

© Коллектив авторов, 2007

*И.Г. Солдатова, Е.Г. Гетия, Н.В. Ашиткова, Т.В. Бирюкова, Н.Т. Булгакова,
И.Д. Попова, Е.Б. Худолева, М.В. Кыштым, Т.Н. Эверстова,
Н.Н. Вологин, М.В. Дегтярева*

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ВИФЕРОН-1 В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПНЕВМОНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА

Кафедра неонатологии факультета усовершенствования врачей Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования
«Российский Государственный медицинский университет» Росздрава,
Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф. Филатова, Москва

Инфекционные заболевания бактериальной, вирусной и смешанной этиологии занимают ведущее место среди патологии неонатального периода [1–9]. В развитии, клиническом течении и исходе инфекционных заболеваний у новорожденных детей ведущую роль играет состояние иммунной системы [1, 2, 6, 7]. Особое место в комплексной терапии бактериальных инфекций занимает направленное воздействие на иммунную систему – иммуномодуляция [9–13]. При решении вопроса об объеме комплексной терапии инфекционных заболеваний важно учитывать патогенетические механизмы их развития и влияние медикаментов на иммунную систему больного ребенка.

Современные подходы к иммуномодулирующей терапии включают применение различных иммунобиологических препаратов направленного действия, таких как иммуноглобулины для внутривенного введения, препараты рекомбинантных цитокинов, колониестимулирующих факторов и моноклональных антител к ряду провоспалительных медиаторов иммунной системы с учетом их значимости в патогенезе заболевания [2, 4, 5, 10, 14, 15].

Важно подчеркнуть, что при проведении иммунокоррекции в неонатологии следует применять только те лекарственные средства, которые разрешены Фармкомитетом Российской Федерации для использования у новорожденных детей.

Интерфероны (ИФН) являются важнейшими медиаторами иммунной системы, участвующими в защите организма от инфекций. Многообразие изученных к настоящему времени функций ИФН указывает на его контрольную и регуляторную роль в поддержании гомеостаза. ИФН – это белок с молекулярной массой 19 кДа. Основные эффекты ИФН включают в себя противовирусную, антимикробную, антипролиферативную, иммуномодулирующую

и радиопротективную активность. Все виды ИФН (α -, β -, γ) оказывают модулирующее действие на клетки иммунной системы [13, 14, 16–19], опосредуют взаимодействие между Т-лимфоцитами и макрофагами, усиливают экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости и цитотоксическую активность клеток иммунной системы, играют первостепенную роль в дифференцировке и созревании Т-лимфоцитов в тимусе [9, 20]. Малые концентрации ИФН всех классов активируют систему естественных киллерных клеток, обладающих неспецифической цитотоксичностью, что позволяет подавлять развитие инфекции, в первую очередь, вызванную внутриклеточными патогенами, на ранних этапах [1, 11, 20, 28].

Имеются данные, что ИФН различных типов регулируют антителообразование, оказывая при этом двоякое воздействие на иммунную систему человека [14, 17]. Известно, что нормальная концентрация ИФН в сыворотке крови при вирусной инфекции способствует повышению пролиферативной активности В-лимфоцитов, а высокие концентрации ИФН ингибируют антителообразование.

Для новорожденных детей характерно физиологически обусловленные особенности функционирования системы ИФН, характеризующиеся низкими титрами ИФН γ , высоким уровнем «раннего» ИФН α [9, 21, 22]. Однако «ранний» ИФН новорожденных отличается от ИФН α взрослых полипептидным составом и гидрофобными свойствами, что определяет наличие у них различных функций: ИФН плода в большей степени обеспечивает регуляцию, чем противовирусную или антибактериальную защиту [1, 3–5]. Эти особенности системы ИФН у новорожденных детей составляют основу для возможного срыва защитных реакций и развития у них бактериальных и вирусных инфекций.

Таблица 1

Клиническая характеристика детей с БП, получавших Виферон-1 или плацебо

| Показатели | Дети, получавшие Виферон-1 (n=23) | Дети, получавшие плацебо (n=25) |
|--|-----------------------------------|---------------------------------|
| Гестационный возраст, нед | 35,3±0,7 (30-41) | 36,1±1,4 (29-41) |
| Масса тела при рождении, г | 2180,8±186,2 | 2484±174,7 |
| Длина тела, см | 44,8±1,7 | 45,7±1,5 |
| Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, баллы | 5,2±0,6 (2-7) | 5,1±0,3 (4-7) |
| Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, баллы | 7,1±0,4 (4-8) | 6,9±0,2 (6-8) |

В ходе данной работы нами было выявлено, что в разгаре неонатальной пневмонии у детей отмечаются следующие сдвиги показателей иммунной системы по сравнению со здоровыми новорожденными детьми:

– снижение общей концентрации ИФН в сыворотке крови, уменьшение уровня продукции ИФН γ , а также увеличение уровня продукции «раннего» ИФН α ;

– снижение абсолютного количества Т-хелперов/индукторов (CD3⁺CD4⁺) и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), иммунорегуляторного индекса (CD4⁺/CD8⁺), количества активированных лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD25, CD38, CD54, В-лимфоцитов, IgG; снижение % фагоцитоза, фагоцитарного индекса, показателей спонтанного и индуцированного НСТ-теста, индекса стимуляции;

– повышение концентрации IgM в сыворотке крови.

Было выявлено, что применение Виферона-1 в комплексной терапии неонатальных пневмоний (табл. 2) с целью коррекции иммунных нарушений у доношенных и недоношенных детей приводило к достоверно более быстрому уменьшению проявлений инфекционного токсикоза на 2–3 дня (4,6±1,7 дней в основной группе по сравнению с 9,7±1,2 днями у новорожденных контрольной группы, p<0,05) и более быстрому клиническому улучшению состояния детей. На фоне терапии Вифероном-1 сокращалась длительность пневмонии по клиничко-лабораторным данным и результатам рентгенографии грудной клетки на 3–4 дня



Бочаровой И.И. и соавт. [2] было показано, что у новорожденных детей с тяжелыми внутриутробными инфекциями при отсутствии иммунокоррекции их матерям во время беременности состояние иммунитета характеризовалось лимфоцитопенией, снижением абсолютного количества зрелых Т- и В-лимфоцитов, а также Т-хелперов, способных к продукции интерлейкина 2 (ИЛ2) при увеличении количества клеток, экспрессирующих рецепторы к ИЛ2. Авторами было выявлено снижение цитотоксического потенциала клеток иммунной системы, низкие уровни IgG и повышение уровней IgM и IgA в сыворотке крови больных новорожденных детей.

Установленные закономерности могут свидетельствовать о целесообразности и перспективности заместительной терапии препаратами рекомбинантных ИФН. Среди них единственным препаратом, разрешенным к применению в неонатологии, является человеческий рекомбинантный ИФН $\alpha 2b$ (Виферон) [23, 24].

Препарат Виферон-1 представляет собой суппозитории для ректального введения, содержащие 150 000 МЕ человеческого рекомбинантного ИФН $\alpha 2b$, витамины Е и С на основе масла какао (ООО «Ферон», Москва). Всасывание ИФН (как и других белков, молекулярная масса которых не превышает 30 кД) через слизистую оболочку прямой кишки осуществляется путем диффузии, основанной на градиенте концентрации веществ в полости кишечника. При всасывании препарата из нижней части ампулы прямой кишки значительная часть его (около 80%) попадает непосредственно в системный кровоток, минуя первичное прохождение через систему воротной вены печени. Максимальная концентрация ИФН в крови новорожденных детей различного гестационного возраста регистрируется через 1 ч после ректального введения. Скорость элиминации ИФН определяется периодом полувыведения, который колеблется от 3 до 6 ч, что свидетельствует о целесообразности введения препарата новорожденным детям 3 раза в сутки с интервалом 8 ч. Продукты деградации ИФН в виде пептидов и аминокислот выводятся почками [11, 16]. Включение Виферона в комплексную терапию тяжелых неонатальных бактериальных инфекций способствует снижению длительности антибактериальной терапии и общей продолжительности заболевания [4, 5, 8, 23]. Установлено, что применение Виферона снижало частоту летального исхода при неонатальном сепсисе в 2,9 раза, отмечалось статистически значимое снижение внутрибольничного инфицирования в 2,5 раза [3].

Цель работы – повышение эффективности комплексной терапии неонатальных бактериальных пневмоний (БП) с помощью заместительной терапии человеческим рекомбинантным ИФН $\alpha 2b$ (препаратом Виферон-1).

Под нашим наблюдением находились 48 новорожденных детей с постнатальной БП. Гестационный возраст детей составлял 29–41 нед. Масса тела при рождении была равна 1230–3880 г, длина тела – от 36 до 54 см. Мальчиков было 35, девочек – 13.

Все находившиеся под наблюдением дети родились в среднетяжелом и тяжелом состоянии (оценка по шкале Апгар на 1-й минуте была равна 2–7 баллов, на 5-й минуте – 5–8 баллов). 26 новорожденных детей нуждались в проведении комплекса реанимационных мероприятий, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и интенсивной терапии уже в родильном зале. В течение первых 24 ч жизни в связи с появлением и нарастанием дыхательной недостаточности еще 22 новорожденным детям потребовалось проведение ИВЛ. Таким образом, все дети данной группы в неонатальном периоде находились на ИВЛ. В возрасте 1–3-х суток жизни все дети были переведены в отделение реанимации новорожденных Детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф. Филатова, где им было продолжено интенсивное лечение. В последующем, на 2-й неделе жизни, у всех детей развилась пневмония, которая была подтверждена рентгенологически. По мере стабилизации витальных функций организма все дети поступали на 2-й этап выхаживания – в отделение патологии новорожденных.

Исследование клинической эффективности препарата Виферон-1 при неонатальных БП проводили двойным слепым рандомизированным методом. Были выделены 2 группы детей: основная (1-я группа) – 23 новорожденных ребенка с БП, получавшие в составе комплексной терапии Виферон-1; контрольная (2-я группа – плацебо) – 25 новорожденных детей с БП, которые получали только комплексную (антибактериальную, противогрибковую, посиндромную, инфузионную) терапию без проведения иммунокоррекции. В контрольной группе вместо действующего начала препарата Виферон-1 применяли плацебо – ректальные свечи, которые содержали витамины Е, С и масло какао и не содержали ИФН $\alpha 2b$.

Дети 1-й и 2-й групп были полностью сопоставимы по основным параметрам – анамнезу, антропометрическим данным, гестационному возрасту, состоянию при рождении (табл. 1).

Клиническим показанием к назначению Виферона-1 являлось отсутствие выраженной положительной клинико-лабораторной динамики в состоянии детей с БП на фоне проведения 2 и более курсов антибактериальной терапии, подобранной по результатам микробиологического обследования с учетом чувствительности микрофлоры аспирата из трахеи к антибиотикам. Иммунологическое обследование включало в себя исследование интерферонового статуса и иммунограммы до начала терапии Вифероном-1 и плацебо и после окончания курса иммунотерапии.

Все дети основной группы в составе комплексной терапии получали Виферон-1 – по 1 свече (150 000 МЕ) 3 раза в день в течение 7 дней ректально.

Таблица 2

**Клиническая эффективность применения препарата Виферон-1
у новорожденных детей с пневмониями**

| Показатели | Дети, получавшие Виферон-1 на фоне базисной терапии | Дети, получавшие плацебо и базисную терапию | p |
|--|---|---|-------|
| Длительность проявлений инфекционного токсикоза, дни | 4,6±1,7 | 9,7±1,2 | <0,05 |
| Длительность пневмонии, дни | 8,9±0,9 | 13,7±1,1 | <0,05 |
| Количество трансфузий свежезамороженной плазмы, дни | 2,3±0,4 | 4,3±0,7 | <0,05 |
| Длительность инфузионной и антибактериальной терапии, дни | 14,7±1,8 | 20,2±2,4 | <0,05 |
| Длительность пребывания в стационаре, дни | 23,6±1,4 | 29,2±2,7 | <0,05 |

Таблица 3

**Показатели гемограммы у детей с неонатальными БП после лечения
Вифероном и в контрольной группе**

| Показатели гемограммы | Основная группа | Контрольная группа | p |
|---|--------------------|-----------------------|-------|
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 7,14±1,23 | 12,24±1,05 | <0,05 |
| Палочкоядерные нейтрофилы, 10 ⁹ /л | 0,339±0,051 | 0,609±0,061 | <0,05 |
| Юные нейтрофилы, 10 ⁹ /л | 0,387±0,048 | 0,661±0,117 | <0,05 |
| Лимфоциты, 10 ⁹ /л | 4,194±0,103 | 1,267±0,108 | <0,05 |

(8,9±0,9 дней у детей основной группы по сравнению с 13,7±1,1 днями у новорожденных контрольной группы, p<0,05). В основной группе детей уменьшалась продолжительность антибактериальной и инфузионной терапии до 14,7±1,8 дней по сравнению с 20,2±2,4 днями в контрольной группе. Это приводило к назначению меньшего количества курсов антибактериальных препаратов, сокращению длительности стояния центрального венозного катетера. В основной группе новорожденных детей реже возникали показания к проведению переливаний свежезамороженной плазмы с заместительной и гемостатической целью, в среднем количество трансфузий свежезамороженной плазмы составляло в контрольной группе 4,3±0,7, в основной группе – 2,3±0,4. Длительность пребывания в стационаре доношенных и недоношенных детей основной группы была также достоверно меньше по сравнению с контрольной группой.

У новорожденных детей основной группы отмечалась более быстрая нормализация показателей гемограммы (табл. 3): восстановление нормального количества лейкоцитов периферической

крови с достоверным уменьшением до возрастной нормы абсолютного и относительного числа палочкоядерных нейтрофилов, достоверным увеличением абсолютного и относительного количества лимфоцитов.

При исследовании показателей иммунного статуса у детей, получавших Виферон-1 в комплексной терапии неонатальных БП (табл. 4), выявлены следующие изменения:

– увеличению абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) (2,036±0,487 · 10⁹/л до лечения и 3,467±0,451 · 10⁹/л после окончания терапии, p<0,05);

– увеличению жизнеспособности лимфоцитов: экспрессия маркера активации и апоптоза CD95 на клетках иммунной системы в результате иммунокоррекции Вифероном-1 снижалась (с 8,98±1,4% в разгаре заболевания до 5,1±0,8% после иммунотерапии, p<0,05);

– увеличению чувствительности лимфоцитов к ИЛ2 за счет возрастания экспрессии активационного маркера CD25 – рецептора к ИЛ2 (с 2,55±0,76% в разгаре заболевания до 11,3±1,2% после иммунотерапии, p<0,001), что может способ-

ствовать активному взаимодействию рецептора с лигандом и повышению пролиферативной и цитотоксической активности Т-лимфоцитов;

– увеличению концентрации циркулирующего пула IgA в сыворотке крови (с $0,13 \pm 0,07$ г/л до $1,1 \pm 0,09$ г/л после терапии, $p < 0,05$);

– усилению фагоцитарной функции нейтрофилов (увеличение фагоцитарного индекса с $2,55 \pm 0,27$ до $5,4 \pm 0,6$ после окончания лечения, $p < 0,05$).

У новорожденных обеих групп оставался низким уровень зрелых В-лимфоцитов и концентрация IgG в сыворотке крови.

У детей, получавших Виферон-1 в составе комплексной терапии неонатальной пневмонии, после курса лечения отмечались повышение сывороточных концентраций ИФН (которые тем не менее не достигали возрастной нормы, описанной в литературе, возможно, вследствие малой продолжительности курса интерферонотерапии), усиление способности клеток к митоген-индуцированной продукции ИФН γ (с $14,25 \pm 4,3$ Ед/мл до $31,2 \pm 4,9$ Ед/мл) и снижению вирус-индуцированной продукции «раннего» ИФН α (с 390 ± 76 Ед/мл до 148 ± 52 Ед/мл) по сравнению с аналогичными показателями до начала лечения Вифероном-1 (табл. 5).

Продемонстрированная нами клиническая эффективность включения иммунотерапии Вифероном в комплексное лечение БП у новорожденных детей обусловлена важной ролью ИФН в противомикробной защите. ИФН вызывают ингибирование процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц в инфицированной клетке, тормозят размножение клеток, несущих чужеродную генетическую информацию. Под действием ИФН увеличивается число Fc-рецепторов к Ig на мембранах фагоцитов, что способствует повышению эффективности фагоцитоза, распознаванию и представлению антигена и усилению цитотоксичности различных клеток иммунной системы, а также выработке цитокинов, являющихся факторами роста для различных субпопуляций лимфоцитов (например, ИЛ2).

Из литературы [3–5, 8, 23] известно, что адекватная заместительная терапия препаратами ИФН обеспечивает приоритет функциональной активности Т-хелперов 1-го типа и, следовательно, клеточных (цитотоксических) реакций, которые имеют решающее значение для удаления возбудителя из организма человека. Виферон оказывает влияние на многие важные звенья иммунной системы, повышает количество и функциональную актив-

Таблица 4

Показатели иммунного статуса новорожденных детей с пневмониями до и после курса терапии Вифероном-1

| Показатели | До курса Виферонотерапии | После курса Виферонотерапии | p |
|------------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------|
| Лейкоциты, 10^9 /л | $20,196 \pm 6,560$ | $7,140 \pm 1,25$ | $<0,05$ |
| Т-лимфоциты (CD3), 10^9 /л | $2,036 \pm 0,487$ | $3,467 \pm 0,451$ | $<0,05$ |
| Рецептор к ИЛ2 (CD25), % | $2,55 \pm 0,76$ | $11,3 \pm 1,2$ | $<0,001$ |
| CD95, % | $8,98 \pm 1,4$ | $5,1 \pm 0,8$ | $<0,05$ |
| IgA, г/л | $0,13 \pm 0,07$ | $1,1 \pm 0,09$ | $<0,05$ |
| Фагоцитарный индекс | $2,55 \pm 0,27$ | $5,4 \pm 0,6$ | $<0,05$ |

Таблица 5

Показатели интерферонового статуса новорожденных детей до и после курса терапии Вифероном

| Показатели | До курса Виферонотерапии | После курса Виферонотерапии | p |
|--|--------------------------|-----------------------------|---------|
| ИФН в сыворотке крови, Ед/мл | $4,75 \pm 1,89$ | $12,89 \pm 3,44$ | $<0,05$ |
| Уровень продукции раннего ИФН α (вирус-индуцированная), Ед/мл | 390 ± 76 | 148 ± 52 | $<0,05$ |
| Уровень продукции ИФН γ (митоген-индуцированная), Ед/мл | $14,25 \pm 4,3$ | $31,2 \pm 4,9$ | $<0,05$ |

ность Т-лимфоцитов и их субпопуляций, увеличивает количество и функциональную активность НК-клеток, способствует нормализации нарушенного баланса цитокинов, усиливает фагоцитоз макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов.

Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что включение Виферона-1 в комплексную терапию неонатальных бактериальных инфекций способствует более быстрому улучшению состояния больных пневмониями новорожденных детей, более быстрому купированию клинических признаков инфекционного за-

болевания, сокращению сроков антибактериальной терапии, длительности стояния центральных венозных катетеров, сокращению сроков госпитализации.

Применение Виферона-1 в лечении неонатальных пневмоний имеет фармакоэкономический эффект за счет уменьшения длительности антибактериальной терапии, а также способствует скорейшему исчезновению клинико-лабораторных симптомов системной воспалительной реакции за счет нормализации баланса иммунных показателей, в частности, интерферонового статуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беликова М.Э., Чаша Т.В., Сотникова Н.Ю. и др. Роль нарушений специфического иммунного ответа в реализации риска неонатальных инфекций. // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1, №2. – С. 146–147.
2. Бочарова И.И., Башакин Н.Ф., Аксенов А.Н. и др. Влияние урогенитальной инфекции матери на клинко-иммунологическую адаптацию новорожденного. // Вопр. практической педиатрии. – 2006. – Т. 1, №4. – С. 16.
3. Долецкий С.Я., Соловьев В.Д., Кузнецов В.П. и др. Способ лечения острой хирургической инфекции у недоношенных и новорожденных детей. Авторское свидетельство №1309984 зарегистрировано в Государственном реестре изобретений СССР 15.01.1987. Заявка №3784846. Приоритет изобретения 20.08.1984.
4. Кешищян Е.С., Касохов Т.Б. Система интерферона и ее возрастные особенности. Применение препаратов интерферона в неонатальном периоде. // Рос. вест. перинатологии и педиатрии. – 1993. – Т. 38, №2. – С. 15–17.
5. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуни-тет и генитальный герпес. – Н. Новгород, НГМА, 1997. – С. 224.
6. Таболин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. и др. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии. // Intern. J. Immunorehabilitation. – 1997. – №6. – P. 112–122.
7. Escobar G.J. The Neonatal «Sepsis Work-up»: Personal Reflections on the Development of an Evidence-Based Approach Toward Newborn Infections in a Managed Care Organization. // Pediatrics. – 1999. – V. 103, №1. – Suppl. – P. 360–373.
8. Malinovskaya V.V., Gevorkyan M.G., Borchsh-Kompaniets S.F., Kostyukova N.N. Recombinant Interferon in Treatment of Infectious Diseases of Central Nervous System in Newborns. // Immunotherapeutic Prospects of Infectious Diseases. / Eds. Masini K.N., Lange W. – Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1990.
9. Stiehm E.R., Ochs H.D., Winkelstein J.A. Immunologic Disorders in Infants and Children. – 5th Ed. – 2004.
10. Авдеева Ж.И., Алпатова И.А., Медуницын Н.В. Препараты системы цитокинов. // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, №2. – С. 33.
11. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М., 2005.
12. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. – С.-Пб: Гиппократ, 1992. – С. 256.
13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. // Клини. мед. – 1996. – №8. – С. 7–12.
14. Шабалина В.Н., Длин В.В., Малиновская В.В. Интерфероновая система человека: биологическая роль и взаимосвязь с иммунной системой. // Рос. вест. перинатологии и педиатрии. – 1995. – №5. – С. 29–35.
15. Feghali C.A., Wright T.M. Cytokines In Acute and Chronic Inflammation. // Frontiers in Bioscience 2. – 1997. – №2. – P. 12–26.
16. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М., Медицина, 1996.
17. Le Bon A., Thompson C., Kamphuis E. et al. «Cutting Edge: Enhancement of Antibody Responses Through Direct Stimulation of B and T Cells by Type I IFN». // J. Immunol. – 2006. – Vol. 176, №4. – P. 2074–2078.
18. Reiter Z. Interferon – a major regulator of natural killer cell-mediated cytotoxicity. // J. Infect. Research. – 1993. – Vol. 13, №4. – P. 247–257.
19. Yamamoto S., Yamamoto T., Kataoka T. et al. Unique palindromic sequences in synthetic oligonucleotides are required to induce IFN and augment IFN-mediated natural killer activity. // J. Imm. – 1992. – Vol. 148, №12. – P. 4072–4076.
20. Mc Collough K.S., Parkinson D., Crowther J.R. Opsonisation enhanced phagocytosis of foot and mouth disease virus. // Immunology. – 1988. – Vol. 65. – P. 154–191.
21. Zoller B., Ozato K. et al. Effect of immune RNA on NK activity of infants born to mothers with cytomegalovirus infection. // Clin. Med. J. Engl. – 1993. – Vol. 106, №5. – P. 361–365.
22. Scott M.E., Kubin M., Kohl S. High level interleukin-12 production, but diminished interferon-gamma production, by cord blood mononuclear cells. // Pediatr. Res. – 1997. – Vol. 4194, Pt. 1. – P. 547–553.