

Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика

А.Л. Карпова^{1,2}, М.В. Нароган^{3,4}, Н.Ю. Карпов⁵¹ГБУЗ Калужской области «Калужская областная клиническая больница», Калуга;²ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ярославль;³ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва;⁴Первый Московский государственный медицинский университет имени М.И. Сеченова, Москва;⁵ГБУЗ Ярославской области «Тутаевская ЦРБ», Тутаев, Россия

Congenital cytomegalovirus infection: Diagnosis, treatment, and prevention

A.L. Karpova^{1,2}, M.V. Narogan^{3,4}, N.Yu. Karpov⁵¹Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga;²Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl;³Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow;⁵Tutaev Central District Hospital, Tutaev, Yaroslavl Region, Russia

Врожденная цитомегаловирусная инфекция — инфекционное заболевание, развивающееся в результате антенатального трансплацентарного заражения плода цитомегаловирусом. Указанный вирус является наиболее распространенной причиной врожденных инфекций во всем мире. Врожденная цитомегаловирусная инфекция может развиваться как после первичного заражения серонегативной беременной женщины (primary), так и за счет реактивации вируса или реинфекции другими штаммами во время беременности (non-primary). В неонатальном периоде у 85–90% детей, инфицированных внутриутробно, наблюдается бессимптомное или субклиническое течение болезни. В остальных случаях клиническая картина характеризуется поражением различных органов и нередко вовлечением ЦНС. При тяжелом течении заболевания проводится медикаментозное лечение противовирусными препаратами, относящимися до сих пор к группе «off-label». У детей, инфицированных цитомегаловирусом внутриутробно, даже при отсутствии симптомов в неонатальном периоде, могут развиваться отдаленные последствия, наиболее часто — тугоухость. Для своевременного лечения и реабилитации отдаленных проявлений врожденной цитомегаловирусной инфекции рекомендуется проводить контроль слуха, офтальмологическое и неврологическое наблюдение до школьного возраста. Важной стратегией снижения частоты врожденной цитомегаловирусной инфекции является профилактика заболевания у беременных женщин путем распространения информации о заболевании в общедоступных источниках и обучения несложным гигиеническим мероприятиям.

Ключевые слова: дети, врожденная цитомегаловирусная инфекция, ЦНС, слух, хориоретинит, ганцикловир, валганцикловир.

Для цитирования: Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 10–18. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18

Congenital cytomegalovirus infection is an infectious disease that results from antenatal transplacental transmission of cytomegalovirus to a fetus. The above virus is the most common cause of congenital infections worldwide. Congenital cytomegalovirus infection may develop both after primary infection of a seronegative pregnant women (primary) and due to reactivation of the virus or reinfection with other virus strains during pregnancy (non-primary). In the neonatal period, 85–90% of children infected in utero are observed to have an asymptomatic or subclinical course of the disease. In other cases, the clinical picture is characterized by lesions of various organs and by frequent CNS involvement. In its severe course, the disease is treated with antiviral drugs that are so far referred to as an “off-label” group. Even in the absence of symptoms in the neonatal period, the babies infected with CMV in utero may develop late sequelae, with hearing loss being most common. Preschool hearing control and ophthalmologic and neurologic monitoring are recommended for the timely treatment and rehabilitation of late manifestations of congenital cytomegalovirus infection. The important strategy to reduce the incidence of congenital cytomegalovirus infection is its prevention in pregnant women, by disseminating information about the disease in the publicly accessible sources of information and by teaching simple hygienic practices.

Key words: children, congenital cytomegalovirus infection, central nervous system, hearing, chorioretinitis, ganciclovir, valganciclovir.

For citation: Karpova A.L., Narogan M.V., Karpov N.Yu. Congenital cytomegalovirus infection: Diagnosis, treatment, and prevention. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62: (1): 10–18 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Карпова Анна Львовна — к.м.н., зам. главного врача по детству Перинатального центра Калужской областной клинической больницы, ассистент кафедры поликлинической терапии и клинической лабораторной диагностики с курсом общей врачебной практики Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета

248007 Калуга, ул. Вишневого, д. 1

Нароган Марина Викторовна — д.м.н., вед. научн. сотр. Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, профессор кафедры неонатологии 1 МГМУ имени М.И. Сеченова.

117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Карпов Николай Юрьевич — зав. акушерским отделением Тутаевской ЦРБ 150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Врожденная цитомегаловирусная инфекция — инфекционное заболевание, развивающееся в результате антенатального трансплацентарного заражения плода цитомегаловирусом (код Р35.1 по МКБ10) [1–5]. Цитомегаловирус является наиболее распространенной причиной врожденных инфекций. Частота врожденной цитомегаловирусной инфекции 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 [2, 6–9]. Специфические антитела к цитомегаловирусу также реже обнаруживаются у беременных женщин в раз-

витых странах — у 40–70%, против 80–100% в развивающихся странах [3, 9]. Таким образом, частота врожденной цитомегаловирусной инфекции выше в странах с более высоким распространением серопозитивности среди населения, где врожденная инфекция обусловлена первичной (non-primaгу) цитомегаловирусной инфекцией у беременных женщин [9–12].

При врожденной цитомегаловирусной инфекции первоначально происходит инфицирование плацентарной ткани и затем заражение плода; в последующем плод также инфицируется, заглатывая инфицированные околоплодные воды [1, 3, 4]. При первичной цитомегаловирусной инфекции во время беременности риск передачи ее плоду составляет в среднем 30–35% [6, 7]. Считается, что в случаях первичной цитомегаловирусной инфекции, которая связана с реактивацией цитомегаловируса или реинфекцией другими штаммами, риск передачи вируса плоду ниже. Однако насколько иммунитет матери может защитить плод от инфицирования, точно не известно. Частота реактивации/реинфекции цитомегаловирусом во время беременности не определена, в связи с чем риск инфицирования плода в этих случаях остается неясным [6]. Кроме того, показано, что риск трансмиссии цитомегаловируса плоду от серопозитивных женщин может зависеть от некоторых факторов, в частности, он повышается при реинфекции несколькими штаммами вируса во время беременности [13].

Ранее полагали, что более тяжелое течение врожденной цитомегаловирусной инфекции и более частые последствия наблюдаются у детей, рожденных от женщин с первичной инфекцией во время беременности. Однако последние исследования показали, что тяжесть течения и последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции могут значительно различаться при первичной и первичной цитомегаловирусной инфекции [10–12, 14].

Врожденную цитомегаловирусную инфекцию необходимо отличать от приобретенной формы у новорожденных и младенцев, которая возникает в результате интранатального или постнатального заражения ребенка и манифестирует после 3 нед жизни (B25.8 по МКБ10) [7]. Вариант интранатальной цитомегаловирусной инфекции (natal, perinatal, intranatal, intra-partum, parturitional) развивается в результате заражения ребенка инфицированным шейно-влагалищным секретом при естественных родах. После рождения заражение цитомегаловирусом наиболее часто происходит через грудное молоко, но также оно возможно в результате трансфузии препаратов донорской крови и контакта с инфицированными биологическими жидкостями. По критериям диагностики, клиническим проявлениям и последствиям эти варианты схожи, поэтому зарубежные авторы относят их к приобретенной форме инфекции [1, 3–5, 15, 16].

Клиническая картина и диагностика врожденной цитомегаловирусной инфекции

В литературе рассматриваются симптоматический и бессимптомный (или субклинический) варианты течения врожденной цитомегаловирусной инфекции, причем последний встречается в 85–90% случаев. Однако до настоящего времени нет единых критериев для определения этих вариантов [5–7, 11, 14, 15]. Так называемый «бессимптомный вариант» допускается с определенной долей условности, так как он может включать легкие и неспецифические проявления в неонатальном периоде (задержка внутриутробного развития, недоношенность, преходящая тромбоцитопения более $100 \cdot 10^3/\text{мкл}$ и др.). Кроме того, в исходе данного варианта у 7–15% детей формируется тугоухость, а у 1,2% могут развиваться зрительные расстройства и хориоретинит [1, 7, 15, 17]. По вышеперечисленным причинам не представляется возможным выделить и такое понятие, как «носительство» цитомегаловируса у новорожденных детей, и данный термин мы не встретили в зарубежной литературе. Таким образом, несмотря на некоторую неопределенность, очевидно, что большинство случаев врожденной цитомегаловирусной инфекции протекает субклинически с отсутствием или легкими неспецифическими симптомами в неонатальном периоде, однако это не исключает риск отдаленных последствий. Симптоматический вариант врожденной цитомегаловирусной инфекции проявляется поражением внутренних органов, нередко с вовлечением ЦНС, и патологическими лабораторными тестами (см. таблицу).

Заражение плода в первой половине беременности наиболее опасно, так как цитомегаловирус обладает тератогенным свойством. Инфицирование до 24-й недели беременности, пока не закончилось основное морфологическое формирование и нейрональная миграция в головном мозге плода, приводит к различным мальформациям головного мозга, нарушению формирования коры (полимикрия, лиссэнцефалия, пахикирия, шизэнцефалия, нейрональные гетеротопии), микроцефалии, гипоплазии мозжечка, вентрикуломегалии [4–6, 18].

По данным пренатального ультразвукового исследования, признаками врожденной цитомегаловирусной инфекции может быть широкий спектр неспецифических патологических изменений: утолщение плаценты, маловодие, многоводие, задержка развития плода, гепатоспленомегалия, наличие перикардальной и плевральной жидкости, асцит, водянка плода, микроцефалия, вентрикуломегалия, аномалии головного мозга, гиперэхогенные очаги в перивентрикулярных областях головного мозга, а также в печени и кишечнике, пиелэктазия, гиперэхогенные почки, гипоплазия легких, илеус, кардиомегалия [3, 19–21]. При этом ряд авторов выделяют эхографические признаки, которые могут быть характерными именно для цитомегаловирусной инфекции,

к ним относят кистозные структуры в перивентрикулярной области около затылочных и височных рогов боковых желудочков мозга плода [21].

Как уже отмечалось, клиническая картина врожденной цитомегаловирусной инфекции в неонатальном периоде варьирует от легких неспецифических проявлений до тяжелого поражения различных органов [1, 2, 4–6, 14, 16, 17, 22–24] (см. таблицу). 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 цитомегаловирусной инфекцией воспалительные и некротические изменения в этих зонах приводят к образованию кист и кальцификатов [2, 4, 15, 18] (рис. 2, 3). При нейровизуализации могут регистрироваться следующие изменения: кальцинаты (наиболее часто перивентрикулярные, а также кортикальные), кисты (субэпендимальные, перивентрикулярные, порэнцефалические), вентрикулодилатация, лентикюлостриарная васкулопатия, редко — интракраниальные кровоизлияния. Магнитно-резонансная томография — недостаточно чувствительный метод для выявления кальцификатов, но с ее помощью наилучшим образом можно диагностировать нарушения нейрональной миграции, мальформации коры, кортикальную атрофию и задержку миелинизации [2, 4, 15, 18, 25–27]. Изменения цереброспинальной жидкости, как результат цитомегаловирусного

энцефалита, характеризуются лимфоцитарным плеоцитозом и повышением концентрации белка [4].

По современным представлениям, диагностика врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденного ребенка основывается на обнаружении ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в первые 3 нед жизни [1, 5, 8, 13, 15, 28, 29], однако ряд авторов ограничивают сроки диагностики первыми двумя неделями жизни [6, 11, 16, 25, 27, 30, 31]. При выделении вируса после 2–3 нед жизни уже нельзя исключить интранатальное или постнатальное заражение.

Для взятия анализа может использоваться буккальный соскоб, моча, кровь. Предпочтительнее буккальный соскоб или моча, так как они содержат большую концентрацию вируса, исследования являются высокочувствительными и неинвазивными [1, 5, 8, 15, 32–34]. Для буккального соскоба определена чувствительность >97% и специфичность 99,9% [35].

При использовании буккального соскоба у детей, находящихся на грудном вскармливании, следует исключить попадание молока в образец во избежание детекции цитомегаловируса, который часто присутствует в грудном молоке. В связи с этим рекомендуется взятие буккального соскоба через 90 мин после кормления, а в случае положительного результата — провести подтверждающий анализ мочи [32].

В ряде зарубежных исследований для детекции цитомегаловируса используется метод ПЦР на выс-

Таблица. Клиническая характеристика врожденной цитомегаловирусной инфекции

Органы и системы	Симптомы и патологические состояния
Общие	Лихорадка Задержка внутриутробного развития Недоношенность
ЦНС	Микроцефалия Угнетение ЦНС Мышечная гипотония Менингоэнцефалит Судороги
Слух	Ранняя сенсоневральная глухота
Кровь	Тромбоцитопения Анемия, в том числе гемолитическая
Кожа	Сыпь (пятнисто-папулезная, петехиальная, по типу «черничного кекса») (рис. 1)
Желудочно-кишечный тракт	Гепатоспленомегалия Холестаз Гепатит Рвота Некротический энтероколит
Глаза	Хориоретинит Гипоплазия/атрофия зрительного нерва Микрофтальмия Помутнение роговицы И др.
Легкие	Пневмония
Другие возможные (редкие)	Дилатация восходящей аорты [24]

шенных пятнах периферической крови. Эта методика имеет высокую специфичность (99,9%), но низкую чувствительность (34%), в связи с меньшей вирусной нагрузкой в крови, поэтому данный метод имеет ограниченное применение и не может использоваться для скрининга врожденной цитомегаловирусной инфекции [8, 32]. Метод ПЦР также может применяться для обнаружения вируса в цереброспинальной жидкости с целью дополнительной диагностики цитомегаловирусного энцефалита [4, 25].

Значимость абсолютного уровня репликации цитомегаловируса, полученного с помощью количественного метода ПЦР, до конца не выяснена. В ряде исследований показана связь вирусной нагрузки в крови/моче с развитием симптоматического варианта врожденной цитомегаловирусной инфекции и последующей тугоухости [36–38]. Украинские авторы (2013) продемонстрировали корреляцию высокой вирусной нагрузки (более $5 \cdot 10^3$ копий в 1 мл мочи, полученной в родильном зале) с повышением риска нарушений нервно-психического развития и слуха к возрасту 1 года [39]. Итальянские авторы (2015) также показали взаимосвязь между высокой вирусной нагрузкой в крови у ребенка при рождении с развитием тугоухости в последующем [40]. В то же время в большой работе, проведенной с включением симптоматических и бессимптомных вариантов врожденной цитомегаловирусной инфекции, показано отсутствие прямой связи между количеством копий ДНК вируса в периферическом образце крови и развитием тугоухости. Высокая вирусная нагрузка в конкретных случаях не приводит к отдаленным последствиям, однако низкая вирусная нагрузка (менее 3500 копий/мл) может ассоциироваться с низким риском тугоухости [41]. Экспериментальные работы пока также не подтвердили наличие обязательной корреляции между вирусной нагрузкой и развитием тугоухости [42]. Кроме того, обращено внимание на то, что в настоящее время результаты ПЦР-исследований по измерению цитомегаловирусной нагрузки нельзя экстраполировать на другие популяции, так как количественный метод ПЦР не стандартизован и в лабораториях применяются различные праймеры, зонды и системы обнаружения [41].

Специфические IgM в первые дни жизни должны свидетельствовать о первичной инфекции, но они не всегда выявляются при врожденной цитомегаловирусной инфекции и встречаются ложноположительные результаты [5, 28, 33]. Специфические IgG у новорожденного нередко присутствуют в высоком титре, однако концентрация трансплацентарно переданных антител уменьшается уже в течение 3 нед. Персистенция или повышение титра специфических IgG может указывать на наличие инфекции (при условии отсутствия трансфузии препаратов иммуноглобулинов) [43].



Рис. 1. Кожные изменения по типу «черничного кекса» на фоне желтухи у ребенка 1-х суток жизни с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. (Собственное наблюдение)

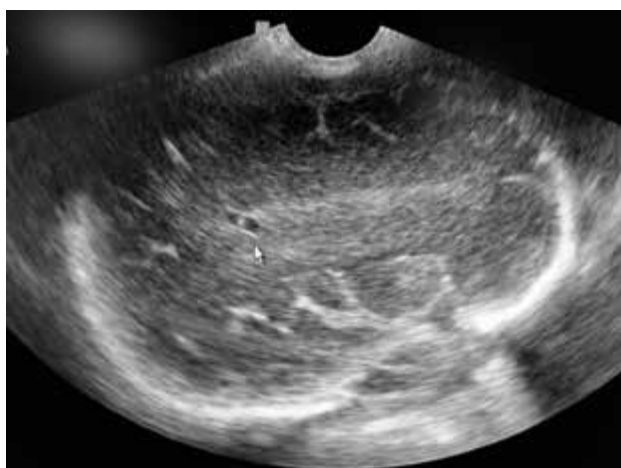


Рис. 2. Нейросонограмма ребенка 1-го месяца жизни с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. Участок перивентрикулярных кист. (Собственное наблюдение)



Рис. 3. Нейросонограмма ребенка с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. Множественные перивентрикулярные кальцификаты [1]

Последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции

Врожденная цитомегаловирусная инфекция, в отличие от приобретенной, 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 симптоматической цитомегаловирусной инфекции [7, 25, 30, 44]. При бессимптомном варианте основным неблагоприятным исходом является тугоухость — в 7–15% случаев [1, 7, 11, 15, 29, 40]. У недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г риск отдаленных последствий врожденной цитомегаловирусной инфекции повышен до 83% [31]. Смертность при симптоматической врожденной цитомегаловирусной инфекции составляет 5–12% [15, 25, 44].

У детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией (в том числе бессимптомной) мониторинг функции слуха должен продолжаться до школьного возраста, так как около 40% нарушений формируются у детей с нормальным результатом слухового теста в неонатальном периоде [4, 15, 32, 45]. В литературе даже описан случай отсроченной манифестации тугоухости вследствие врожденной цитомегаловирусной инфекции у ребенка в возрасте 9 лет [32].

Лечение

Лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции осуществляется противовирусными препаратами, которые до настоящего времени относятся к группе «off-label» (ганцикловир, валганцикловир). Их действие заключается в блокировании синтеза вирусной ДНК и подавлении размножения вируса. Препараты имеют серьезные побочные действия и, кроме того, в эксперименте выявлен их канцерогенный эффект и токсическое воздействие на гонады [46]. В связи с высокой токсичностью применяются данные препараты по жизненным показаниям при тяжелом течении цитомегаловирусной инфекции после получения информированного согласия родителей. Ранее был рекомендован шестинедельный курс внутривенного введения ганцикловира. Однако за рубежом с появлением эффективной пероральной формы про-ганцикловира (валганцикловира) весь курс терапии или ее часть стали заменять на пероральное лечение [1, 5, 15, 18] (рис. 4). Кроме того, в 2015 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования с шестимесячным курсом валганцикловира, показавшие несколько лучший эффект на аудиологические и неврологические исходы по сравнению с шестинедельным применением [46]. В настоящее время валганцикловир в суспензии не зарегистрирован в России.

Сложным и нерешенным вопросом остается тактика лечения цитомегаловирусного хориоретинита, коварство которого заключается в возможности отсроченной манифестации и рецидивирующего течения. При системных проявлениях инфекции проводится терапия ганцикловиром/валганцикловиром, причем для разрешения хориоретинита может потребоваться длительный курс — до 3–6 мес [15, 17]. В литературе имеются сообщения о комбинированном применении антивирусных препаратов: ганцикловир внутривенно в сочетании с ганцикловиром или фоскарнетом натрия интравитреально [48, 49]. Есть также мнение о том, что в случаях изолированного хориоретинита, обусловленного врожденной цитомегаловирусной инфекцией, антивирусное лечение должно рассматриваться при распространении патологического процесса к заднему полюсу [17].

Лечению ганцикловиром бессимптомной врожденной цитомегаловирусной инфекции посвящены отдельные работы. В одном исследовании применение препарата в течение 3 нед привело к отсутствию тугоухости впоследствии по сравнению с 11%-й частотой тугоухости в группе детей без лечения [50].

На фоне лечения ганцикловиром часто (до 60%) развивается нейтропения [5, 51]. Как указано в инструкции по применению, при нейтропении менее 500 клеток в 1 мкл препарат временно отменяется на несколько дней. Некоторые авторы рекомендуют при развитии нейтропении снизить дозу в 2 раза, и если количество нейтрофилов не нормализуется, то отменить препарат [5, 28]. Также есть рекомендации по назначению в этих случаях гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [1, 26]. Ограничением для назначения ганцикловира может стать тяжелая тромбоцитопения; при уровне тромбоцитов менее $25,0 \cdot 10^9/\text{л}$ препарат временно отменяют [15]. В связи со значительным влиянием ганцикловира на гемопоэз рекомендуется регулярный контроль клинического анализа крови на фоне его применения.

Опыт использования других противовирусных препаратов (фоскарнет натрия, цидофовир) у младенцев крайне мал и ограничен исключительными обстоятельствами (резистентность цитомегаловируса к ганцикловиру, лечение тяжелых форм болезни при иммуносупрессии, интравитреальное введение фоскарнета натрия при хориоретините) [1, 26, 49].

Лечение противовирусными препаратами ведет к снижению вирусной нагрузки, но к концу шестинедельного курса терапии вирус может продолжать детектироваться у более чем 50% пациентов [52]. Следует учитывать, что после отмены противовирусного препарата вирусная экскреция и виремия могут вернуться к исходному уровню [5, 15, 18]. Выявление нарастания количества копий цитомегаловируса на фоне лечения противовирусным препаратом, скорее всего, будет свидетельствовать о резистентности

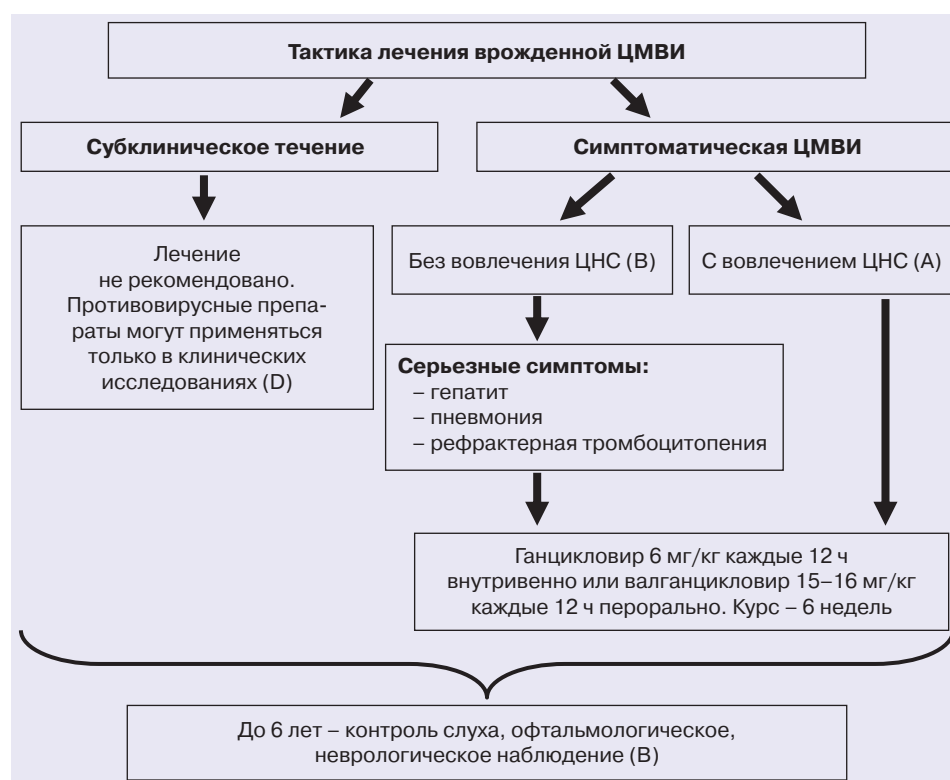


Рис. 4. Рекомендации по лечению врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) с указанием уровней доказательности на основании источников литературы [1, 15, 47]

вируса к данному препарату, что, однако, в настоящее время встречается редко [53, 54].

Вирусовыделение при врожденной цитомегаловирусной инфекции может персистировать до 5–6 лет [15, 18, 35]. Итальянские авторы, изучавшие персистенцию цитомегаловируса при бессимптомной врожденной цитомегаловирусной инфекции, также показали длительное выделение вируса: у 50% детей вирус обнаруживался более 3 мес, а вирусурия – более 36 мес [40].

В зарубежной литературе имеются данные о положительных результатах использования антицитомегаловирусного иммуноглобулина для предотвращения трансмиссии вируса плоду при первичной цитомегаловирусной инфекции во время беременности и для лечения инфекции у плода [2, 6, 19, 20]. Однако окончательных рекомендаций пока нет [45, 55], рандомизированные исследования продолжаются.

Исследования, касающиеся эффективности применения антицитомегаловирусного иммуноглобулина у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, в литературе отсутствуют. Имеется небольшое число публикаций, где авторы представляют клинические случаи с описанием сочетанного применения противовирусного препарата и антицитомегаловирусного иммуноглобулина у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией [7, 26, 56, 57]. Возможно, такое лечение окажется перспективным, учитывая экспериментальные данные, показавшие положительный эффект антицитомегаловирусного

иммуноглобулина при поражении головного мозга у новорожденных животных (мышей) [58].

Профилактика

Источником инфекции для беременных женщин становятся повторные длительные контакты с инфицированными биологическими жидкостями: слюной, носовыми секретами, мочой, половыми жидкостями, кровью. При этом основным резервуаром распространения цитомегаловируса являются организованные дети раннего возраста, которые могут инфицировать как своих родителей, так и женщин, работающих в детских дошкольных учреждениях [1, 3, 59, 60]. Поскольку цитомегаловирус чувствителен к высыханию и детергентам, то эффективной профилактикой инфицирования признано мытье рук и предметов с мылом [5, 61, 62].

Профилактика цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин путем распространения информации о заболевании и обучения несложным гигиеническим мероприятиям является важной стратегией снижения частоты врожденной цитомегаловирусной инфекции [62]. С этой целью необходимо широкое распространение памятки о правилах общения беременных женщин с маленькими детьми:

1. Мыть руки с мылом в течение 15–20 с после:
 - контакта с подгузниками, загрязненным бельем;
 - кормления;
 - контакта с носовыми выделениями, слюной;

- контакта с игрушками, сосками, зубными щетками.
- 2. Мыть с мылом игрушки, предметы, поверхности, бывшие в контакте с мочой и слюной ребенка.
- 3. Избегать:
 - совместного использования посуды, зубной щетки, еды;
 - поцелуев около рта (избегать контакта со слюной).

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Swanson E.C., Schleiss M.R. Congenital Cytomegalovirus Infection: New Prospects for Prevention and Therapy. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: (2): 335–349.
2. Halwachs-Baumann G. (Ed.). Congenital Cytomegalovirus Infection. Epidemiology, Diagnosis, Therapy. SpringerWien-NewYork, 2011; 149.
3. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum 2009; (1): 7–10. [Nikonov A.P., Ascaturova O.R. Cytomegalovirus Infection. *Pediatriya. Supplement to the journal Consilium Medicum* 2009; (1): 7–10. (in Russ)]
4. Volpe J.J. Neurology of the newborn. 5th edition. Saunders Elsevier, 2008; 1094.
5. Gomella T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. McGraw-Hill, 2013; 698.
6. Reddehase M. J. (Ed.). Cytomegaloviruses From Molecular Pathogenesis to Intervention. Norfolk, UK: Caister Academic Press, 2013; 539.
7. 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.
8. 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: F230–F236.
9. 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): 44–48.
10. Mussi-Pinhata M.M., Yamamoto A.Y., Britt R.M. et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clin Infect Dis* 2009; (15): 522–528.
11. Townsend C.L., Forsgren M., Ahlfors K., Ivarsson S.A., Tooksey P.A., Peckham C.S. Long-term Outcomes of Congenital Cytomegalovirus Infection in Sweden and the United Kingdom. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 56: (9): 1232–1239. DOI: 10.1093/cid/cit018.
12. Manicklal S., Emery V.C., Lazzarotto T., Boppana S.B., Gupta R.K. The «Silent» Global Burden of Congenital Cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: (1): 86–102. DOI: 10.1128/CMR.00062–12.
13. Yamamoto A.Y., Mussi-Pinhata M.M., Boppana S.B., Novak Z., Wagatsuma V.M., Oliveira P.F. et al. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: (3): 297.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.11.018.
14. Boppana S.B., Ross S.A., Fowler K.B. Congenital Cytomegalovirus Infection: Clinical Outcome. *Clin Infect Dis* 2013; 57: S4: S178–181. DOI: 10.1093/cid/cit629.
15. Buonsenso D., Serranti D., Gargiullo L., Ceccarelli M., Ranno O., Valentini P. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; (16): 919–935.
16. Fox G., Hoque N., Watts T. (Ed.) Oxford handbook of neonatology. New York: Oxford university press, 2010; 523.
17. Ghekiere S., Allegaert K., Cossey V., Van Ranst M., Cassiman C., Casteels I. Ophthalmological Findings in Congenital Cytomegalovirus Infection: When to Screen, When to Treat? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2012; (49): 274–282. DOI: 10.3928/01913913-20120710-03.
18. 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): 471–477.
19. Nigro G., Adler S.P. Hyperimmunoglobulin for Prevention of Congenital Cytomegalovirus Disease. *Clin Infect Dis* 2013; 57: S4: 193–195.
20. Nigro G. Maternal–fetal cytomegalovirus infection: From diagnosis to therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: (2): 169–174. DOI: 10.1080/14767050802609767.
21. Picone O., Teissier N., Cordier A.G., Vauloup-Fellous C., Adle-Biasset H., Martinovic J. et al. Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 2014; (34): 1–7. DOI: 10.1002/pd.4340.
22. Irizarry K., Honigbaum S., Demmler-Harrison G., Rippel S., Wilsey M.Jr. Successful Treatment with Oral Valganciclovir of Primary CMV Enterocolitis in a Congenitally Infected Infant. *Fetal Pediatr Pathol* 2011; (30): 437–441. DOI: 10.3109/15513815.2011.587501.
23. Bar-Meir M., Farrow K.N., Melin-Aldana H., Chadwick E.G. Cytomegalovirus Enterocolitis Mimicking Necrotizing Enterocolitis: Case Report and Review of the Literature. *J Ped Infect Dis* 2013; 2: (1): 71–75.
24. Khan R., Ranganathan M., Mondal T. Congenital Cytomegalovirus (Cmv) Infection and Ascending Aorta Dilation. *J Cardiol Curr Res* 2015; 4: (1): 00130. DOI: 10.15406/jccr.2015.04.00130.
25. 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: 828–834. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.014.
26. Nishida K., Morioka I., Nakamachi Y., Kobayashi Y., Imanishi T., Kawano S. et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. *Brain Dev* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2015.08.003>.
27. Capretti M.G., Lanari M., Tani G., Ancora G., Sciutti R., Marasco C. et al. Role of cerebral ultrasound and magnetic reso-

- nance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev* 2014; (36): 203–211. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.04.001.
28. Полин Р.А., Спутцер А.Р. Секреты неонатологии и перинатологии. Пер.с англ. Москва: БИНОМ, 2011; 622. [Polin R.A., Spitzer A.R. Secrets of Neonatology and Perinatology. Translation from English. Moscow: BINOM, 2011; 622. (in Russ)]
 29. Adler S.P., Nigro G. Fetal infections: Cytomegalovirus, Herpes simplex, and Varicella. In: Neonatology. A practical approach to neonatal diseases. G. Buonocore, R. Bracci, M. Weindling (Eds). Springer-Verlag, Italia, 2012; 869–879.
 30. Bernard S., Wiener-Vacher S., Abbeele T.V.D., Teissier N. Disorders in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics* 2015; 136: (4): e887–895.
 31. Turner K.M., Lee H.C., Boppana S.B., Carlo W.A., Randolph D.A. Incidence and Impact of CMV Infection in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2014; 133: e609–e615. DOI: 10.1542/peds.2013–2217.
 32. Duval M., Park A.H. Congenital cytomegalovirus: what the otolaryngologist should know. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; (22): 495–500.
 33. Павлова М.В., Федорова Н.Е., Гаджиева З.С., Адиева А.А., Евстигнеева Ж.В., Щербо С.Н. и др. Алгоритм лабораторной диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей и влияние терапии вифероном на течение внутриутробных инфекций. Педиатрия 2009; 87: (2): 55 – 62. [Pavlova M.V., Fedorova N.E., Gadzhieva Z.S., Adieva A.A., Evstigneeva Zh.V., Shherbo S.N. et al. Algorithm of laboratory diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in preterm infants and the effect of therapy with viferon intrauterine infections. *Pediatrrija* 2009; 87: (2): 55–62. (in Russ)]
 34. Ross S.A., Ahmed A., Palmer A.L., Michaels M.G., Sánchez P.J., Bernstein D.I. et al. Detection of Congenital Cytomegalovirus Infection by Real-Time Polymerase Chain Reaction Analysis of Saliva or Urine Specimens. *The Journal of Infectious Diseases* 2014; (210): 1415–1418. DOI: 10.1093/infdis/jiu263.
 35. Boppana S.B., Ross S.A., Shimamura M., Palmer A.L., Ahmed A., Michaels M.G. et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med* 2011; (364): 2111–2118. DOI: 10.1056/NEJMoA1006561.
 36. Lanary M., Lazzarotto T., Venturi V., Papa I., Gabrielli L., Guerra B. et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and symptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006; 117: e76–83.
 37. Boppana S.B., Fowler K.B., Pass R.F., Rivera L.B., Bradford R.D., Lakeman F.D., Britt W.J. Congenital cytomegalovirus infection: The association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr* 2005; (146): 817–823.
 38. Walter S., Atkinson C., Sharland M., Rice P., Raglan E., Emery V.C., Griffiths P.D. Congenital cytomegalovirus: association between dried blood spot viral load and hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F280–F285.
 39. Запорожан В.Н., Старец Е.А., Дубковская М.В. Особенности нервно-психического развития и слуха у детей с внутриутробной трансмиссией цитомегаловируса. Перинатология и педиатрия 2013; (2): (54): 44–46. [Zaporo-zhan V.N., Starec E.A., Dubkovskaya M.V. Features of mental development, and hearing in children with intrauterine transmission of cytomegalovirus. *Perinatologija i pediatrija* 2013; (2): (54): 44–46. (in Russ)]
 40. Forner G., Abate D., Mengoli C., Palù G., Gussetti N. High Cytomegalovirus (CMV) DNAemia Predicts CMV Sequelae in Asymptomatic Congenitally Infected Newborns Born to Women With Primary Infection During Pregnancy. *J Infect Dis* 2015; (212): 67–71. DOI: 10.1093/infdis/jiu627.
 41. Ross S.A., Novak Z., Fowler K.B., Arora N., Britt W.J., Boppana S.B. Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009; (28): 588–592. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181979a27.
 42. Park A.H., Mann D., Error M., Miller M., Firpo M.A., Wang Y. et al. Comparative analysis of detection methods for congenital cytomegalovirus infection in a guinea pig model. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; (139): 82–86. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.1090.
 43. Hashaw J.B., Dudgeon J.A., Marshall W.C. Viral diseases of the fetus and newborn. Philadelphia: Saunders, 1985; 335.
 44. Dreher A.M., Arora N., Fowler K.B., Novak Z., Britt W.J., Boppana S.B., Ross S.A. Spectrum of Disease and Outcome in Children with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr* 2014; 164: (4): 855–859. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.12.007.
 45. Goderis J., De Leenheer E., Smets K., Van Hoecke H., Keymeulen A., Dhooze I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 134: (5): 972–982. DOI: 10.1542/peds.2014–1173.
 46. Kimberlin D.W., Jester P.M., Sanchez P.J., Ahmed A., Arav-Boger R., Michaels M.G. et al. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *N Engl J Med* 2015; (372): 933–943. DOI: 10.1056/NEJMoA1404599.
 47. Kimberlin D.W., Lin C.Y., Sanchez P.J., Demmler G.J., Dankner W., Shelton M. et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003; (143): 16–25.
 48. Oshman A., Murthy V., Kollipara R., Kenneth Lord R., Oluola O. Intravitreal Ganciclovir for Neonatal Cytomegalovirus-Associated Retinitis: A Case Report. *J Perinatol* 2013; (33): 329–331. DOI: 10.1038/jp.2012.139.
 49. Tawse K.L., Bauman C.R. Intravitreal foscarnet for recurring CMV retinitis in a congenitally infected premature infant. *J AAPOS* 2014; 18: (1): 78–80.
 50. Lacker A., Acham A., Alborno T., Moser M., Engele H., Raggam R.B. et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol* 2008; (30): 1–6. DOI: 10.1017/S0022215108003162.
 51. Nassetta L., Kimberlin D., Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: (5): 862–867.
 52. Luck S.E., Emery V.C., Atkinson C., Sharland M., Griffiths P.D. Compartmentalized dynamics of cytomegalovirus replication in treated congenital infection. *J Clin Virol* 2016; (82): 152–158. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.07.018. Epub 2016 Jul 27.
 53. Erice A. Resistance of Human Cytomegalovirus to Antiviral Drugs. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: (2): 286–297.
 54. Choi K.Y., Sharon B., Balfour Jr., Belani K., Pozos T.C., Schleiss M.R. Emergence of antiviral resistance during oral valganciclovir treatment of an infant with congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *J Clin Virol* 2013; 57: (4): 356–360. DOI: 10.1016/j.jcv.2013.04.004.
 55. Hughes B.L., Gyamfi-Bannerman C. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: (6): B5–B11.
 56. Weng Y.H., Chu S.M., Lien R.I., Chou Y.H., Lin T.Y. Clinical experience with ganciclovir and anti-cytomegalovirus immunoglobulin treatment for a severe case of congenital cytomegalovirus infection. *Chang Gung Med J* 2003; 26: (2): 128–132.
 57. Aslam M., Anderson J.L., Guglietti D., Cardwell D. CMV-induced neonatal thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 2007; 24: (7): 429–434.
 58. Cekinović D., Golemac M., Pugel E.P., Tomac J., Cicin-Sain L., Slavuljica I. et al. Passive immunization reduces murine cytomegalovirus-induced brain pathology in newborn mice. *J Virol* 2008; 82: (24): 12172–12180. DOI: 10.1128/JVI.01214–08.

59. Дубковская М.В. Анализ факторов, связанных с тяжестью течения врожденной цитомегаловирусной инфекции. Перинатология и педиатрия 2011; (1): (45): 116–120. [Dubkovskaya M.V. Analysis of factors associated with the severity of congenital cytomegalovirus infection. Perinatologija i pediatrija 2011; (1): (45): 116–120. (in Russ)]
60. Cannon M.J., Stowell J.D., Clark R., Dollard P.R., Johnson D., Mask K. et al. Repeated measures study of weekly and daily cytomegalovirus shedding patterns in saliva and urine of healthy cytomegalovirus-seropositive children. BMC Infect Dis. 2014; 14: 569. DOI: 10.1186/s12879-014-0569-1.
61. Ross E.S., Dollard S.C., Victor M., Sumartojo E., Cannon M.J. The epidemiology and prevention of congenital cytomegalovirus infection and disease: Activities of the Centers For Disease Control and Prevention Workgroup. J Women's Health 2006; 15: (3): 224–229.
62. Van Zuylen W.J., Hamilton S.T., Naing Z., Hall B., Shand A., Rawlinson W.D. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical presentation, epidemiology, diagnosis and prevention. Obstet Med 2014; (7): (4): 140–146. DOI: 10.1177/1753495X14552719.
63. <http://www.cdc.gov/cmv/clinical/features.html>. Page last updated: June 17, 2016.
64. Cannon M.J., Westbrook K., Levis D., Schleiss M.R., Thackeray R., Pass R.F. Awareness of and behaviors related to child-to-mother transmission of cytomegalovirus. Prev Med 2012; 54: (5): 351–357. DOI: 10.1016/j.ypmed.2012.03.009.
65. Jeon J., Victor M., Adler S., Arwady A., Demmler G., Fowler K. et al. Knowledge and awareness of congenital cytomegalovirus among women. Infect Dis Obstet Gynecol 2006; (2006): 1–7.

Поступила 11.10.16

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить

Received on 2016.10.11

The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported