МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Кафедра неонатологии и медицинской генетики

И.М. Крастелёва Т.А. Артёмчик Г.А. Шишко

ВРОЖДЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Минск БелМАПО
2015

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Кафедра неонатологии и медицинской генетики

И.М. Крастелёва Т.А. Артёмчик Г.А. Шишко

ВРОЖДЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2015

УДК 616.9:578.825.12-053.1(075.9)
ББК 57.33я73
К 78

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 7 от 22. 09. 2015г.

Авторы:

И.М. Крастелёва, к.м.н., доцент кафедры неонатологии и медицинской генетики БелМАПО,

Т.А. Артёмчик, к.м.н., ассистент кафедры детских инфекционных болезней БГМУ,

Г.А. Шишко, д.м.н., профессор, зав. кафедры неонатологии и медицинской генетики БелМАПО.

Рецензенты:

И.А. Карпов, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней БГМУ

кафедра детских инфекционных болезней БГМУ

К 78 **Врожденная** цитомегаловирусная инфекция: учеб.-метод. пособие /И.М. Крастелёва [и др.] – Минск: БелМАПО, 2015. - 31 с.

ISBN 978-985-499-931-9

Приводятся современные сведения, касающиеся диагностики и особенностей клинической манифестации врожденной цитомегаловирусной инфекции. Рассматриваются тактика ведения новорожденных, а также вопросы этиотропной, патогенетической, симптоматической терапии. Отдельно описываются вопросы профилактики цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин.

Пособие предназначено для врачей педиатров-неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, а также для врачей-стажеров и врачей практического здравоохранения.

УДК-616.988-053.2-022.6(075.8)
ББК 57.33я73

ISBN 978-985-499-931-9

© Крастелёва И.М., [и др.], 2015
© Оформление БелМАПО, 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……..5
КРАТКИЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ…….6
ЭТИОЛОГИЯ……..6
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ……..7
ПАТОГЕНЕЗ……9
ПАТОМОРФОЛОГИЯ……..10
КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ…….11
ПОСЛЕДСТВИЯ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ…15
ДИАГНОСТИКА…… 17
ЛЕЧЕНИЕ……...19
ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ…….. 23
ПРОФИЛАКТИКА……24
ПРИЛОЖЕНИЯ…….26
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….30

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АТ – антитела

АЗН – атрофия зрительного нерва

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВГЧ – вирус герпеса человека

ЦМВИ –цитомегаловирусная инфекция

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

Ig – иммуноглобулин

IQ – intelligence quotient, коэффициент интеллекта

ИНФ – интерфероны

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнито-резонансная томография

МКБ 10 – международная классификация болезней 10 пересмотра

НСТ – нейросенсорная тугоухость

ПЦР — полимеразная цепная реакция

ЦМВ - цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

EBV– Эбштейн-Барр вирус

HSV – вирус простого герпеса

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ –аспартатаминотрансфераза

ОАЭ – отоакустическая эмиссия

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

УЗИ – ультразвуковое исследование

ГГТП – гамма-глютамилтранспептидаза

ШФ – щелочная трансфераза

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее актуальных инфекций, специфичных для перинатального периода, остается цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), которая встречается у 0,2–5% новорожденных детей, являясь наиболее частой врожденной инфекцией. Высокая частота врожденной цитомегаловирусной инфекции обусловлена особенностями иммунной системы беременных женщин, плодов и новорожденных, а так же эпидемиологическими особенностями и последними достижениями диагностики. Заражение плода ЦМВ может привести к внутриутробной гибели, самопроизвольному выкидышу, порокам развития, мертворождению, преждевременным родам.

Течение заболевания характеризуется полиморфной клинической картиной от бессимптомной до развития генерализованной формы с риском развития летального исхода. Несмотря на преобладание субклинических форм заболевания (у 85–90% инфицированных новорожденных детей), врожденная ЦМВИ считается одной из основных негенетических причин врожденных пороков, а также отдаленных серьезных последствий, таких как нейросенсорная тугоухость (НСТ), атрофия зрительного нерва (АЗН) и психоневрологические расстройства. Как этиологический фактор особую опасность ЦМВ приобретает у пациентов с множественными трансфузиями, особенно у недоношенных детей и у детей с иммунодефицитом.

Клинические проявления ЦМВИ настолько многообразны, что дали повод для сравнения инфекции с многоликим Протеем – мифологическим чудовищем, способным принимать различные облики. Поэтому пациенты могут попадать в поле зрения врачей-специалистов разного профиля: неонатологов, педиатров, акушеров-гинекологов, инфекционистов, невропатологов, офтальмологов, оториноларингологов, аудиологов, стоматологов.

В связи с этим врожденная ЦМВИ приобретает не только медицинскую, но и социальную значимость. На сегодняшний день стратегическая задача решения

проблемы – обеспечить не только низкую летальность, но и снизить риск инвалидизирующих последствий врожденной ЦМВИ среди детского населения.

Имеющиеся исследования не рассматривают ЦМВИ как болезнь всего организма, что ведет к синдромальному подходу в терапии заболевания и негативно сказывается на эффективности проводимых терапевтических мероприятий и дальнейшем катамнезе. Вопросы терапии ЦМВИ как у беременной, так и у новорожденного ребенка до конца не решены.

Преобладание субклинических форм заболевания требует расширения знаний врачей по вопросам этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечебной тактики при выявлении данной инфекции.

КРАТКИЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

В 1882 г. немецкий патологоанатом Х. Рибберт обнаружил в почечных канальцах мертворождённого ребёнка своеобразные гигантские клетки с включениями в ядре. Впоследствии они получили название цитомегалических клеток (Гудпасчер Э., Тэлбот Ф., 1921). Позднее Л. Смит и У. Роу (1956) выделили вирус, вызывающий заболевание с развитием характерной цитомегалии. В 1960 г. Weller предложил называть вирус «цитомегаловирусом» (ЦМВ), а само заболевание − цитомегаловирусной инфекцией.

С 70-х годов началось активное изучение роли ЦМВ как одного из наиболее важных патогенов заболеваний с различными клиническими проявлениями. Для него характерен узкий диапазон хозяев и длительный цикл репликации.

ЭТИОЛОГИЯ

Условно-патогенный возбудитель цитомегалии человека − сложный (покрытый суперкапсидом) крупный ДНК-содержащий вирус, семейство Herpesviridae, род Human herpes virus (вирус герпеса человека, ВГЧ), вид Cytomegalovirus hominis (ЦМВ, или ВГЧ тип 5).

Вирионы ЦМВ человека имеют диаметр около 200 нм и представляют собой двухтяжевые молекулы ДНК, заключенные в нуклеокапсид, окруженный тегументом, покрытым липопротеидной оболочкой. Геном цитомегаловируса человека самый крупный из всех геномов представителей семейства герпесвирусов. Определение антигенов ЦМВ, а также его ДНК имеет большое значение для ранней диагностики ЦМВИ. Основные белки ЦМВ (их рекомбинантные аналоги используют для производства тест-систем):

а) структурные — фосфопротеиды pp150, pp65 и pp38, а также гликопротеиды gB и gH;

б) неструктурные — pp130 и pp52.

В антигенной структуре выделяют 3 штамма возбудителя: Davis, AD-169, Kerr. Эти штаммы зарегистрированы в международных каталогах, кроме того, известен малоизученный штамм Towne 125. У одного человека можно определить несколько штаммов ЦМВ.

Вирус обладает строгой видовой специфичностью (вызывает заболевание только у человека), слабым интерфероногенным действием, нечувствителен к антибиотикам. Оптимальная pH среды обитания − 7,2-8,0, разрушается при pH, равном 3,0. ЦМВ термолабилен: инактивируется при прогревании до + 56^0 С и хранении при + 4^0 С в течение недели; при медленном замораживании до -20^0 С инфекционность его теряется. Хорошо сохраняется в крови (в свежезамороженной плазме – 3 мес), в трансплантируемых органах и грудном молоке [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЦМВИ является типичным антропонозом. Источник инфекции − больной человек или носитель ЦМВ. Пути передачи – контактно-бытовой, вертикальный, половой, парентеральный, аспирационный. Факторами передачи являются кровь, слюна, носоглоточная слизь, спинномозговая жидкость, цервикальный и вагинальный секреты, сперма, грудное молоко, околоплодные воды, моча, фекалии, ткани, используемые для трансплантации. Многообразие путей и факторов передачи ЦМВ обуславливает повсеместную распространенность инфекции. Зараже-

ние чаще происходит при тесном контакте. Возможно инфицирование человека при поцелуе, при этом фактором передачи является слюна, в связи с чем ЦМВИ относят к “болезням поцелуев”.

Специфические антитела к ЦМВ среди беременных и женщин детородного возраста определяются в 60% случаев в развитых странах и до 100% в развивающихся. Вертикальная трансмиссия ЦМВИ реализуется гематогенным (трансплацентарным) путем и возможна в течение всей беременности. Восходящий (трансцервикальный) при длительном безводном периоде и нисходящий пути менее характерны.

На сегодняшний день имеются убедительные доказательства повышенного риска инфицирования плода у первично-инфицированных ЦМВ беременных по сравнению с серопозитивными женщинами (20-40% и 1-4% соответственно) [2,3]. Причем, возможно, передача ЦМВ плоду от серопозитивной беременной чаще связана не с реактивацией у нее латентной инфекции, а с инфицированием во время беременности «диким» штаммом вируса.

На степень выраженности поражения плода и новорожденного влияют различные факторы: ранний срок инфицирования матери (до 20-й недели гестации), высокая вирусная нагрузка в амниотической жидкости плода и в крови плода ($\geq 10^5$ копий/мл), состояние плацентарного барьера, недоношенность [4].

У детей, находящихся на грудном вскармливании, инфицирование может происходить через грудное молоко серопозитивной ЦМВ-инфицированной женщины. Однако манифестные формы ЦМВИ при этом отмечаются редко, поскольку одновременно дети получают с грудным молоком защитные антицитомегаловирусные антитела и секреторные IgA. Наиболее уязвимыми являются недоношенные новорожденные.

В детском возрасте инфицирование может быть обусловлено передачей вируса от родителей, если они больны или являются вирусоносителями, а также от детей раннего возраста, которые длительно в течение первых 5 лет и в высокой концентрации выделяют ЦМВ с мочой и слюной и могут заражать окружающих при тесном бытовом контакте.

ПАТОГЕНЕЗ

ЦМВ обладает тропностью к клеткам эктодермального происхождения – эпителиальным, особенно паренхиматозных органов (железистая ткань – слюнные железы, эпителий мочевых, желчевыводящих путей) и к ганглионарным клеткам головного мозга.

Репродукция попавшего в кровь ЦМВ, происходит в лейкоцитах, в клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Внутриклеточное расположение вируса делает его способным длительно персистировать в клетках крови и лимфоидных органах, будучи защищенным от воздействия циркулирующих антител и интерферона, и периодически выделяться во внешнюю среду. Многие вирусные частицы захватываются макрофагами и уничтожаются. Однако при различных иммунодефицитных состояниях (недоношенность, ранний детский возраст, беременность, применение цитостатиков и иммунодепрессантов, ВИЧ-инфекция) и прежде всего при нарушениях клеточного иммунитета, дополнительно усугублённых прямым воздействием ЦМВ на Т-лимфоциты, возможны реактивация возбудителя и его гематогенная генерализация с поражением практически всех органов и систем. Поэтому в последние годы ЦМВИ является индикатором клеточной иммунной недостаточности.

Реализация патогенных свойств ЦМВ находится в тесной связи с состоянием защитных механизмов в организме, подавляя как количественные, так и функциональные показатели. Субпопуляция Т-лимфоцитов СД4+ играет существенную роль в подавлении продуктивной инфекции. Нарушение соотношения CD4/CD8 снижает активность естественных киллеров. Одновременно нарушается регуляция иммунного ответа, вследствие дисбаланса в выработке интерлейкинов. Важное значение имеет гуморальный иммунитет, так как специфические антитела ограничивают диссеминацию ЦМВ в организме.

Во время беременности происходит физиологическая перестройка иммунной системы, что сопровождается снижением функции клеточного и постепенным нарастанием гуморального звена, что может способствовать активной репликации

ЦМВ и последующей виремии. Виремия в условиях нарушенного плацентарного барьера способствует трансплацентарной передаче инфекции плоду, в организме которого он активно размножается и распространяется, так как не встречает должного иммунного сопротивления, что обусловлено как отсутствием материнских антител, так и незрелостью иммунитета плода. Для гематогенного пути со стороны плода характерно поражение органов, богато снабжающихся кровью и не граничащих с внешней средой: печени, селезенки, головного мозга, надпочечников, почек. Кроме того, степень поражения плода зависит не только от интенсивности репликации вируса, но и от периода гестации, в котором произошло инфицирование. В случае инфицирования ЦМВ серонегативной беременной риск передачи инфекции плоду составляет 40-50%. При реактивации латентной ЦМВИ или реинфекции новым штаммом ЦМВ беременной женщины риск реализации манифестной формы врожденной ЦМВИ у новорожденного ребенка значительно ниже и достигает 2-4%. Низкий риск инфицирования плода в данной ситуации обусловлен наличием видо- и типоспецифических анти-ЦМВ антител класса IgG, что сдерживает репликацию и степень виремии.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Основным морфологическим признаком ЦМВИ является образование гигантских клеток с характерными плотными внутриядерными включениями, отделенных от оболочки эксцентрично расположенного ядра, светлой зоной без измененного ядерно-цитоплазматического соотношения, поскольку ядро и цитоплазма увеличиваются пропорционально в размерах, в результате чего клетки приобретают вид, напоминающий «совиный глаз».

Цитомегалическая трансформация клеток при проведении гистологического исследования встречается с разной частотой: в извитых канальцах почек в 100% случаях, в бронхах, бронхиолах, альвеолоцитах и бронхиальных железах – 100%, в эпителии и выводных протоках слюнных желез – 75%, в желчных протоках с формированием кальцинатов в печени – 75%, в ткани головного мозга с развитием некрозов и кальцификатов – 62,5%, поджелудочной железе – 50%, миокарде и

спинном мозге – в 12,5%. Врожденная ЦМВИ с летальным исходом характеризуется генерализацией патологического процесса во всех случаях [5].

К характерным изменениям в плаценте относятся воспалительные изменения ворсин хориона и межворсинчатого пространства с развитием субхориального лимфоцитарного или лимфогистиоцитарного виллузита и интервиллузита, что свидетельствует о гематогенном (трансплацентарном) инфицировании плода ЦМВ и хориоамнионит, а также кальцинаты в строме ворсин хориона. Специфические клетки с цитомегалической трансформацией по типу «совиного глаза» в плаценте обнаруживаются в единичных случаях. Это можно объяснить тем, что морфологические методы не способны выявить все случаи врожденной ЦМВИ, так как чувствительность метода достигает не более 50%. Кроме того, морфологически измененные клетки могут не попасть в материал биопсии. **Отсутствие цитомегаловирусной трансформации в последе не исключает наличие ЦМВИ!**

КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В настоящее время нет единой классификации врожденной ЦМВИ. Однако для статистического учета ЦМВИ у детей в Республике Беларусь пользуются классификацией В.А. Матвеева (1996 г.), который установил врожденную, перинатальную и приобретенную ЦМВИ, основываясь на сроках появления клинико-лабораторных маркеров заболевания. В ней даны четкие критерии различных форм ЦМВИ в зависимости от сроков инфицирования, особенностей клинических проявлений и тяжести течения инфекции (**приложение 2**) [6].

В МКБ-10 диагноз врожденная ЦМВИ соответствует рубрике Р 35.1.

Диагноз **врожденной ЦМВИ** можно считать установленным, если в течение **первых трех недель жизни** новорожденного обнаружили антиген ЦМВ в любом биологическом материале. В зарубежных публикациях врожденную ЦМВИ классифицируют на симптоматическую и бессимптомную.

Клинические проявления врожденной ЦМВИ зависят как от срока инфицирования плода, состояния плаценты, так и иммунологической состоятельности, однако чаще преобладают субклинические формы инфекции в виде бессимптомного носительства.

Исход внутриутробного инфицирования зависит от срока попадания ЦМВ к плоду. При заражении в ранние сроки беременности в ряде случаев происходит гибель плода, выкидыш, мертворождение. Эмбриопатии проявляются в виде различных аномалий развития: пороки сердца (наиболее часто), микроцефалия, микро- и макрогирия, гипоплазия лёгких, аномалии строения почек, различных отделов ЖКТ и др. В анамнезе такой беременности будут указания на маловодие, многоводие, недоношенность, задержку внутриутробного роста плода, асцит и неиммунную водянку плода.

Врождённая ЦМВИ характеризуется мультисистемной дисфункцией, в большинстве случаев с вовлечением ретикуло-эндотелиальной и центральной нервной систем. Летальность при манифестных вариантах врождённой ЦМВИ может достигать 10-30%.

Центром контроля болезней (Center for disease control, Атланта, Соединенные Штаты Америки [7]) в 2010 году опубликованы признаки, наличие которых должно заставить врача задуматься о роли ЦМВ в их генезе. К постоянным симптомам врожденной ЦМВИ относятся: потеря слуха, слепота, поражение ЦНС, микроцефалия, нарушение координации, апноэ, внезапная смерть. Временными симптомами являются: проблемы со стороны печени, со стороны селезенки, желтуха, мраморный рисунок кожи, маловесность к сроку гестации, судороги (табл.№1).

По мнению многих исследователей, желтуха является самым частым, но не обязательным симптомом врожденной ЦМВИ у новорожденных. Патогенез ее может быть связан не только с поражением желчных путей, но и с повышенным гемолизом эритроцитов.

Таблица 1 − Ранние проявления врожденной ЦМВИ [8].

Органы и системы	Проявления	Частота встречаемости %
	симптомы при рождении	10-20
	бессимптомное течение	80-90
	летальность	7-30
	задержка внутриутробного развития плода	50
	недоношенность	40
Печень	гепатомегалия ≥ 3см	40-50
	конъюгационная желтуха	65
	синдром гепатоцитолиза	40-50
Селезенка	спленомегалия	40-50
Тромбоциты	тромбоцитопения	40
	внутричерепные кровоизлияния	10
	геморрагическая пурпура	40
ЦНС	микроцефалия	45
	хориоретинит	15-30
	нейросенсорная тугоухость	35
	судороги	15-25
	вентрикуломегалия	35

Поражение печени при врожденной ЦМВИ протекает с желтухой, гепатолиенальным синдромом, в тяжелых случаях – с холестатическим гепатитом, а чаще с развитием персистирующего гепатита с благоприятным течением. Одновременно отмечаются лабораторные признаки гепатоцитолиза (незначительное повышение активности трансаминаз – обычно в 1,5-3 раза) и холестаза (повышение уровня связанного билирубина, холестерина, γ-глютамил-транспептидазы и щелочной

фосфатазы). Многие годы ЦМВ считался этиологическим фактором билиарной атрезии [9].

Поражение бронхолегочной системы у новорожденных детей с ЦМВИ характеризуется развитием пневмонита, требующего исскуственной вентиляции, кист в легких, развитием легочной гипертензии, бронхолегочной дисплазии [10]. В большинстве случаев поражение легких протекает длительно, волнообразно, резистентно к терапии антибиотиками и глюкокортикоидами, и может проявляться повторными острыми респираторными заболеваниями с наличием обструктивного компонента.

Церебральные поражения ЦМВИ могут протекать в виде энцефалита с вовлечением в патологический процесс белого и серого вещества и хориоидального сплетения, а также периэпендимита, которые в исходе заканчиваются кальцификатами, располагаясь в любом месте головного мозга.

Изменения, выявляемые на КТ, МРТ при врожденной ЦМВИ, включают мультифокальное поражение белого вещества, вентрикуломегалию, внутричерепные кальцификаты, атрофию головного мозга, лейкомаляцию, а также порэнцефалию, которые чаще локализуются в передней части лобных долей. При врожденной ЦМВИ в патологический процесс вовлекается органы зрения с развитием хориоретинита, который представлен в 10-15% манифестных случаев, а затем и развитием атрофии зрительного нерва. По частоте возникновения хориоретинитов ЦМВ уступает только токсоплазмозу [11].

Поражение сердечно-сосудистой системы с развитием врожденного кардита, врожденных пороков развития структурных элементов сердца и сосудов у детей первых месяцев жизни связано с внутриутробным влиянием ЦМВ.
Желудочно-кишечная форма врожденной ЦМВИ протекает с развитием специфического язвенного колита.

Врождённая ЦМВИ может проявляться различными гематологическими синдромами, которые могут быть как изолированными, так и сочетаться с органными поражениями. Тромбоцитопенический и анемический гематологические варианты, а также их сочетание проявляется снижением уровня соответствующих

показателей гемограммы. Развитие этих гематологических вариантов связано со способностью ЦМВ прямо повреждать клетки крови, неблагоприятно воздействовать на стволовые и полипотентные клетки костного мозга, угнетать выделение гемопоэтинов и колониестимулирующих факторов. Анемический синдром, кроме того, может быть обусловлен аутоиммунным гемолизом эритроцитов, а также гемолизом вследствие гиперспленизма [8].

ПОСЛЕДСТВИЯ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Несмотря на преобладание субклинических форм заболевания, врожденная ЦМВИ очень опасна. В случае развития первичной ЦМВИ у плода возможны серьезные последствия у детей грудного и раннего возраста, такие как ментальные нарушения, сенсоневральная тугоухость, слепота, церебральный паралич, эпилепсия.

При манифестном течении врожденной ЦМВИ НСТ встречается в 35-65% случаев, а при бессимптомном течении − у 7-15% детей. Инфицирование ЦМВ в 1-ом триместре беременности вызывает формирование НСТ у 80% детей, и у 8% детей в случае материнской ЦМВИ во 2-ом триместре. Это обусловлено тем, что мембранозный лабиринт внутреннего уха закладывается с 3 по 10 неделю гестации, когда прямое цитопатическое действие ЦМВ может приводить к развитию лабиринтита. В 3-ем триместре имеется низкий риск развития НСТ [12]. Она может развиться как в периоде новорожденности, так и иметь более позднее начало с разной степенью тяжести. Поздно проявляющаяся ЦМВ-ассоциированная НСТ может иметь флюктуирующее, прогрессирующее и асимметричное течение. По мировым данным к группе повышенного риска по реализации НСТ, проявляющейся у детей старше шестимесячного возраста, относятся дети с ЦМВИ, прошедшие программу аудиологического скрининга в раннем неонатальном периоде, которые продолжали выделять ЦМВ с мочой или слюной в окружающую среду. Анализ данных показывает, что успешно пройденный в неонатальном периоде аудиологический **скрининг не исключает развитие НСТ** в последующем. Судь-

ба тугоухого или глухого ребенка может быть различной. Глухие от рождения дети не могут говорить, поэтому глухота, возникающая до становления речи (прелингвальная), относится к «критичной», так как является особенно серьезной социально-экономической проблемой. Эффективность реабилитации детей с прелингвальной тугоухостью определяется обеспечением раннего выявления нарушений слуха, так как своевременно оказанная помощь способствует полноценному развитию речи. В связи с этим, особую актуальность приобретает разработка и внедрение алгоритма аудиологического мониторинга у детей раннего возраста с врожденной ЦМВИ, впервые до 3-х месяцев жизни, затем в 6 месяцев, и каждые 6 месяцев по достижении 2-х лет [13].

Последствия со стороны органа зрения представлены зрительными нарушениями и страбизмом, что лежит в исходе хориоретинита, пигментного ретинита, атрофии зрительного нерва и рубца на макуле. Зрительные нарушения при бессимптомной ЦМВИ не формируются. Такие нарушения, как микроофтальмия, катаракта, ретинальные некрозы и кальцификаты, патология диска зрительного нерва иногда развиваются в результате генерализованной врожденной ЦМВИ.

Ментальные и психомоторные нарушения развиваются в исходе генерализованной врожденной ЦМВИ. Наличие микроцефалии при рождении у детей с врожденной ЦМВИ является предиктором плохого когнитивного исхода со снижением индекса IQ. В литературе описаны случаи психомоторных нарушений в виде диплегии и тетраплегии [14].

Судорожный синдром может быть первым признаком ЦМВИ в неонатальном или в постнатальном периоде. У детей грудного и раннего возраста после перенесенной врожденной ЦМВИ могут развиться выраженные и резистентные к противосудорожной терапии судороги в виде тонико-клони-ческих, полиморфных припадков, приводя к регрессии психомоторного развития. Для прекращения судорог требуется ранняя этиотропная и противосудорожная терапия.

ДИАГНОСТИКА

Основными принципами лабораторной диагностики ЦМВИ в настоящее время являются:

- обязательная верификация этиологического агента (ПЦР диагностика с определением генома вируса);
- обнаружение серологических маркеров иммунного ответа (ИФА с определением специфических антител);
- определение остроты инфекционного процесса − изучение активности репликации вируса и раздельное определение антител с их авидностью;
- определение прямых маркеров активной репликации ЦМВ: вирусная нагрузка с помощью ПЦР диагностики в режиме реального времени.

‹‹Золотым стандартом›› в диагностике **врожденной** ЦМВИ является выявление вируса в любой биологической жидкости методом **ПЦР в первые 3 недели жизни** новорожденного. ПЦР-диагностика отличается быстротой исследования и обладает 100% чувствительностью и 98,5% специфичностью. Высокая чувствительность метода имеет и негативную сторону. Это связано с возможным определением ДНК вируса, находящегося в латентном состоянии. Целесообразным для диагностики врожденной ЦМВИ является обнаружение ЦМВ в крови и моче, а также в слюне одновременно, а при наличии признаков поражения ЦНС – и в спинномозговой жидкости. В моче, слюне ДНК ЦМВ обнаруживается в большей концентрации, не требует инвазивного вмешательства и может использоваться у новорожденных с подозрением на ЦМВИ. Определение вирусной нагрузки с помощью метода количественной ПЦР имеет значение для увеличения достоверности исследования, обоснования этиотропного лечения, оценки динамики процесса и прогноза. **Диагностическим уровнем для подтверждения диагноза является 50-100 (10^2) копий ДНК ЦМВ в мл биологической жидкости** [15-17]**.** Косвенными иммунологическими маркерами активной ЦМВИ (сероконверсия) являются анти-ЦМВ IgM и/или низкоавидные анти-ЦМВ IgG (АТ IgG с низкой или умеренной авидностью, что также является признаком первичной инфекции), 4-

кратное и выше нарастание титра анти-ЦМВ IgG в парных сыворотках. Во всех случаях серологическое обследование новорожденных детей должно проводиться до введения препаратов крови и одновременно с обследованием их матерей (для уточнения генеза иммуноглобулинов -собственные или материнские). Серологическое обследование всегда проводится методом «парных сывороток» с интервалом 14-21-й день, одним и тем же методом, в одной и той же лаборатории с учетом возможных особенностей характера и фазы иммунного ответа.

Отсутствие IgM у новорожденных детей с врожденной ЦМВИ не является основанием для снятия клинического диагноза. Вероятно, данный факт связан с тем, что IgM-ответ может быть замаскирован высокой концентрацией антител класса IgG, или имеет место иммунологическая толерантность в связи с физиологическими особенностями иммунной системы у детей первых месяцев жизни. При клинически манифестном поражении ЦНС рекомендуется одновременное определение антител в сыворотке крови и ликворе новорожденного.

Для диагностики ЦМВИ у беременных с отягощенным анамнезом следует использовать в качестве материала для исследований амниотическую жидкость (особенно после 22 недели гестации). Показано, что **при вирусной нагрузке в амниотической жидкости 10^5 и выше, вероятность вертикальной трансмиссии крайне высока!** [4, 18]. Кроме этого, как указывалось ранее, наиболее опасной является ситуация, когда беременная женщина переносит острую ЦМВИ, тогда вероятность трансмиссии значительно выше. Поэтому серонегативные женщины (отрицательные АТ IgG) должны быть отнесены в группу риска. Это подтверждает возможность использования серологических тестов для мониторинга за инфицированностью женщины.

Таким образом, перед врачом всегда стоит сложная задача не только заподозрить возможность инфицирования новорожденного пациента, но и правильно выбрать не только биологический объект для исследования, но и надежный метод диагностики. Вирусологические и серологические методы, выполненные позднее 3 недель жизни, не позволяют провести дифференциальную диагностику врожденной и постнатальной ЦМВИ.

ЛЕЧЕНИЕ

Нет единого мнения в отношении начала терапии и оценки результатов специфического лечения врожденной ЦМВИ у новорожденных и детей грудного возраста из-за отсутствия четких показаний для старта лечения [19-22].

На современном этапе используются 3 различных подхода в лечении ЦМВИ:

- терапия НСТ у детей с врожденной ЦМВИ;
- лечение манифестных форм врожденной ЦМВИ, особенно у детей с поражением слуха, зрения, цитомегаловирусным гепатитом, холестазом;
- лечение бессимптомных форм врожденной ЦМВИ для предотвращения поздно проявляющейся НСТ у детей раннего возраста.

Противовирусные препараты для лечения новорожденных с врожденной ЦМВИ

В настоящее время ***«золотым стандартом»*** после успешно проведенных исследований считают применение **ганцикловира** [23,24]. Ганцикловир − производное нуклеозида гуанина, получаемый методом химического синтеза. Антивирусный эффект обусловлен образованием в пораженных вирусом клетках ганцикловиртрифосфата, который взаимодействует с вирусной полимеразой и тормозит синтез вирусной ДНК в результате препятствия включения нуклеотидов в ДНК ЦМВ, что в свою очередь эффективно ингибирует репликацию внутри- и внеклеточной вирусной ДНК. В настоящее время ганцикловир имеет внутривенную форму выпуска.

Для терапии ганцикловир используют в разовой дозе 6 мг/кг веса внутривенно, растворенным в физиологическом растворе, 2 раза в сутки, через каждые 12 часов (медленное введение в течение 1 часа) в рабочей концентрации от 2 до 10 мг/мл в течение 3-6 недель. В качестве дилютанта используются Sol. Natrii chloridi 0,9% или Sol. Glucosae 5%.

Широкое применение ганцикловира ограничено в виду высокой токсичности, миелосупрессивного действия лекарственного средства, отсутствия подбора оптимальной терапевтической дозы и развития осложнений в месте постановки катетера при длительном внутривенном введении лекарственного средства. Из побочных эффектов наиболее часто встречается нейтропения, которая наблюдается в 40-50% случаев.

В Республике Беларусь утверждена инструкция по применению «Алгоритм выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции» (**приложение 3**).

Алгоритм выбора терапии

1. У новорожденных детей с врожденной ЦМВИ оценивается клиническая ситуация.
2. На основании оценки клинических и параклинических данных обследования принимается решение о назначении терапии.

Показанием для назначения терапии ганцикловиром у новорожденных и детей первых 3-х месяцев жизни с ВЦМВИ являются:

- изменения на глазном дне в виде хориоретинита при офтальмологическом осмотре и/или изменения при регистрации ОАЭ (отрицательный тест, тест со сниженной амплитудой);
- пневмония, требующая ИВЛ;
- геморрагический синдром (назначение ганцикловира осуществляется после купирования геморрагического синдрома при стабилизации показателей гемостазиограммы);
- синдром холестаза;
- судорожный синдром;

В период лечения необходим регулярный контроль картины периферической крови и функции почек. Каждые 5 дней назначают общий анализ крови с подсчетом эритроцитов, нейтрофилов, тромбоцитов. Один раз в 7 дней определяют уровень АлАТ, АсАТ, билирубина, креатинина и мочевины. В зависимости от

степени нейтропении и тромбоцитопении требуется коррекция режима дозирования или временное прекращение лечения до появления признаков восстановления кроветворения.

Имеются указания о возможности введения ганцикловира интравитрально у новорожденных детей для лечения цитомегаловирусного хориоретинита [25].

Валганцикловир – пролекарство ганцикловира, биодоступность которого при пероральном применении достигает 60%. Новорожденным и детям грудного возраста его назначают в дозе 15-18 мг/кг перорально 2 раза в день через 12 часов, длительно − от 6 до 12 месяцев [26,27].

Фармакокинетический анализ показал, что предложенные режимы дозирования ганцикловира и валганцикловира одинаковы по уровню концентрации лекарственного вещества в плазме крови. Кроме того, оральная форма валганцикловира доступна в применении, так как не требует инвазивного вмешательства, поэтому дети могут длительно лечиться на дому, что благоприятно сказывается на микроклимате в семье и снижаются затраты здравоохранения на лечение таких детей в медицинских учреждениях.

Фоскарнет и **цидофовир** для лечения врожденной ЦМВИ не применяются.

Лечение беременных женщин. Вопросы терапии ЦМВИ у беременных женщин до конца не решены. ЦМВИ отличается от других внутриутробных инфекций тем, что поражение плода, вызываемое ЦМВ, может возникать в течение всех трех семестров. На сегодняшний день даже факт доказательства внутриутробной ЦМВИ не является медицинским показанием для прерывания беременности. Исследования показали, что аналоги нуклеозидов достаточно легко проникают через плаценту. В литературе описан опыт успешного применения оральной формы валацикловира у женщин, начиная с 28 недель беременности для лечения внутриутробной ЦМВИ.

Пассивная иммунизация. Применение внутривенных иммуноглобулинов широко используется для профилактики и лечения как бактериальных так и вирусных инфекций. В случае вирусных заболеваний антитела блокируют проник-

новение вируса в неинфицированную клетку, индуцируют антителозависимую цитотоксичность натуральными киллерами пораженных вирусом клеток, а так же нейтрализуют вирус. IgG и IgA начинают проникать к эмбриону начиная с 6 недель гестации и при увеличении срока гестации их активный транспорт через плаценту усиливается [28,29].

Показанием для применения поливалентных иммуноглобулинов у новорожденных и недоношенных детей в дозе 200-400 мг/кг в сутки являются внутриутробные инфекции смешанной этиологии с клиническими проявлениями сепсиса.

В настоящее время для лечения врожденной ЦМВИ у новорожденных применяются специфические гипериммунные антицитомегаловирусные препараты.

Цитотект, цитогам, неоцитотект − это гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения. Механизм действия заключается в нейтрализации внеклеточного вируса с помощью содержащихся антител и блокировании проникновения ЦМВ в эндотелиальные и эпителиальные клетки. Лечебная одноразовая доза составляет 2 мл/кг/сутки (200 мг/кг) через каждые 2 дня − до исчезновения клинических симптомов. Препарат вводят внутривенно со скоростью 5-7 мл/час. Эффективность лечения заключается в клиническом выздоровлении без элиминации вируса. Оправдано использование препарата в комплексе с ганцикловиром, что позволяет нейтрализовать внеклеточный вирус и прекратить внутриклеточную репродукцию.

Противоцитомегаловирусный человеческий иммуноглобулин вводится в/мышечно и содержит до 60 % специфических противоцитомегаловирусных АТ. Новорожденным детям вводится по 1,5 мл через 5 дней курсом 10 инъекций.

Активная иммунизация. Специфическая профилактика ЦМВИ находится в стадии разработки. Перспективным методом профилактики ЦМВИ является использование вакцины у серонегативных к ЦМВ женщин фертильного возраста. Потенциально вакцины против ЦМВ могут быть следующие: аттенуированная живая вакцина, рекомбинантная вирусная вакцина, субъединичные вакцины (вирусные гликопротеины или фосфопротеины), пептидные вакцины (содержат

фрагменты иммуногенных вирусных белков с высоким сродством к МНС I и II), ДНК-вакцины. Однако, до настоящего времени не получено эффективной и готовой для широкого практического применения вакцины [30, 31].

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Новорожденные и дети грудного возраста с манифестным и бессимптомным течением ЦМВИ подлежат диспансерному наблюдению у врача-инфекциониста или врача-педиатра (при отсутствии врача-инфекциониста) до 3-х лет.

1. Врач-инфекционист (врач-педиатр) осуществляет осмотр с интервалом 3 месяца в возрасте до 1 года, затем 2 раза в год по достижении 2-х лет, в 3 года, и решает вопрос о проведении клинических, биохимических, вирусологических, инструментальных исследований, а также профилактических прививках.
2. Показан осмотр врача-невролога с интервалом 3 месяца в возрасте до 1 года, затем в 18 месяцев, 2 года, 3 года.
3. Показан осмотр врача-аудиолога с проведением аудиологического скрининга впервые до 3 месяцев, затем в 6 месяцев, и каждые 6 месяцев по достижении 2-х лет.
4. Показан осмотр врача-офтальмолога с обязательным исследованием глазного дна с интервалом 3 месяца в возрасте до 1 года, затем 1 раз в 6 месяцев по достижении 2-х лет, и в 3 года.

Выздоровление констатируется на основании отсутствия клинической симптоматики и при отрицательных результатах обследования на антиген ЦМВ в моче и крови, а также на основании отсутствия анти-ЦМВ IgM в сыворотке крови при положительном результате обследования на анти-ЦМВ IgG.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика врожденной ЦМВИ основана на выявлении серонегативных женщин детородного возраста. Следует отметить, что наиболее опасным является

первичное инфицирование ЦМВ во время беременности. Особенно тщательно проводится обследование женщин с неблагоприятными исходами беременностей в анамнезе. Необходимо оберегать беременных от контакта с детьми раннего и дошкольного возраста с ЦМВИ, так как установлено, что дети этого возраста выделяют вирус до 5 лет и дольше во внешнюю среду. The Center for Disease Control рекомендует строгое соблюдение гигиенических правил при осуществлении ухода за младенцами как одну из самых важных составляющих мер профилактики ЦМВ-инфекции, особенно для женщин детородного периода.

Женщинам фертильного возраста, перенесшим первичную ЦМВИ (мононуклеозоподобная клиника, сиалоадениты), рекомендуется воздержаться от беременности в течение 6 месяцев после заболевания в связи с возможностью сохранения в течение этого времени вируса в крови.

При рождении ребенка с врожденной ЦМВИ следующую беременность следует рекомендовать не ранее, чем через 2 года (срок персистирования вируса при локализованной приобретенной ЦМВИ). При уходе за новорожденным необходимо тщательное соблюдение правил личной гигиены.

Почти все серопозитивные женщины содержат в грудном молоке ЦМВ, и как упоминалось ранее, для недоношенных детей оно представляет реальную угрозу с развитием тяжелой манифестной формы заболевания. В таких случаях рекомендуют обеззараживать молоко путем его заморозки до -20^0 С в течение 72 часов или пастеризации, однако рутинное замораживание не снижает риск трансмиссии ЦМВ к ребенку [1].

Дети раннего возраста с врожденной ЦМВИ, даже при отсутствии у них клинических признаков, нуждаются в диспансеризации в течение первых двух лет жизни (**приложение 1**).

ПРИЛОЖЕНИЯ

1. Алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с врожденной ЦМВИ

Диспансерному наблюдению подлежат пациенты с любой формой врожденной ЦМВИ

Симптоматическая ВЦМВИ наличие клинических симптомов и выделение ЦМВ в биологических средах	**И**	**Бессимптомная ВЦМВИ** выделение ЦМВ в биологических средах при отсутствии клинических симптомов

Специалист	**Перечень манипуляций**	**Сроки проведения**
Врач-инфекционист (при его отсутствии-врач-педиатр)	Клинический осмотр: оценка кожных покровов, антропометрия с измерением окружности головы, определение размеров печени и селезенки (пальпация и перкуссия), аускультацию легких и сердца. Проводится: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин и белковые фракции, общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, ХС, тимоловая проба). Решает вопрос о проведении клинических, биохимических, вирусологических, инструментальных исследований, а также профилактических прививках.	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 месяцев
Врач-невролог	Оценка неврологического статуса	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 месяцев
Врач-офтальмолог	Исследование глазного дна	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 месяцев
Врач-аудиолог	Аудиологический скрининг (отоакустическая эмиссия)	впервые до 3 месяцев, затем в 6, 12, 18, 24 месяца.

Алгоритм комплексного обследования детей группы высокого риска доречевой поздно проявляющейся сенсоневральной тугоухости / Е.П. Меркулова, И.Г. Германенко, Н.Г. Даниленко, А.М. Левая-Смоляк, Т.А. Артемчик, Н.В. Беляева, К.Н. Устинович. -Инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 22.07.2011, рег. № 048-0511. - Минск, 2011. - 12с.

2. Классификация ЦМВИ у детей (В.А.Матвеев, 1995).

Форма инфекции	Критерии установления	Варианты течения	Степень тяжести	Вид инфекции
Врождённая (при внутриутробном инфицировании)	Появление симптомов заболевания или выявление маркёров инфекции в течение первых 2 недель жизни	1. Субклинический; 2. Гематологический (мононуклеозоподобный, нейтропенический, тромбоцитопенический, анемический, панцитопенический синдромы); 3. Органный (с поражением печени, лёгких, ЦНС, почек, сердца, ЖКТ, поджелудочной железы, сердца, надпочечников, слюнных желёз, кожи, внутреннего уха, глаз и т.д.); 4. Генерализованный (при поражении 3-х органов и более).	Лёгкая; Среднетяжёлая; Тяжёлая.	Первичная; Рецидив.
Перинатальная (при инфицировании интранатально или в течение 1-го месяца жизни)	Появление симптомов заболевания либо обнаружение маркёров инфекции впервые после 14-го дня и до 4 месяцев жизни.*	То же.	То же	То же
Приобретённая (при инфицировании в возрасте старше 1 месяца)	Появление симптомов заболевания или первичное выявление маркёров инфекции впервые после 4-х месяцев жизни.	1. Субклинический; 2. Мононуклеозоподобный; 3. Гематологический (нейтропенический, тромбоцитопенический, анемический, панцитопенический синдромы); 4. Органный (с поражением печени, лёгких, ЦНС, почек, сердца, ЖКТ, поджелудочной железы, сердца, надпочечников, слюнных желёз, кожи, внутреннего уха, глаз и т.д.); 5. Генерализованный (при поражении 3-х органов и более).	То же	То же

* - по данным других авторов (А.М.Ожегов и соавт., 2000) появление признаков инфекции после 3-й недели жизни говорит о приобретенном характере инфекции (постнатальное инфицирование).

3. АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Стабильное состояние – дети, у которых отсутствуют явные патологические признаки заболевания, которых можно трактовать по литературным данным и дети с бессимптомным течением ВЦМВИ. ГЦ – ганцикловир. ГЦ* - назначение ганцикловира осуществляется после купирования геморрагического синдрома при стабилизации показателей гемостазиограммы. ЗМР - задержка моторного развития. ИВЛ - искусственная вентиляция легких. МЭ – менингоэнцефалит. Н – наблюдение. Н** – при выявлении у детей с ЗМР НСТ и изменений на глазном дне обсуждается назначение ГЦ. НСТ - нейросенсорная тугоухость. ОАЭ - отоакустическая эмиссия. ХР – хориоретинит. ЦНС - центральная нервная система. N - норма (патологии нет).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cytomegalovirus Infection and Neonatal Outcome in Extremely Preterm Infants After Freezing of Maternal Milk / S. Omarsdottir [et al.] // The Pediatr. Infect. Dis. J. – 2015. – Vol. 34, № 5. – P. 482–489.
2. Серопозитивные к ЦМВ женщины фертильного возраста – состояние проблемы и пути решения / Т. А. Артемчик [и др.] // Мед. панорама. – 2010. – № 6. – С. 58–60.
3. Awareness of and knowledge about mother-to-child infections in Japanese pregnant women / I. Morioka [et al.] // Congenit. Anom. – 2014. – Vol. 54, № 1. – P. 35–40
4. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples / T. Goegebuer [et al.] // J. of Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 47, № 3. – P. 660–665.
5. Артемчик, Т.А. Антенатальные и неонатальные характеристики, последствия и обоснование терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Т.А. Артемчик; Гродно, 2014. – 22 с.
6. Матвеев, В. А. Цитомегаловирусная инфекция у детей (клинико–эпидемиологические и иммунопатогенетические аспекты) : автореф. дис…. д-ра мед. наук : 14.00.10 / В. А. Матвеев ; Витеб. мед. ин-т, Витеб. фил. НИИ радиац. медицины. – СПб., 1996. – 32
7. The Centers for Disease Control and Prevention Web site [Electronic resource]. – Mode of access: www.cdc.gov/cmv/facts.htm. – Date of access: 29.03.2010.
8. Halwachs-Baumann, G. Congenital cytomegalovirus infection. Epidemiology, diagnosis, therapy / G. Halwachs-Baumann // Springer Wien New York, 2010. – 150 p.
9. The role of cytomegalovirus infection in pathogenesis of neonatal cholestasis / J. Pawlowska [et al.] // Exp. and Clin. Hepatology. – 2010. – Vol. 6, № 1. – P. 25–29.
10. Congenital cytomegalovirus infection associated with severe lung involvement in a preterm neonate: a causal relationship? / E. Koklu [et al.] // Eur. J of Pediatr. – 2009. – Vol. 168, № 11. – P. 1409–1412.
11. Andriesse, G. I. Visual impairment and deafness in young children: consider the diagnosis of congenital infection with cytomegalovirus, even years after birth / G. I. Andriesse, A. J. Weersink, J. Boer // Arch. of Ophthalmol. – 2006. – Vol. 124, № 7. – P. 743.
12. Cytomegalovirus in the perilymphatic fluid / P. W. Bauer [et al.] // The Laryngoscope. – 2005. – Vol. 115, № 2. – P. 223–225.
13. Артёмчик, Т. А. Состояние слухового анализатора у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / Т. А. Артемчик // Вестн. Смоленск. мед. акад. – 2011. – Спец. вып. – С. 7.
14. Congenital cytomegalovirus infection: the impact of cerebral cortical malformations / M. L. Engman [et al.] // Acta Paediatr. – 2010. – Vol. 99, № 9. – P. 1344–1349.

15. Comparison of Saliva Pcr Assay Versus Rapid Culture for Detection of Congenital Cytomegalovirus Infection / S.G. Pinninti [et al.] // The Pediatr. Infect. Dis. J. – 2015. – Vol. 34, № 5. – P. 536–537.
16. Inoue, N. Evaluation of screening tests for congenital cytomegalovirus infection / N. Inoue, S. Koyano / The Pediatr. Infect. Dis. J. – 2008. – Vol. 27, № 2. – P. 182–184.
17. Shannon, A. R. Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection / A. R. Shannon, Z. Novak, K. B. Fowler // The Pediatr. Infect. Dis. J. – 2009. – Vol. 28, № 7. – P. 588–592.
18. Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of the literature / S. Bonalumi [et al.] // J. of Prenat. Med. – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 1–8.
19. Young, T. E. Neofax 2011 / T. E. Young, B. Mangum. – 24-th ed. – N.Y. : Thomson Reuters, 2011. – 446 p.
20. Артемчик, Т. А. Клинико-лабораторные критерии выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции / Т. А. Артемчик, Г. А. Шишко, А. А. Астапов // Воен. медицина. – 2014. – № 1. – С. 30–35.
21. Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in newborn infants: a meta analysis / J. T. Hu [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2010 – Vol. 12, № 1. – P. 35–39.
22. Ganciclovir treatment in infants with cytomegalovirus infection and cholestasis / B. Fischler [et al.] // J. of Pediatr. Gastroenterol. and Nutr. – 2002. – Vol. 34, № 2. – P. 154–157.
23. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of phase II study / R. J. Whitely [et al.] // The J. of Infect. Dis. – 2003. – Vol. 175, № 5. – P. 1080–1081.
24. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period / T. Rossal [et al.] // J. of Clin. Virol. – 2012. – Vol. 55, № 1. – P. 72–74.
25. Lalezary, M. Treatment of congenital cytomegalovirus retinitis with intravitreous ganciclovir / M. Lalezary, F. M. Recchia, S. J. Kim // Arch. of Ophthalmol. – 2012. – Vol. 130, № 4. – P. 525–527.
26. Amir, J. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir Infection / J. Amir, D. G. Wolf, I. Levy / Eur. J. of Pediatr. – 2010. – Vol. 169, № 9. – P. 1176–1183.
27. Ganciclovir population pharmacokinetic in neonates following intravenous administration of ganciclovir and oral administration of liquid valganciclovir formulation / E. P. Agosta [et al.] // Clin. Pharmacol. and Ther. – 2007. – Vol. 81, № 6. – P. 867–872.
28. Adler, S. P. Findings and conclusions from CMV hyperimmune globulin treatment trials / S. P. Adler, G. Nigro // J. Clin. Virol. – 2009. – Vol. 46. – P. 54–57.
29. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection / G. Nigro [et al.] // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 29. – P. 1350–1362.

30. Cytomegalovirus vaccines fail to induce epithelial entry neutralizing antibodies comparable to natural infection / X. Cui [et al.] // Vaccine. – 2008. – Vol. 26, № 45. – P. 5760–5762.
31. Griffiths, P.D. CMV vaccine trial endpoints/ P.D. Griffiths // J. Clin. Virol. – 2009. – Vol. 46. – P. 64–67.

Учебное издание

Крастелёва Ирина Михайловна
Артёмчик Татьяна Андреевна
Шишко Георгий Александрович

ВРОЖДЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И.М. Крастелёва

Подписано в печать 22. 09. 2015. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».
Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».
Печ. л. 1,94. Уч.- изд. л. 1,48. Тираж 100 экз. Заказ 207
Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.