

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ [ПРОЕКТ] ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И  
ПРОФИЛАКТИКЕ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

## Содержание

Авторы клинических рекомендаций .....	3
Область применения .....	6
Общие положения .....	6
Методология .....	6
Термины и определения .....	9
Сокращения .....	10
Введение.....	10
Общие сведения .....	11
Этиология .....	11
Эпидемиология.....	11
Патогенез и патологическая анатомия.....	12
Классификации врожденной ЦМВИ .....	14
Клиническая картина .....	14
Диагностика врожденной ЦМВИ.....	15
Диагностика врожденной ЦМВИ в антенатальном периоде.....	15
Диагностика врожденной ЦМВИ у детей первого года жизни .....	17
Общие положения.....	17
Критерии диагностики врожденной ЦМВИ. Формулировка диагнозов .....	19
Лечение врожденной ЦМВИ .....	19
Антенатальная терапия .....	19
Постнатальная терапия .....	20
Организационные аспекты .....	20
Этиотропная терапия .....	20
Патогенетическая терапия .....	21
Симптоматическая терапия, физиотерапия .....	21
Профилактика врожденной ЦМВИ .....	22
Библиография .....	22

## Авторы клинических рекомендаций

Настоящие клинические рекомендации разработаны:

Фамилии, имена, отчества разработчиков	Место работы с указанием занимаемой должности, ученой степени и звания	Адрес места работы с указанием почтового индекса	Рабочий телефон с указанием кода города*
Васильев Валерий Викторович	Руководитель отдела врожденной инфекционной патологии – ведущий научный сотрудник ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, профессор, доктор медицинских наук	191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41 (кафедра – ул. Миргородская, д.3, КИБ им. С.П.Боткина, 8-е отделение)	
Володин Николай Николаевич	Президент РАСПМ, ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева		
Горланов Игорь Александрович	Заведующий кафедрой дерматовенерологии СПбГПМУ, профессор, доктор медицинских наук	194100 Санкт-Петербург, Литовская 2, кафедра дерматовенерологии	
Горшков Дмитрий Александрович	Врач реаниматолог отделения реанимации новорожденных ФБГУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»,	197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2	
Иванов Дмитрий Олегович	Директор института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова», заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова профессор, доктор медицинских наук	197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2	

Кузьмин Владимир Николаевич	Профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии , д.м.н.	Ленинский проспект, 117	
Курцер Марк Аркадьевич	Председатель совета директоров группы компаний «Мать и Дитя», член-корр РАН, профессор	МО, д. Лапино	
Леина Лариса Михайловна	Доцент кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ, кандидат медицинских наук	194100 Санкт-Петербург, Литовская 2, кафедра дерматовенерологии	
Лобзин Юрий Владимирович	Директор ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук	197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9.	
Милявская Ирина Романовна	Доцент кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ, кандидат медицинских наук	194100 Санкт-Петербург, Литовская 2, кафедра дерматовенерологии	
Овсянников Дмитрий Юрьевич	Зав кафедрой педиатрии РУДН, д.м.н.	Москва, Ул. Миклухо Маклая, 1	
Панкратьева Людмила Леонидовна	ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, зав. отделением, к.м.н.	Москва, ул. Саморы Машела, 1	
Петренко Юрий Валентинович	Заведующий НИЛ физиологии и патологии новорожденных института перинатологии и педиатрии ФБГУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова», главный неонатолог СЗФО России	197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2	
Федосеева Татьяна Александровна	Старший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных института перинатологии и педиатрии ФБГУ «СЗФМИЦ им. В.А.		

	Алмазова»		
Шабалов Николай Павлович	Заведующий кафедрой детских болезней Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова	197245, Санкт-Петербург, ул. Боткинская д. 8	

\*Вопросы и обращения к авторам Рекомендаций направляйте по электронной почте на адрес [info@raspm.ru](mailto:info@raspm.ru), указывая в теме письма «Проект клинических рекомендаций по врожденным инфекциям».

## **Область применения**

Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции, предназначены для применения в медицинских организациях Российской Федерации вне зависимости от формы их собственности, а также физическими лицами, осуществляющими медицинскую помощь в частном порядке.

## **Общие положения**

Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции разработаны для решения следующих задач:

- ▲ установление единых требований к порядку диагностики, лечения, реабилитации детей, больных врожденной цитомегаловирусной инфекцией, профилактике данного заболевания;
- ▲ унификация разработок базовых программ обязательного медицинского страхования и оптимизация медицинской помощи больным детям, больным врожденной цитомегаловирусной инфекцией;
- ▲ обеспечение оптимальных объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации;
- ▲ обоснования программы государственных гарантий оказания медицинской помощи населению, в том числе и детям;
- ▲ проведения экспертизы и оценки качества медицинской помощи объективными методами и планирования мероприятий по его совершенствованию;
- ▲ выбора оптимальных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации для конкретного больного;
- ▲ защиты прав пациента и врача при разрешении спорных и конфликтных вопросов.

Область распространения настоящих клинических рекомендаций – медицинские организации вне зависимости от их форм собственности.

## **Методология**

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, электронную библиотеку ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)). Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- ▲ консенсус экспертов;
- ▲ оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки уровней доказательств (Таблица 1):

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- ▲ обзоры опубликованных мета-анализов;
- ▲ систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2)

Сила	Описание
<b>A</b>	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
<b>B</b>	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
<b>C</b>	группа доказательств, включающая результаты исследований оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
<b>D</b>	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства, из исследований, оцененных, как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

При наличии отечественных данных по эффективности затрат на анализируемые вмешательства в рекомендованных для селекции/сбора доказательств базах данных, они учитывались при принятии решения о возможности рекомендовать их использование в клинической практике.

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Метод валидации рекомендаций:

- ▲ внешняя экспертная оценка;
- ▲ внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.



Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях представлены для дискуссии в предварительной версии. Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) [www.raspm.ru](http://www.raspm.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Ведение протокола:

## **Термины и определения**

В данных клинических рекомендациях использованы следующие термины, определения и сокращения

**Цитомегаловирусная инфекция** (далее – ЦМВИ) – широко распространенная вирусная инфекция, характеризующаяся многообразными проявлениями от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы (у лиц с иммунодефицитом и при внутриутробном поражении плода).

**Врожденная цитомегаловирусная инфекция** является результатом, как правило, трансплацентарной передачи возбудителя (при первичном заражении неиммунной беременной, реактивации ранее приобретенной инфекции во время беременности или при заражении иммунной беременной другим штаммом цитомегаловируса) от матери к плоду, реже – при заражении плода в интранатальном периоде (при наличии цитомегаловирусного поражения родовых путей).

В период новорожденности заболевание может протекать в манифестной и субклинической форме (последнее – чаще при заражении в интранатальном периоде).

## **Сокращения**

ИГХ – иммуногистохимический анализ

ИФА – иммуноферментный анализ

ИЦХ – иммуноцитохимический анализ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЦМВ - цитомегаловирус

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

ЦНС – центральная нервная система

(А), или (В), (С), (D) – сила рекомендаций А (В, С, D – соответственно)

## **Введение**

ЦМВИ – инфекция, вызываемая возбудителем из группы бета-герпесвирусов, характеризующаяся многообразными проявлениями от бессимптомного до генерализованного течения с тяжелым поражением ЦНС и других органов.

ЦМВИ встречается повсеместно. Уровень пораженности населения этой инфекцией в большинстве стран мира колеблется от 50 до 90 % и значительно варьирует в различных популяциях даже в пределах одной страны в зависимости этнических и социально-экономических факторов.

В Российской Федерации частота серопозитивности составляет от 50 % до 80 %. Наибольший риск инфицирования плода ЦМВ и развитие тяжелых форм заболевания отмечается в тех случаях, когда беременная переносит первичную ЦМВИ. Частота первичной ЦМВИ у женщин во время беременности не превышает 1%. Внутриутробное инфицирование плода ЦМВ у женщин с первичной ЦМВИ достигает 40-50%. При этом у 5-18% инфицированных детей развивается манифестная форма заболевания с тяжелым течением. Трансплацентарное инфицирование в 1 триместре приводит к порокам развития ЦНС, хориоретинитам, блокаде проводящих путей сердца. Инфицирование на более поздних сроках может приводить к развитию прогрессирующей желтухи, геморрагическому синдрому, гепатоспленомегалии, пневмонии. В дальнейшем у этих детей велика вероятность (90%) развития нарушений слуха, эпилепсии, задержки умственного и психомоторного развития, атрофии зрительного нерва, различных нарушений речи.

При вторичной инфекции в период беременности факторы специфического иммунитета у матери (анти ЦМВ-антитела, анти ЦМВ Т (СД 8)-лимфоциты обеспечивают действенную защиту плода от инфицирования и развития тяжелых форм болезни. В результате риск внутриутробного инфицирования ЦМВ не превышает 2%.

Следует особо подчеркнуть, что дифференцировать реактивацию латентной ЦМВИ и суперинфекцию другим штаммом можно только с помощью молекулярного анализа выделенных изолятов.

В странах Западной Европы и Северной Америки ЦМВИ рассматривается как самая частая врожденная вирусная инфекция (до 2,2 % живорожденных).

При этом в отличие от других инфекций группы TORCH, тяжелые поражения плода при ЦМВИ могут развиваться в любом триместре беременности.

Примерно у 50 % детей с врожденной ЦМВИ наблюдаются анте- и постнатальные признаки заболевания: внутриутробная задержка развития, микроцефалия, гепатоспленомегалия, петехиальная экзантема, желтуха, хориоретинит, тромбоцитопения, анемия. До 30 % таких детей погибают в первые годы жизни (три четверти – в возрасте до 12 месяцев) на фоне нарастающей диссеминированной коагулопатии, печеночной недостаточности (первичный цирроз), вторичных бактериальных осложнений.

В 10-15 % случаев врожденной ЦМВИ, протекающей субклинически в период новорожденности, позднее развиваются клинически значимые проявления заболевания – задержка психомоторного развития, нейросенсорная глухота, нарушения функции зрения.

## **Общие сведения**

### **Этиология**

Возбудитель относится к виду *Cytomegalovirus hominis*, подцарству *Deoxyvira*, классу *Deoxycubika*, порядку *Haplovirales*, семейству *Herpesviridae* (герпесвирус человека 5 типа), подсемейству *Betahepresviridae*, роду *Cytomegalovirus*. Зарегистрировано 4 штамма ЦМВ (АД<sub>169</sub>, Davis, Towne, Kerr), все они патогенны для человека.

Для поддержания в условиях лаборатории ЦМВ требует систематических пассажей в клеточных культурах (фибробластов гомологичных хозяев, диплоидных клеток из легких эмбриона человека).

### **Эпидемиология**

Источником инфекции является человек, зараженный ЦМВ. После первичной инфекции выделение вируса из организма обычно продолжается несколько месяцев. При заражении в перинатальный период непрерывное выделение вируса продолжается 4-8 лет. Как у взрослых, так и у детей состояние латентной инфекции может прерываться периодическими рецидивами, во время которых вновь начинается выделение вируса.

У инфицированного человека вирус обнаруживается во внутренних органах, крови, ликворе, слюне, моче, влагалищном секрете, сперме, грудном молоке, слезной жидкости.

Основными механизмами заражения ЦМВ являются контактный и воздушно-капельный. Контактный механизм реализуется естественными и искусственными путями.

Естественные пути передачи возбудителя являются доминирующими. Заражение восприимчивого человека происходит при непосредственном контакте с источником инфекции (при поцелуях, половым путем) или опосредованно – через контаминированную вирусом посуду, зубные щетки, игрушки. Из-за низкой концентрации вируса в выделениях и лабильности возбудителя для передачи инфекции необходим длительный и близкий контакт.

Заражение плода реализуется при трансплацентарной передаче от матери к плоду, которая возможна в течение всей беременности. Особую опасность для плода представляет первичная ЦМВИ у беременных. При интранатальном заражении первые клинические проявления заболевания новорожденного могут манифестировать после 20 суток жизни (вплоть до 6 месяцев).

10-30% беременных серонегативны. Реальная частота врожденной ЦМВИ среди новорожденных не превышает 0,2-2,5 %, так как риск инфицирования плода, тяжесть и прогноз заболевания при врожденной ЦМВИ зависит не столько от наличия вируса в организме, сколько от активности инфекционного процесса в период беременности.

Таблица 1

Риск инфицирования плода при различных вариантах течения ЦМВИ в период беременности.

Вариант течения ЦМВИ	Наличие вирусемии	Антигены ЦМВ	Анти-ЦМВ антитела	Риск инфицирования плода
Латентная	Нет	Не обнаруживаются	Ig G	Крайне низкий
Персистирующая	Нет	Обнаруживаются	IgG	Менее 2%
Реактивированная	Есть	Обнаруживаются	Нарастают IgG, возможно появление IgM	Менее 8%
Первичная	Есть	Обнаруживаются	IgM, постепенное нарастание низкоавидных IgG в «парных сыворотках»	30-50%

При антенатальном инфицировании плода в подавляющем большинстве случаев имеет место трансплацентарный путь передачи ЦМВ.

При интранатальном инфицировании вирус поступает в организм за счет аспирации, заглатывания инфицированных околоплодных вод или секретов родовых путей матери.

Новорожденный может быть заражен ЦМВ инфицированным молоком, что имеет особое значение для детей с экстремально низкой массой тела при рождении.

Инфицирование детей ЦМВ в родах или сразу после рождения обычно не ассоциируется с клинически выраженной болезнью, иначе реагируют недоношенные дети с ЭНМТ, у которых постнатальное инфицирование приводит к поражению дыхательных путей (пневмония, бронхолит). В то же время даже при бессимптомном течении врожденной ЦМВИ у 5-17% детей в дальнейшем могут быть различные нарушения здоровья.

Искусственный путь реализуется при заражении ЦМВ реципиентов компонентов крови и органов.

### ***Патогенез и патологическая анатомия***

Вирус цитомегалии, поступивший в ранее неинфицированный организм, проникает внутрь клеток и начинает активно реплицироваться. Результатом репликации является формирование дочерних вирусных частиц, которые выходя из инфицированной клетки,

«покрываются» внешней оболочкой. При этом внешняя оболочка вирионов образуется при участии клеточной мембраны поврежденной цитомегаловирусом клетки.

ЦМВ репродуцируется в лимфоцитах, моноцитах крови, персистирует в лимфоидных органах. Вирус имеет низкую вирулентность, выраженный тропизм к клеткам эпителия протоков слюнных желез, где медленно размножается без поражения клеток. Инфицирование слюнных желез ЦМВ происходит в результате трансэпителиальной миграции лимфоцитов и гистиоцитов. В лимфоцитах, макрофагах и эпителиальных клетках может накапливаться до 10 000 вирусных частиц, образуя внутриядерные включения. Пораженные ЦМВ клетки гипертрофируются, ядра в них увеличиваются в размерах. В результате этого инфицированные клетки приобретают типичные для цитомегалии признаки в виде «совиного глаза» – увеличенная в размерах клетка, в которой протоплазма из-за большого диаметра ядра визуализируется лишь в виде очень тонкой полоски.

После инфицирования ЦМВ присутствует в организме в латентной форме, в основном в мононуклеарных клетках периферической крови, периодически реактивируясь.

ЦМВ характеризуется значительным антигенным разнообразием. Поэтому при инфицировании серопозитивного человека другим штаммом ЦМВ формирование специфического иммунитета против данного возбудителя будет происходить, как и при первичном контакте. Следует отметить, что наработанные ранее тип- и группоспецифические антитела к другим штаммам ЦМВ будут сдерживать активную репликацию вируса. Однако действенная иммунная защита (достаточный уровень специфических анти-ЦМВ-АТ и специфических «клеток-киллеров») сформируется только к 14-28 дню от момента инфицирования данным штаммом вируса.

ЦМВИ является **первичной** в том случае, если инфицирование вирусом цитомегалии и развитие инфекционного процесса происходит у ранее серонегативного пациента.

Если серонегативная беременная женщина инфицируется вирусом цитомегалии, то из-за транзиторных особенностей иммунитета в этот период возможна более активная репликация ЦМВ, сопровождающаяся вiremией.

Виремия, особенно при состояниях, приводящих к нарушению плацентарного барьера, способствует трансплацентарной передаче инфекции. Поступивший в организм плода вирус активно реплицируется и распространяется в организме, что обусловлено медленным нарастанием концентрации специфических Ig G (способных к трансплацентарному проникновению) в крови матери и незрелостью иммунитета плода.

Степень поражения плода при этом зависит от интенсивности размножения вируса и от периода гестации, в который происходит развитие инфекции. Соответственно, возможны как минимальные проявления заболевания (бессимптомные, субклинические формы), так и тяжелые поражения.

При **вторичной** инфекции (реактивации латентной ЦМВИ или реинфекция новым штаммом ЦМВ) репликация ЦМВ происходит в условиях «иммунологического пресса», интенсивность вирусной репликации и степень вiremии при этом существенно сдерживаются за счет наличия видо- и группоспецифических антител, что определяет значительно меньший риск передачи инфекции плоду, а также более легкое течение ЦМВИ у плода и новорожденного (плод одновременно с ЦМВ получает от серопозитивной матери и антитела, препятствующие репликации вируса и ограничивающие его распространение).

Патологические изменения при ЦМВИ могут иметь различную степень выраженности и носить локальный или диффузный характер. Гистопатологические

изменения варьируют от фокальных паренхиматозных или перивентрикулярных некрозов до микроглиальных узелков (глиоза) и разбросанных клеток-цитомегалов. Некротические изменения на начальных стадиях сопровождаются воспалительной инфильтрацией, состоящей из циркулирующих мононуклеарных клеток, главным образом моноцитов.

Тяжелые поражения ЦНС, обусловленные ранней вирусной диссеминацией, более часто возникают при инфицировании на ранних сроках беременности. Вероятной причиной является более высокая чувствительность нейронов, проходящих дифференцировку, к репликации ЦМВ на протяжении первого триместра гестации в отличие от уже дифференцированных нейронов, более устойчивых в эксперименте к инфицированию ЦМВ на поздних сроках беременности.

### **Классификации врожденной ЦМВИ**

МКБ-10:

P35.2 – врожденная цитомегаловирусная инфекция

Клиническая классификация:

Острая врожденная ЦМВИ (клинические формы):

- манифестная форма (с указанием ведущих проявлений)
- субклиническая форма (с указанием способа верификации диагноза).
- Осложнения

### **Клиническая картина**

Если первичное постнатальное инфицирование проходит обычно бессимптомно, хотя могут быть ОРЗ, пневмонит, сиалоаденит у детей первых месяцев жизни, мононуклеозоподобный синдром с легким гепатитом у подростков и взрослых, то при первичных и приобретенных ИДС, в частности ВИЧ-инфекции, ЦМВ может активироваться и приводить к тяжелым поражениям легких, глаз, печени, ЖКТ (колит), головного мозга.

В целом, среди новорожденных с врожденной симптоматической ЦМВИ наблюдается высокая частота недоношенности (более 30%), ЗВУР в 50%, в половине случаев – микроцефалия, желтуха и гепатоспленомегалия-в 60-67%. Выявляются также, петехии, повышение аминотрансфераз, гипербилирубинемия, тромбоцитопения, неврологические отклонения(летаргия, судороги). Указанные признаки не являются патогномичными!

**Врожденная ЦМВИ, манифестная форма** является результатом трансплацентарного заражения плода, как правило, при первичной ЦМВИ у беременной во втором-начале третьего триместров беременности. Наиболее тяжелым является «цитомегаловирусное заболевание с включениями», характеризующееся поражением костного мозга, печени, ЖКТ и нервной системы. Клинические симптомы: низкая масса при рождении, желтуха (гемолитическая и печеночная), гепатит, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром (петехии, мелена и др.) как следствие тромбоцитопении и коагулопатии), пневмония, судороги, менингоэнцефалит, ВЖК, ПВЛ, интерстициальный нефрит, хориоретинит, кератоконъюнктивит.

В ликворе обнаруживается повышение белка и умеренный плеоцитоз, в моче – ЦМВ-клетки. При нейросонографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии мозга выявляют перивентрикулярные кальцификаты, вентрикуломегалию, микроцефалию. Наиболее частыми радиографическими отклонениями, формирующимися в дальнейшем, являются атипичный рисунок извилин коры в виде

лисэнцефалии или полимикригии, гипоплазия мозжечка, атрофия коры мозга и задержка миелинизации.

Летальность составляет 10-20%.

**Врожденная ЦМВИ, субклиническая форма** В этом случае клинические и инструментальные признаки заболевания у новорожденного отсутствуют, диагноз инфекционного заболевания устанавливается на основании лабораторных исследований (см. Диагностика врожденной ЦМВИ). У значительной части таких детей (до 15 %) в течение первых 3-6 месяцев жизни постепенно начинают формироваться задержка психомоторного развития, нейросенсорная тугоухость, хориоретинит, дефекты зубов («поздние» проявления врожденной ЦМВИ).

Снижение слуха (вплоть до глухоты) может прогрессировать в течение нескольких лет.

Осложнения.

Микроцефалия, детский церебральный паралич, эпилепсия, атрофия зрительных нервов, задержка развития и низкий IQ, хронические гепатиты и циррозы печени, поражения почек (кистозные дисплазии, нефротический синдром), пневмосклероз.

Цитомегаловирус также поражает внутреннее ухо, приводя к глухоте примерно у 60% детей с симптомной неонатальной цитомегалией и у 6% инфицированных, не имеющих в неонатальном периоде какой-либо клинической симптоматики. **Согласно Red Book (2015)** ~ 25% всех **потерь слуха** обусловлено перенесенной внутриутробно цитомегалией. Вирус также может поражать зубы, вызывая аномалии прикуса, желтый цвет эмали зубов.

## **Диагностика врожденной ЦМВИ**

### ***Диагностика врожденной ЦМВИ в антенатальном периоде***

Антенатальная диагностика врожденной ЦМВИ базируется на выявлении первичной ЦМВИ у беременной, реактивации латентной или факта суперинфекции новым штаммом ЦМВ (В).

Стандартом обследования беременной является определение величины специфических антител классов Ig M и Ig G, величины avidности Ig G в сыворотке крови методами иммуноферментного (далее – ИФА) или иммунохемилюминисцентного анализов (далее – ХЛИА), выполняемых первично при постановке диагноза «беременность» (В).

Первичная ЦМВИ у беременной диагностируется на основании обнаружения сероконверсии (появление и нарастание специфических Ig G) методами ИФА или ХЛИА при исследовании в динамике или обнаружении специфических Ig M в 2-х пробах (у беременной IgM сохраняются до 5 недель) и/или в сочетании с низкоavidными (менее 30 %) Ig G (В).

Реактивация латентной ЦМВИ или суперинфекция новым штаммом ЦМВ диагностируется в случае выявления 4-кратного нарастания величины специфических Ig G с avidностью более 60 %, независимо от наличия/отсутствия специфических Ig M методами ИФА/ХЛИА при исследованиях в динамике с интервалом в 4-6 недель, выполненных в одной и той же лаборатории (С).

В связи с широким распространением инфекции и бессимптомным ее течением, в настоящее время всем беременным, встающим на учет в женскую консультацию, проводятся скрининговые обследования на наличие ЦМВ антител. У серонегативных

женщин с симптомами первичной инфекции проводят повторные исследования через 3-4 недели для подтверждения сероконверсии.

Если лабораторный скрининг/мониторинг беременных на ЦМВИ не является обязательным в регионе в соответствии с регламентирующим документом, такое обследование должно быть проведено по клинико-инструментальным показаниям (С).

**Клинические показания:**

- возраст беременной младше 20 лет (С);
- беременные, перенесшие (особенно, в первой половине беременности) ОРЗ-подобное заболевание с незначительными катаральными проявлениями, в сочетании с лимфаденопатией, гепатолиенальным синдромом (С);
- беременные, у которых в периферической крови выявлены атипичные мононуклеары (D);
- беременные, работающие в организованных детских коллективах (детский сад, школа), а также беременные, чьи дети посещают эти коллективы (D).

**Показания к обследованию, определяющиеся результатами инструментальных исследований (ультразвуковые признаки ЦМВИ плода):**

- задержка внутриутробного развития плода;
- церебральная вентрикуломегалия;
- микроцефалия;
- внутричерепные кальцификаты;
- асцит, гидроторакс;
- «неиммунная водянка» плода;
- мало- или многоводие;
- гиперэхогенность кишечника плода;
- кальцификаты в печени.
- утолщение и кальцификаты в плаценте

При наличии лабораторных и клинико-инструментальных признаков первичной (обострения латентной, суперинфекции) ЦМВИ рекомендуется исследование амниотической жидкости, полученной при амниоцентезе (выполняется не ранее 7 недель от предполагаемого времени начала заболевания/обострения/суперинфекции и не ранее 21-й недели гестации) методом ПЦР или вирусологическим методом (культивирование ЦМВ) (В).

Кордоцентез не рекомендуется, так как не имеет диагностических преимуществ перед амниоцентезом для диагностики врожденной ЦМВИ (В)

При отсутствии возможности выполнения амниоцентеза беременной рекомендуется проведение этиотропной терапии ЦМВИ (см. Профилактика врожденной ЦМВИ) (С). В этом случае, а также в случае отсутствия при первичном ультразвуковом исследовании плода признаков врожденной ЦМВИ (см. выше) выполняются повторные ультразвуковые исследования плода в режиме скрининга каждые 2-3 недели (С).

Выявление в ходе ультразвукового мониторинга плода признаков прогрессирования врожденной ЦМВИ может являться показанием для искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям до 16 недель(С) с обязательным проведением пренатального консилиума с участием акушера-гинеколога, неонатолога, инфекциониста, клинического психолога (В).



## Диагностика врожденной ЦМВИ у детей первого года жизни

### Общие положения

К сожалению, многие ВУИ в период новорожденности не имеют специфической клинической картины и диагностика TORCH-инфекций только по клиническим проявлениям (без привлечения специфических микробиологических исследований) приводит к диагностическим ошибкам в 90–95% случаев. Диагноз ВУИ обосновывают совокупностью:

- анамнестических,
- клинических
- лабораторных данных.

Обследованию подлежат новорожденные из групп высокого риска ВУИ.

#### *Факторы риска антенатальных инфекций*

- 1.отягощенный акушерский анамнез (выкидыши, мертворождения, невынашивание предыдущих беременностей, рождение детей с множественными пороками развития или умерших в раннем возрасте);
- 2.аномалии течения настоящей беременности и родов (угроза прерывания беременности, многоводие, преждевременное отхождение вод, преждевременные роды, приращение плаценты, преждевременная отслойка плаценты);
3. перенесенные матерью во время беременности инфекционные процессы, в том числе ОРВИ;
- 4.рождение ребенка с признаками ЗВУР, ВПР
- 5.острая неонатальная гидроцефалия;
- 6.кожные экзантемы при рождении;
- 6.желтуха неясного генеза;
- 7.неврологическая симптоматика, появляющаяся впервые через несколько дней после рождения.
8. Геморрагический синдром
9. Нейросенсорная тугоухость

Показания к лабораторно-инструментальному обследованию для исключения/верификации врожденной ЦМВИ у детей первого года жизни:

- наличие у новорожденного клинических признаков врожденной инфекции безотносительно к возможной этиологии;
- документированная первичная ЦМВИ, реактивация латентной, суперинфекция новым штаммом ЦМВ у матери во время беременности независимо от наличия/отсутствия клинических проявлений заболевания у ребенка;
- признаки поражения последа ЦМВ при патоморфологическом исследовании, а также выявление антигенов ЦМВ в последе иммуногистохимическим (далее – ИГХ) или иммуноцитохимическим (далее – ИЦХ) методами, генетического материала возбудителя методом ПЦР (если такие исследования проводились);
- признаки внутриутробной инфекции, выявленные антенатально.

Необходимый минимум первичных исследований для этиологической верификации заболевания при подозрении на врожденную ЦМВИ **у новорожденных:**

- исследование сыворотки крови (слюны, мочи, ликвора) новорожденного (**и матери, субстрат – сыворотка крови**) одновременно количественно на Ig M и Ig G к ЦМВ методом ИФА (или ХЛИА) с указанием пороговых значений

чувствительности по данной тест-системе (для Ig G – в МЕ/мл, для Ig M – в условных единицах, в виде коэффициента позитивности или величин оптической плотности исследуемого образца и положительной контрольной сыворотки) (С).

– ПЦР (кровь, моча, слюна, ликвор) – качественный и количественный анализ с определением числа копий вируса (А)

– Быстрый культуральный метод – БКМ (Shell vial assay) (В)

**Первый забор крови для серологических исследований у новорожденного должен быть сделан ДО введения иммуноглобулинов!**

Для этиологической верификации обязательно должны использоваться (при возможности выполнения) определение авидности IgG (D), ПЦР (кровь, лейкоконцентрат, моча, слюна, ликвор) (С), ИЦХ с использованием моноклональных сывороток (кровь, ликвор) (С).

Другие лабораторные и инструментальные исследования выполняются по клиническим показаниям.

Первичное обследование выполняется в максимально ранние сроки жизни (в родильном доме). При переводе новорожденного в отделение патологии новорожденных (детской больницы, перинатального центра и др.) результаты исследований, выполненных в родильном доме, вносятся в переводной эпикриз с обязательным указанием даты забора биологических образцов, порогов чувствительности тест-систем и контактной информации лабораторий, проводивших исследование.

Если первичное обследование в родильном доме не выполнено, оно должно быть проведено в отделении патологии новорожденных в течение первых суток после поступления больного. При этом следует учитывать, что повторные лабораторные исследования целесообразно выполнять в той же лаборатории, где были выполнены первичные.

Если в родильном доме по результатам наблюдения матери во время беременности документирована первичная ЦМВИ (обострение латентной, суперинфекция новым штаммом ЦМВ) или такую возможность нельзя было исключить), или выявлялись антенатальные признаки врожденных инфекций, но клинических проявлений формы врожденной ЦМВИ у новорожденного в период пребывания в родильном доме не выявлено, мать и ребенок выписываются под наблюдение педиатра и инфекциониста поликлиники. В выписном эпикризе максимально подробно указываются результаты проведенных исследований (или даты забора биологических образцов с указанием – «в работе») с указанием порогов чувствительности серологических реакций и контактная информация лабораторий, выполнявших исследования.

Если в этих ситуациях окончательный диагноз не сформулирован в родильном доме (исследования не проводились или их результаты не были получены), в рекомендациях по выписке указывается необходимость обследования новорожденного и реализации динамического наблюдения в амбулаторных условиях для исключения/подтверждения субклинической формы врожденной острой ЦМВИ, врожденной хронической ЦМВИ.

В этом случае верификация (исключение) врожденной ЦМВИ осуществляется амбулаторно специалистами детской поликлиники (педиатр, инфекционист) на основании исследований уровней специфических антител и авидности Ig G в сыворотке крови, результатов ПЦР и ИЦХ в доступных биологических субстратах, выполненных в динамике (С). При невозможности выполнить ПЦР- и ИЦХ-исследования и недостаточной информативности динамических серологических исследований для дополнительного обследования ребенок должен быть направлен в учреждение, осуществляющее

полноценное обследование и лечение детей, больных врожденными инфекциями, определенное локальными руководящими документами).

Другие лабораторные и инструментальные исследования (биохимические, лучевые и т.д.) на амбулаторном этапе выполняются по клиническим показаниям.

### **Критерии диагностики врожденной ЦМВИ. Формулировка диагнозов**

Диагноз «**Врожденная острая ЦМВИ, манифестная форма**» устанавливается новорожденному **при наличии клинических проявлений** заболевания, **и этиологической верификации одним из следующих способов:**

- обнаружение специфических Ig M (выявленных дважды с интервалом между исследованиями 5-7 суток методами ИФА или ХЛИА) (С);
- положительной ПЦР (В) или выявлении антигенов ЦМВ методом ИЦХ в заведомо стерильных субстратах (кровь, ликвор) (В);
- идентификации ЦМВ вирусологическим методом в заведомо стерильных образцах – БКМ (В);
- отсутствием снижения величины специфических Ig G в сыворотке крови ребенка при их определении в возрасте 6 недель (в сравнении с исходным уровнем величина снижается менее, чем на 40%) (С);
- сероконверсии (появлении и нарастании специфических Ig M или Ig G) при условии выполнения исследования в **ОДНОЙ** и **ТОЙ ЖЕ** лаборатории, **ОДНИМ** и **ТЕМ ЖЕ** методом (В).

Диагноз «**Врожденная острая ЦМВИ, субклиническая форма**» устанавливается ребенку первого года жизни **при отсутствии клинических проявлений** заболевания в период новорожденности, **и этиологической верификации одним из способов, перечисленных для манифестной формы врожденной острой ЦМВИ.**

Диагноз «врожденная ЦМВИ» не может быть установлен на основании однократного выявления у ребенка первого года жизни специфических Ig G любой авидности (D).

Врожденный характер заболевания может быть подтвержден путем выделения вируса из глоточного мазка или пробы мочи, взятых в течение первых 3 недель жизни новорожденного (на монослойных культурах фибробластов эмбриона человека или диплоидных культур клеток легких человека с последующим микроскопическим определением цитопатогенного действия вируса), либо путем выявления генетического материала ЦМВ (в ПЦР), его антигенов (в ИЦХ) в заведомо стерильных субстратах (оптимально – со 2-х по 7-е сутки жизни) (В).

### **Лечение врожденной ЦМВИ**

#### **Аntenатальная терапия**

Методом антенатальной терапии врожденной ЦМВИ на сегодняшний день является применение гипериммунного иммуноглобулина (Неоцитотект) 200 МЕ/кг/сут внутривенно в течение 3 дней (В) – нивелирует УЗ- маркеры заболевания, а также способствует элиминации вируса к возрасту 6 мес по данным лабораторного обследования.

## **Постнатальная терапия**

### **Организационные аспекты**

Лечение **новорожденных с манифестной формой острой врожденной ЦМВИ проводится в стационарных условиях** .

. Ребенок должен быть переведен в отделение патологии новорожденных (детской многопрофильной больницы, регионального перинатального центра – в зависимости от принятой в регионе практики) в максимально возможные ранние сроки.

Лечение на амбулаторном этапе проводится специалистами поликлиники (педиатр, инфекционист – обязательно, другие специалисты – при наличии показаний) с учетом установленного окончательного диагноза, рекомендаций родильного дома, специалистов отделения патологии новорожденных, сформулированных в соответствующих выписках, а так же специалистов перинатальных центров или других учреждений, определенных локальными руководящими документами, осуществляющих полноценное обследование и лечение детей, больных врожденными инфекциями).

Рекомендации по организации питания и режиму определяются наличием и степенью выраженности нарушений со стороны органов и систем.

### **Этиотропная терапия**

Противовирусные препараты.

Ганцикловир (цивелин) ингибирует ДНК-полимеразу ЦМВ и тем самым его репликацию. Вводят внутривенно медленно в течении 1 часа 6 мг/кг (разовая доза) 2 раза в день. Курс 14-21 день, затем при необходимости продолжения терапии, переходят на прием внутрь 6 мг/кг в сутки. Применяют лишь при жизнеугрожающем течении болезни у новорожденных.

Валганцикловир ( предшественник ганцикловира) является менее токсичным по сравнению с ганцикловиром. Нейтропения развивается у 34% больных, леченных ганцикловиром и у 20%, получавших валганцикловир. **(Red Book 2015). Валганцикловир назначается энтерально, внутрь 16 мг/кг 2 раза в сутки в течении 6 месяцев . При невозможности назначить внутрь валганцикловир, ребенку в/в назначают ганцикловир.**

Безопасным и достаточно эффективным методом лечения при ЦМВИ считается применение антицитомегаловирусного иммуноглобулина НеоЦитотект, 1 мл которого содержит 100 МЕ нейтрализующей активности внутривенно в дозе 1 мл/кг массы тела через 1 день или 4 мл/кг каждые 4 дня до обратного развития симптомов заболевания. Обычный курс не менее 6 введений.

Целесообразность использования в комплексной терапии ЦМВИ у новорожденных Пентаглобина обусловлена не только содержанием в нем антител к ЦМВ 15-20 МЕ/мл, но и тем, что ЦМВ, угнетая иммунитет, способствует развитию на фоне ЦМВИ тяжелых бактериальных инфекций.

Интерферон альфа 2 b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами (ВИФЕРОН суппозитории) проявляет иммуномодулирующее противовирусное действие. Лечебный препарат Виферон показан для использования в комплексной терапии ЦМВИ новорожденным:

>34 недель по 150 000 МЕ 2 раза/сутки курсом 5 суток. Рекомендованы 2-5 курсов терапии с интервалом между курсами в 5 суток

< 34 недель по 150 000 МЕ 3 раза/сутки курсом 5 суток. Рекомендованы 2-5 курсов терапии с интервалом между курсами в 5 суток

### **Врожденная ЦМВИ, манифестная форма.**

**Валганцикловир, внутрь 16 мг/кг 2 раза в сутки. Длительность лечения до 6 месяцев.**

При невозможности назначения препарата внутрь - Ганцикловир: 5-7,5 мг/кг массы тела в сутки путем двукратных внутривенных инфузий в течение 14-21 дней (до исчезновения клинических симптомов)

Неоцитотектом (1 мл/кг капельно каждые 48 часов) – всего 10 введений (В).

### **Врожденная ЦМВИ, субклиническая форма.**

**При бессимптомной форме не должны назначаться противовирусные препараты за исключением препарата Неоцитотект при наличии копий ЦМВ в доступных биологических жидкостях.**

Неоцитотект (1 мл/кг капельно каждые 48 часов) – всего 6 введений (С). Критерий эффективности – отрицательные результаты ПЦР через месяц после окончания лечения (D).

Решение о прекращении этиотропной терапии или ее пролонгировании принимается по результатам клинико-лабораторной и инструментальной оценки динамики заболевания (целесообразна консультация эксперта) (D).

Если после отмены этиотропной терапии наблюдается рецидив заболевания, она возобновляется по схеме, указанной выше (В).

После выписки ребенка из стационара этиотропная терапия продолжается амбулаторно под наблюдением педиатра, инфекциониста поликлиники, перинатального центра или других учреждений, определенных локальными руководящими документами, осуществляющих полноценное обследование и лечение детей, больных врожденными инфекциями (D). Момент окончания этиотропной терапии также определяется этими специалистами (целесообразна консультация эксперта).

### **Патогенетическая терапия**

Объем и характер патогенетической терапии определяются ведущими синдромами. Развитие признаков внутренней гидроцефалии и стойкой внутричерепной гипертензии может стать показанием к хирургическому восстановлению ликвородинамики (шунтирование). При наличии острого хориоретинита назначается парабульбарное и системное введение глюкокортикоидов по назначению офтальмолога.

Применение интерферонов, их индукторов, других неспецифических иммуностимулирующих средств (иммуномодуляторов) НЕ рекомендуется в связи с отсутствием опубликованных результатов многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований их эффективности (D).

**Интенсивная терапия** осуществляется по общим правилам, принятым в реаниматологической практике.

### **Симптоматическая терапия, физиотерапия**

Симптоматическая терапия, физиотерапевтические методы лечения применяются в качестве составляющей части комплексной терапии. Перечень конкретных методик и способы их применения зависят так же от доминирующих клинических проявлений (D).

### **Профилактика врожденной ЦМВИ**

Основные мероприятия профилактики врожденной ЦМВИ:

- выявление серонегативных беременных, доведение до них информации о факторах и способах заражения ЦМВ, их лабораторный мониторинг;

*Планирование беременности и беременность.* Определение серологического статуса женщины позволяет выделить группу «высокого риска» - серонегативных женщин, которые, при заражении во время беременности (или незадолго до зачатия) имеют значительный риск передачи ЦМВ плоду. (В). Эти женщины нуждаются в рекомендациях по предотвращению заражения, серологическом мониторинге, именно они в перспективе могут быть объектом вакцинации (см. ниже).

На уже инфицированных женщин в меньшей степени распространяются требования по предупреждению заражения. Этим пациентам также может быть рекомендован мониторинг с целью своевременного выявления рецидива ЦМВИ или первичного заражения другим штаммом вируса (D).

Для того чтобы беременная женщина приобрела ЦМВИ, чаще всего должен произойти неоднократный прямой перенос слюны, мочи, спермы или других жидкостей организма от инфицированного человека. Необходимо оберегать беременных от контактов с детьми, больными врожденной ЦМВИ, т.к. они выделяют вирус во внешнюю среду до 5 лет и дольше. В случае рождения женщиной ребенка с ЦМВИ следующую беременность следует рекомендовать не ранее, чем через 2 года (В).

При выявлении признаков острой/обострения латентной/суперинфекции новым штаммом ЦМВ у беременной целесообразно проведение этиотропной терапии (после 20 недели гестации): валцикловир по 500 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 суток, с 12 недель – Неоцитотект как стратегия профилактики инфицирования плода. Критерий эффективности – отрицательная ПЦР крови, слюны, мочи при исследовании через 4 недели после окончания лечения (D).

При цитомегаловирусном поражении родовых путей рекомендуется проведение санации (включая местное назначение препаратов ацикловира), рекомендации по предупреждению повторного заражения. Контроль эффективности терапии – отрицательная ПЦР в мазках со слизистой оболочки влагалища и цервикального канала (не менее 3 образцов) через 2 недели после окончания курса терапии.

*Специфическая профилактика.* В настоящее время существует несколько рекомбинантных вакцин против ЦМВИ, проходящих (или закончивших) 2-ю фазу клинических исследований. Так, при введении серонегативным женщинам вакцины, созданной на основе рекомбинантного гликопротеида В с адьювантом MF59, частота заражения ЦМВ на протяжении периода наблюдения (42 месяца) была в два раза ниже, чем в группе женщин, получивших плацебо (С).

### **Библиография**

1. Bristow B.N. Congenital Cytomegalovirus Mortality in the United States, 1990–2006 / Bristow B.N., O'Keefe K.A., Shafir S.C., Sorvillo F. J. // PLoS Negl Trop Dis. 2011 April; 5(4), доступ по адресу <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3082510/>
2. Coll O. Guidelines on CMV congenital infection / Coll O., Benoist G., Ville Y., Weisman L.E. et al.; WAPM Perinatal Infections Working Group // J. Perinat. Med. – 2009. –Vol. 37, № 5. –P. 433-445.

3. Enders G. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. / Enders G., Diaminger A, Bader U et al. // *J.Clin.Virol.* –2011. –Vol. 52, № 3. –P. 244-246.
4. Endo T. Detection of congenital cytomegalovirus infection using umbilical cord blood samples in a screening survey / Endo T., Goto K., Ito K., Sugiura T., Terabe K. et al // *J. Med. Virol.* –2009. –Vol. 81, № 10. –P. 1773-1776.
5. Gandhoke I. Congenital CMV infection; diagnosis in symptomatic infants / Gandhoke I., Aggarwal R., Hussain S.A., Pasha S.T., Sethi P., Thakur S., Lal S., Khare S. // *Indian J. Med. Microbiol.* –2009. –Vol. 27, № 3. – P.222-225.
6. Gökahmetoğlu S. Investigation of cytomegalovirus positivity in the peripheral blood samples of risky patients by shell-vial cell culture, antigenemia test and real-time polymerase chain reaction / Gökahmetoğlu S., Yağmur G, Mutlu Sarıgüzel F, Deniz E. // *Mikrobiyol Bul.* – 2011. –Vol. 45. –№ 2. –P. 288-295.
7. Walker S.P. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen / Walker S.P., Palma-Dias R., Wood E.M., Shekleton P., Giles L. // *BMC Pregnancy Childbirth* – 2013. – Vol. 13, № 96. –P. 129-134.
8. Kitaima J. Differential transmission and postnatal outcomes in triplets with intrauterine cytomegalovirus infection / Kitaima J., Inoue H, Ohga S, Kinjo T et al. // *J. Pediatr Dev Pathol.* –2012/ –Vol. 15, № 2. –P.151-155.
9. Lazzarotto T. Congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies: viral load in the amniotic fluid and pregnancy outcome / Lazzarotto T., Gabrielli L, Foschini MP, Lanari M, Guerra B, Eusebi V, Landini M.P. // *Pediatrics.* –2003. –Vol.112, № 2. –P. 153-157.
10. Puzstai R. Cytomegalovirus infection in pregnancy / Puzstai R. // *Orv. Hetil.* – 2009. – Vol. 150, № 21. –P. 963-968.
11. Rycel M. Evaluation of the association between maternal HCMV viremia and the course of pregnancy and neonatal outcome // Rycel M., Gaj Z., Wilczyński J., Paradowska E., Studzińska M., Suski P., Nowakowska D. // *Ginekol. Pol.* –2013. –Vol. 84, № 12. –P. 1005-1011.
12. Sampedro M.A. Diagnosis of congenital infection / Sampedro M.A., Martinez L.A., Teatino P.M., Rodriguez-Granger J. // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2011. –Vol. 29, Suppl 5. –P. 15-20.
13. Sato A. Intrauterine therapy with cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for a fetus congenitally infected with cytomegalovirus / Sato A., Hirano H., Miura H., Hosoya N. et al. // *J Obstet Gynaecol Res.* –2007. –Vol. 33, № 5. –P.718-721.
14. Soetens O. Evaluation of different cytomegalovirus (CMV) DNA PCR protocols for analysis of dried blood spots from consecutive cases of neonates with congenital CMV infections / Soetens O.,Vauloup-Fellous C., Foulon I., Dubreuil P., De Saeger B., Grangeot-Keros L., Naessens A. // *J. Clin. Microbiol.* –2008. –Vol. 46, № 3. –P. 943-946.
15. Townsend C.L. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom / Townsend C.L., Forsgren M., Ahlfors K. et al. // *Clin. Infect. Dis.* –2013. – Vol. 56, № 9. –P.1232-1239.
16. Vauloup-Fellous C. Optimisation of retrospective diagnosis of cytomegalovirus congenital infection from dried blood spots / Vauloup-Fellous C., Dubreuil P., Grangeot-Keros L. // *Pathol. Biol. (Paris).* –2006. –Vol. 54, № 10. –P. 551-555.
17. Wang X.T. Application of throat swab nested PCR in the diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection in neonates // Wang X.T., Dong Z.B., Luo L.M., Deng M. // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* –2013. –Vol. 15, № 12. –P. 1086-1088.
18. Yamamoto A.Y. Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection? / Yamamoto A.Y., Mussi-Pinhata M.M.,

- Marin L.J., Brito R.M., Oliveira P.F., Coelho T.B. // J. Clin. Virol. –2006. –Vol. 36, № 3. –P. 228-230.
19. Yinon Y. Prenatal diagnosis and outcome of congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies / Yinon Y., Yagel S., Tepperberg-Dikawa M., Feldman B., Schiff E., Lipitz S. // BJOG. –2006. –Vol. 113, № 3. –P. 295-300.
  20. Yinon Y. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy / Yinon Y., Farine D., Yudin M.H. // Obstet. Gynecol. Surv. –2010. –Vol. 65. – № 11. –P. 736-743.
  21. Yinon Y. Cytomegalovirus infection in pregnancy / Yinon Y., Farine D., Yudin M.H., Gagnon R., Hudon L., Basso M. et al. / J. Obstet. Gynaecol. Can. –2010. –Vol. 32, № 4. – P. 348-354
  22. Zalel Y. Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity / Zalel Y., Gilboa Y., Berkenshtat M., Yoeli R., Auslander R., Achiron R., Goldberg Y. // Ultrasound. Obstet. Gynecol. –2008. –Vol. 31, № 4. –P. 417-420.
  23. Васильев В.В. Реактивация латентной цитомегаловирусной инфекции как
  24. причина врожденного заболевания / В.В.Васильев, Е.А.Мурина, А.С.Кветная, С.В.Сидоренко и соавт. // Российский семейный врач. -2013. –Т.17, № 1. –С.36-39.
  25. Заплатников А.Л. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А.Л.Заплатников, Л.А.Коровина, М.Ю.Корнеева, А.В.Чебуркин // Медицина неотложных состояний. – 2013. – Т. 1, № 48. –С. 25-33.
  26. Островская О.В. Усовершенствование диагностики внутриутробных перспес-инфекций / Островская О.В., Власова М.А., Наговицына Е.Б., Морозова О.И., Ивахнишина Н.М. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. –2008. –№ 30. – С.21-29.
  27. Островская О.В. Прогностическое значение дородового выявления маркеров активизации цитомегаловирусной инфекции у беременных / Островская О.В., Власова М.А., Наговицына Е.Б., Ивахнишина Н.М. // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. –2010. –№ 6. –С.50.
  28. Савичева А.М. Проблемы диагностики и терапии репродуктивно значимых инфекций / Савичева А.М. // Журнал акушерства и женскихъ бользней. -2006. –Т. LV, № 2. –С. 76-84.
  29. Ушакова Г.М. Врожденная цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни: диагностика и специфическая иммунотерапия / Ушакова Г.М., Васильев В.В., Мурина Е.А., Власюк В.В. // Журнал инфектологии. -2011. –Т. 3, № 3. –С.96.
  30. Щербак В.А. Современные представления о цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста / Щербак В.А., Попова Н.Г., Степанова Н.Н. // Забайкальский медицинский вестник. –2013. –№ 1. –С. 166-174.