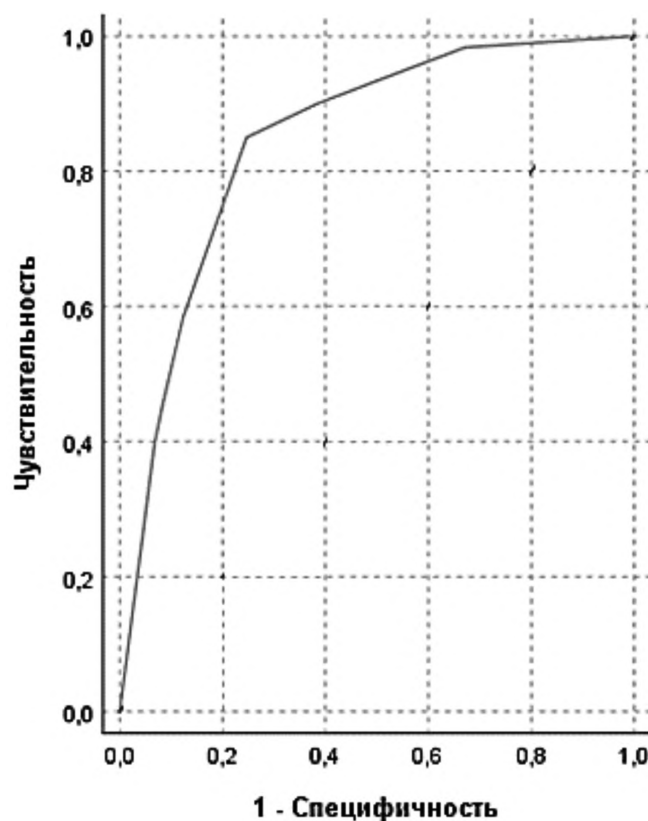


Рис. 2. ROC-кривая (первый прогноз) для тяжелой формы ЦМВИ (группа 1).

вила 100% и 18,9% соответственно.

С помощью метода «деревья классификации» (рис. 3) были получены системы неравенств, три из которых классифицируют тяжелую форму ЦМВИ (1 группа).

Последовательное применение полученных неравенств позволяет выделить из входного потока больных пациентов с прогнозом развития тяжелой формы ЦМВИ.

Применение метода «деревья классификации» (рис. 3) позволило сформулировать следующее диагностическое правило:

1. если $CD3^+CD28^- > 14,085\%$;
- или
2. если $CD3^+CD28^- \leq 14,085\%$;
- или
3. если $CD3^+CD28^- \leq 14,085\%$ и $CD20^+CD40^+ > 37,15\%$, то прогнозируем тяжелую форму цитомегаловирусной инфекции.

Информационная значимость диагностического теста прогноза развития тяжелой формы ЦМВИ (второй прогноз): чувствительность – 100%, специфичность – 89,0%, диагностическая точность теста – 92,0%.

Для визуальной оценки полученной системы диагностических правил построена ROC-кривая (рис. 4).

Показатель AUC, отражающий площадь под кривой, равный 0,925, свидетельствует об отличном качестве прогнозирующей модели.

Обсуждение. В ходе исследования был использован ROC-анализ, с помощью которого анализировали информативность параметров прогнозирования тяжелой формы ЦМВИ у новорожденных. Комбинация параметров «стандартной иммунограммы», выявленных в ре-

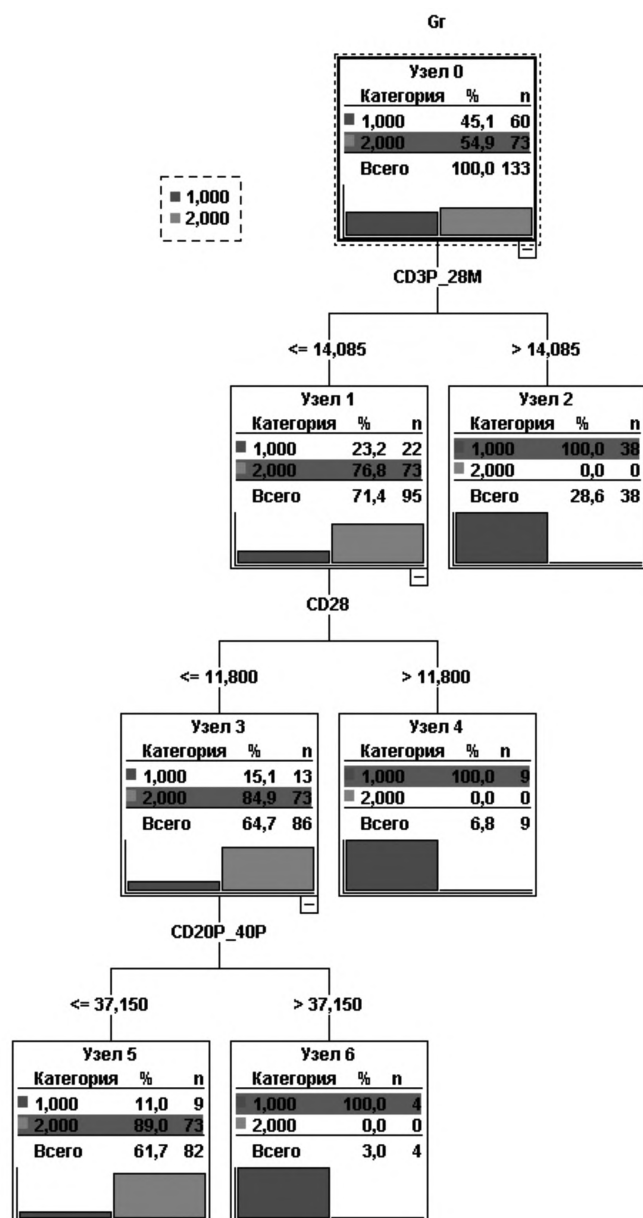


Рис. 3. Деревья классификации (второй прогноз).

зультате процедуры отсеивания ($CD20^+$, $CD3^+$, $CD4^+$) и статистически значимых для прогноза тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции свидетельствовала о хорошей информативности (значение площади под ROC-кривой - 0,846). Чувствительность методики - 73,9%, специфичность - 85,9% и диагностическая точность - 79,7%.

Однако, в ходе проведенного ROC-анализа влияния молекул костимуляции на развитие тяжелой формы ЦМВИ, была продемонстрирована их более высокая информативность, чем в ходе предыдущего анализа. В частности, комбинация маркеров, включающая $CD3^+CD28^-$, $CD20^+CD40^+$, повысила значение площади под кривой до 0,925, чувствительность метода до 100%, специфичность до 89,0%, а диагностическую точность до 92,0%.

В данном исследовании продемонстрировано, что «стандартная иммунограмма», ограничиваясь опреде-

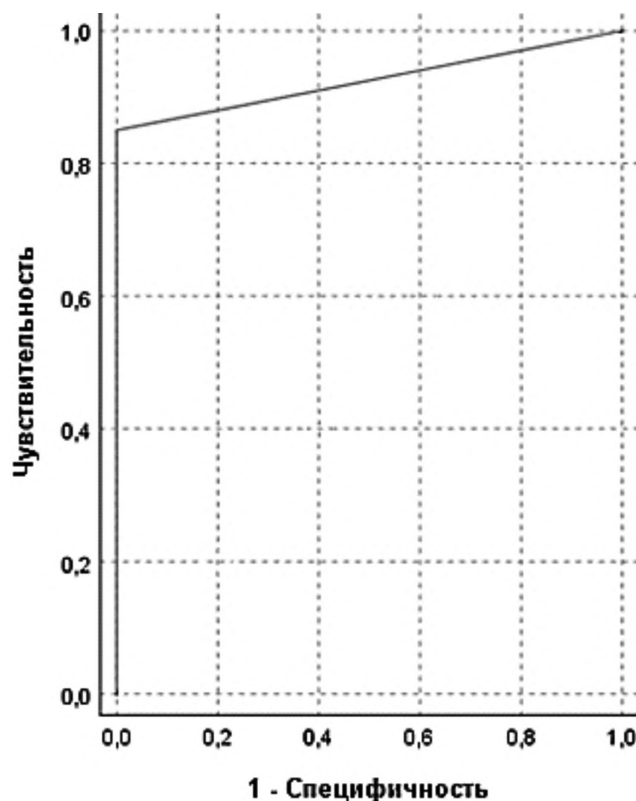


Рис. 4. ROC – кривая (второй прогноз) для тяжелой формы ЦМВИ (группа 1).

лением $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD20^+$ -лимфоцитов, показывает меньшую информативность в прогнозе развития тяжелой формы заболевания у данного контингента больных.

Выявленное в данном исследовании повышенное содержание форм Т-лимфоцитов без рецепторов межклеточной адгезии» $CD28$ ($CD3^+CD28^-$) и их 100% статистическая значимость в прогнозе тяжелой формы ЦМВИ свидетельствует о важности костимулирующего сигнала в развитии адаптивного иммунного ответа при ЦМВИ.

Полученные нами данные согласуются с работами других исследователей, в которых показано, что для функционирования иммунной системы ключевую роль играют межклеточные взаимодействия, в которых, в частности, связывание молекул $CD28$ Т-лимфоцитов и вариантов молекул В7 необходимы для взаимодействия антигенпредставляющей клетки и Т-хелперов. В результате взаимодействия В7 с $CD28$ происходит пролиферация Т-клеток и синтез цитокинов, в первую очередь интерлейкина-2, а также усиление выживаемости Т-клеток [5,7,10]. Преобладание форм Т-лимфоцитов без экспрессии $CD28$ ($CD3^+CD28^-$) (таблица 1) свидетельствует об отсутствии костимулирующего сигнала, что ослабляет активацию Т-лимфоцитов при тяжелой форме ЦМВИ.

Статистически значимое увеличение экспрессии костимулирующих молекул $CD20^+40^+$ на В-лимфоцитах при тяжелой форме ЦМВИ объясняется их важной ролью в реализации полноценного гуморального иммунного ответа, переклещении и синтезе основных классов иммуноглобулинов.

Выводы.

1. Предложенные диагностические правила можно считать скрининговыми маркерами прогноза тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных, что делает возможным своевременное начало специфической терапии.

2. Одной из патогенетических особенностей развития тяжелой формы ЦМВИ у новорожденных является нарушение процессов костимуляции, проявляющихся повышенным уровнем CD3⁺ CD28⁻ Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, несущих костимулирующие молекулы CD 40.

3. Модель прогнозирования тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей, основанная на анализе содержания молекул костимуляции CD 28, CD40 имеет более высокую информативность по сравнению с прогностической моделью, учитывающей параметры «стандартной иммунограммы».

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2-11 см. REFERENCES)

1. Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62: (1): 10–18.
2. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К. «Определение основных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов. *Медицинская иммунология*. 2015; 17(6): 525–38.
3. Кравченко Л.В. Роль нарушений активации Т-лимфоцитов у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией в случаях позднего обнаружения ДНК цитомегаловируса. *Инфекция и иммунитет*. 2019; Т. 9(2): 288–94.
4. Кравченко Л.В., Левкович М.А. Механизмы иммуносупрессии при частых острых респираторно-вирусных инфекциях у детей, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017; 3(9): 34 – 8.
5. Кравченко Л.В., Левкович М.А., Пятикова М.В. Роль полиморфизма гена интерферона γ и интерферонпродукции в патогенезе инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа у детей раннего возраста. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63 (6). – 357-61.
6. Бояркина А.В., Потапов А.Л. Методология оценки информационной значимости диагностических тестов в анестезиологии и реаниматологии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2013; 12 (5). – 71-75.

REFERENCES

1. Karpova A L Narogan M V Karpov N IU Congenital cytomegalovirus infection: Diagnosis, treatment, and prevention. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017; 62: (1): 10–8. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–10–18. (in Russian)
2. Halwachs-Baumann G. (Ed.). Congenital Cytomegalovirus Infection. Epidemiology, Diagnosis, Therapy. Springer Wien New York; 2011.
3. Reddehase M. J., ed. Cytomegaloviruses From Molecular Pathogenesis to Intervention. Norfolk, UK. Caister Academic Press; 2013.
4. Cannon M.J., Griffiths P.D., Aston V., Rawlinson W.D. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit. *Rev. Med. Virol*. 2014; 36(24): 291–307.
5. Williams E.J., Kadambari S., Berrington J.E. et al. Feasibility and acceptability of targeted screening for congenital CMV-related hearing loss. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal*. Ed. 2014; 99: 230–6.
6. Lanzieri T.M., Dollard S.C., Bialek S.R., Grosse S.D. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int. J. Infect. Dis*. 2014; (22): 44–8.
7. Hayakawa J., Kawakami Y., Takeda S., Ozawa H, Fukazawa R., Takase M., Fukunaga Yu. A neonate with reduced cytomegalovirus DNA copy number and marked improvement of hearing in the treatment of congenital cytomegalovirus infection. *J. Nippon Med. Sch*. 2012; (79): 471–7.
8. Khan R., Ranganathan M., Mondal T. Congenital Cytomegalovirus (Cmv) Infection and Ascending Aorta Dilation. *J Cardiol Curr Res*. 2015; 4 (1): 21-30. DOI: 10.15406/jccr.2015.04.00130.
9. Cannon M.J., Griffiths P.D., Aston V., Rawlinson W.D. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit. *Rev. Med. Virol* 2014; (24):291–307.
10. Alarcon A., Martinez-Biarge M., Cabanas F., Hernanz A., Quero J., Garcia-Alix A. Clinical, Biochemical, and Neuroimaging Findings Predict Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *J. Pediatr*. 2013; 163: 828–34. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.014.
11. Bernard S., Wiener-Vacher S., Abbeele T.V.D., Teissier N. Disorders in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2015; 136: (4): 887–95.
12. Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Krobinec I.I., Savchenko A.A., Serebryakova M.K. Multicolor flow cytometric analysis of cytotoxic T cell subset. *Meditsinskaia immunologiya*. 2015; 17(6): 525–38. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-6-525-538. (in Russian)
13. Kravchenko L.V. A role of impaired neonatal T cell activation upon late CMV detection. *Infektsiia i immunitet*. 2019; 9(2): 288–94. DOI 10.15789/2220-7619-2019-2-288-294. (in Russian)
14. Kravchenko L.V., Levkovich M.A. Mechanisms of immunosuppression upon frequent acute viral respiratory infections in infants after neonatal cytomegalovirus infection. *VICH-infektsiia i immunosupressii*. 2017; 3(9): 34–8. DOI 10.22328/2077-9828-2017-9-3-34-38. (in Russian)
15. Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Piatikova M.B. The role of polymorphism of the interferon gene γ and interferon production in the pathogenesis of infection caused by herpes 6 type virus in children of early age. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018; 63 (6): 357-61. (in Russian)
16. Boyarkina A.V., Potapova A.L. Evaluation technique for informative value of diagnostic tests in anesthesiology and intensive care. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2013; 12 (5): 71-5. (in Russian)

Поступила 23.05.20

Принята к печати 24.02.21