

Клинические рекомендации

## **ВРОЖДЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ**

МКБ X: P35.1

Возрастная категория: новорожденные

Разработчик клинической рекомендации: профессиональные ассоциации.

- Общественная организация «Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины» (РАСПМ)
- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН)
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)

Год утверждения: 2019 (пересмотр 2021 г.)

Частота пересмотра: каждые 3 года

## II. Оглавление

III. Список сокращений: .....	3
IV. Термины и определения .....	4
V. Краткая информация по заболеванию. ....	4
1. Определение заболевания. ....	4
2. Этиология и патогенез.....	4
3. Эпидемиология .....	5
4. Классификации врожденной ЦМВИ.....	7
5. Клиническая картина.....	7
VI. Диагностика .....	10
Оценка риска развития врожденной ЦМВИ у беременных .....	10
Первичная оценка риска врожденной ЦМВИ по результатам обследования и тактика ведения.....	12
Оценка риска врожденной ЦМВИ по результатам обследования в учреждениях родовспоможения второго и третьего уровней и тактика ведения.....	13
Диагностика врожденной ЦМВИ у детей .....	15
Критерии диагностики врожденной ЦМВИ. Формулировка диагнозов.....	18
VII. Лечение ЦМВИ .....	19
Лечение острой ЦМВИ у беременных.....	19
Аntenатальная терапия .....	20
Постнатальная терапия.....	20
Этиотропная терапия.....	20
Врожденная ЦМВИ, манифестная форма. ....	22
Врожденная ЦМВИ, субклиническая форма. ....	23
Патогенетическая терапия .....	23
Интенсивная терапия.....	23
Симптоматическая терапия, физиотерапия.....	23
VIII. Медицинская реабилитация.....	23
IX. Профилактика врожденной ЦМВИ .....	23
Грудное вскармливание .....	24
X. Организация оказания медицинской помощи .....	24
XI. Дополнительная информация .....	24
XII. Критерии оценки качества оказания медицинской помощи .....	24
XIII. Список литературы.....	28
XIV. Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	35
XV. Приложение А2. Методология клинических рекомендаций.....	41
XVII. Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	45
XVI. Приложение В. Информация для пациента. ....	46

### III. Список сокращений:

(A), или (B), (C), (D) – сила рекомендаций A (B, C, D – соответственно)

IgG – иммуноглобулины класса G

IgM - иммуноглобулины класса M

IQ – уровень интеллекта

SD – стандартное отклонение

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГВ – гестационный возраст

ГГТ – гаммаглутаминтрансфераза

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИГХ – иммуногистохимический анализ

ИДС – иммунодефицитные состояния

ИФА – иммуноферментный анализ

ИЦХ – иммуноцитохимический анализ

КР – клинические рекомендации

МЕ – международные единицы

МКБ-10 - международная классификация болезней 10 пересмотр

МО – медицинская организация

МРТ - магнитно-резонансная томография

НСГ – нейросонография

ОАЭ – отоакустическая эмиссия

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

rtPCR – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

РКИ – рандомизированные клинические исследования

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЛИА - иммунохемилюминисцентный анализ

ЦМВ - цитомегаловирус

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЭХО-КГ – эхокардиография

#### **IV. Термины и определения**

**Цитомегаловирусная инфекция** (далее – ЦМВИ) – широко распространенная вирусная инфекция, вызываемая цитомегаловирусом (Human Cytomegalovirus), 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).

#### **V. Краткая информация по заболеванию.**

##### **1. Определение заболевания.**

**Врожденная цитомегаловирусная инфекция** – заражение плода вследствие, как правило, трансплацентарной передачи цитомегаловируса от матери к плоду, реже – в интранатальном периоде. Врожденная ЦМВИ протекает в манифестной или субклинической форме и может являться причиной ante- или постнатальной гибели плода или новорожденного, а также необратимых инвалидизирующих поражений, таких как нейросенсорная тугоухость, слепота, детский церебральный паралич и задержка нервно-психического развития.

##### **2. Этиология и патогенез**

Возбудитель относится к виду *Cytomegalovirus hominis*, подцарству Deoxyvira, классу Deoxicubika, порядку *Herpesvirales*, семейству *Herpesviridae* (герпесвирус человека 5 типа), подсемейству *Betaherpesviridae*, роду *Cytomegalovirus*. Зарегистрировано 4 штамма ЦМВ (AD169, Davis, Towne, Kerr), все они патогенны для человека.

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 цитотоксических Т-лимфоцитов «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 виремией.

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.

В периоде новорожденности заболевание может протекать в манифестной и субклинической форме (последнее – чаще при заражении в интранатальном периоде). 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 суперинфекции новым штаммом ЦМВ) репликация вируса происходит в условиях «иммунологического пресса», интенсивность вирусной репликации и степень виремии 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.

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.

### **3. Эпидемиология**

Цитомегаловирус (ЦМВ) встречается повсеместно. Уровень IgG, подтверждающий перенесенную инфекцию, обнаруживается примерно у 60 % взрослого населения в развитых странах, достигает до 90-100% в развивающихся странах и значительно варьирует в различных популяциях даже в пределах одной страны в зависимости этнических и социально-экономических факторов [1-3]. В Российской Федерации частота серопозитивности составляет от 50% до 80% [4-7].

В странах Западной Европы и Северной Америки ЦМВИ рассматривается как самая частая врожденная вирусная инфекция (до 2,2% среди всех живорожденных) [1, 8].

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 до 5 лет [9]. Как у взрослых, так и у детей состояние латентной инфекции может чередоваться с 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.

Аntenатальное заражение плода реализуется при трансплацентарной передаче от матери к плоду, которая возможна в течение всей беременности.

Наибольший риск инфицирования плода ЦМВ и развития тяжелых форм заболевания отмечается в тех случаях, когда беременная переносит первичную ЦМВИ (до 30% беременных серонегативны). С точки зрения возрастного критерия оценки риска острой ЦМВИ, следует особо подчеркнуть, что эта форма заболевания чаще всего развивается у лиц в возрасте до 20-25 лет.

Частота первичной ЦМВИ у женщин во время беременности достигает 1% [3, 10], частота внутриутробного инфицирования плода в этом случае достигает 50% [11]. При этом в 5-18% случаев развивается манифестная форма заболевания с тяжелым течением [12-14].

Трансплацентарное инфицирование в 1 триместре приводит к порокам развития ЦНС, хориоретинитам, блокаде проводящих путей сердца. Инфицирование на более поздних сроках беременности 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 [те же что и выше].

При рецидиве (обострении, суперинфекции другим штаммом ЦМВ) в период беременности факторы адаптивного иммунитета у матери (анти-ЦМВ-антитела, анти-ЦМВ Т-лимфоциты (CD8+)) обеспечивают защиту

плода от инфицирования и развития тяжелых форм болезни. В этой ситуации риск внутриутробного заражения ЦМВ не превышает 2% [13, 15].

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

Вероятность вирусной трансмиссии при первичном заражении во время беременности возрастает к 3 триместру (с 30% в 1 триместре до 72% в 3 триместре). В то же время, частота развития тяжелых поражений плода при первичном заражении во время беременности обратно пропорциональна гестационному сроку [12, 13].

Примерно у 50% плодов и детей с врожденной ЦМВИ в перинатальном периоде выявляются клинические 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 [12].

В 10-15% случаев врожденной ЦМВИ, протекающей субклинически в периоде новорожденности, позднее развиваются клинически значимые проявления заболевания – задержка психомоторного развития, нейросенсорная глухота, нарушения функции зрения [12, 16, 17].

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

#### **4. Классификации врожденной ЦМВИ**

МКБ-10:

P35.1 – врожденная цитомегаловирусная инфекция

Клиническая классификация:

Врожденная ЦМВИ (клинические формы):

– манифестная (симптоматическая) форма (с указанием ведущих проявлений)

– субклиническая (бессимптомная) форма (с указанием способа верификации диагноза).

Осложнения.

#### **5. Клиническая картина**

Чаще всего острая приобретенная ЦМВИ у беременных протекает бессимптомно, хотя могут быть симптомы ОРВИ, пневмонит, сиалоаденит, мононуклеозоподобный синдром с гепатитом. При первичных и приобретенных иммунодефицитных состояниях (далее - ИДС), в частности, при ВИЧ-инфекции (вирус иммунодефицита человека), ЦМВИ может манифестировать тяжелыми поражениями легких, глаз, печени, ЖКТ (колит),

головного мозга.

**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. Основные клинические проявления и симптомы представлены в таблице № 3. При нейровизуализации могут регистрироваться следующие изменения: кальцинаты (наиболее часто перивентрикулярные, а также кортикальные), кисты (субэпендимальные, перивентрикулярные, порэнцефалические), вентрикулодилатация, лентикулостриарная 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 (атипичный рисунок извилин в виде лисэнцефалии или полимикрогерии), кортикальную атрофию и задержку миелинизации [18-21, 23].

Риск последствий наиболее высок (до 40–65%) при симптоматической цитомегаловирусной инфекции [22, 24-25, 74].

Летальность составляет 10-20%.

Таблица № 3.

Возможные клинические проявления и симптомы у детей с врожденной ЦМВИ [27, 28]

<i>Клинические проявления и симптомы</i>	<i>% встречаемости</i>
Малый вес для гестационного срока (масса тела при рождении < - 2 SD для ГВ)	50
Микроцефалия (окружность головы < - 2 SD для ГВ)	50
Петехии или пурпура (выявляются в течение первых часов после рождения и могут персистировать несколько недель)	70-80
Сыпь по типу «черничного кекса» (внутрикожный гематопоз)	10
Желтуха (ЦМВ-ассоциированная: появляется в первые сутки после рождения и персистирует дольше физиологической)	70
Гепатомегалия	60
Спленомегалия	
Неврологические симптомы (угнетение безусловно рефлекторной деятельности, вплоть до комы, слабо вызываемые рефлексы)	
Судороги	<10
<i>Лабораторные показатели</i>	
Анемия	
Тромбоцитопения (отмечается на первой неделе жизни, спонтанно восстанавливается после 2 недели жизни)	75
Лейкопения, изолированная нейтропения	
Повышение уровня трансаминаз (АлТ/АсТ)	80
Конъюгационная гипербилирубинемия	80
Патологические индексы в ликворе (повышения уровня белка, плеоцитоз), положительная ЦМВ ДНК.	50



Нейровизуализационная картина: кальцификаты, перивентрикулярные кисты, вентрикулодилатация, субэпиндимаотные кисты, аномалии белого вещества, атрофия коры, нарушение миграции серого и белого вещества, гипоплазия мозжечка, лентикюлостриарная васкулопатия	
Нейросенсорное тугоухость вплоть до глухоты одно- или двустороннее	10
Патология со стороны органа зрения: хориоретинит, ретинальные кровоизлияния, атрофия зрительного нерва, катаракта, косоглазие	20

В 2017 году ведущие европейские эксперты в области лечения цитомегаловирусной инфекции у детей пришли к консенсусу о необходимости классифицировать манифестную форму врожденной ЦМВИ по тяжести заболевания [27].

Мнение экспертов едино, что к тяжелой форме относятся клинические и инструментальные проявления поражения ЦНС и/или жизнеугрожающее течение болезни. К поражениям ЦНС относятся следующие патологии:

-выявленная патология при неврологическом и/или офтальмологическом осмотре,

- микроцефалия,

-снижение слуха (моно- или билатеральное),

-изменения в ликворе, детекция ЦМВ в ликворе,

-изменения ЦНС, характерные для ЦМВ инфекции, выявленные методами нейровизуализации (кальцификаты, перивентрикулярные кисты, вентрикулодилатация, субэпиндимальные псевдокисты, аномалии белого вещества, атрофия коры, нарушение миграции серого и белого вещества, гипоплазия мозжечка, мозговая гипоплазия, дисплазия гипокампа, лентикюлостриарная васкулопатия).

Большинство экспертов предлагают также отнести к тяжелой форме детей с тяжелым моноорганным поражением (клинически значимое повышение печеночных трансаминаз (печеночная недостаточность), гепатоспленомегалия) или значимой полиорганный недостаточностью.

Среднетяжелая форма включает в себя персистенцию (более 2 недель) биохимических / гематологических показателей или наличие более 2 «легких» проявлений ЦМВИ (см. ниже).

К легкой форме относятся изолированные проявления (1 или 2), клинически незначимые или транзиторные, такие как петехии, невыраженная гепато- и спленомегалия, биохимические и гематологические изменения (тромбоцитопения, анемия, лейкопения, повышения трансаминаз до верхней границы нормы, конъюгационная гипербилирубинемия) или малый размер к сроку гестации без микроцефалии.

**Врожденная ЦМВИ, субклиническая форма.** В этом случае манифестные клинические и инструментальные признаки заболевания у новорожденного отсутствуют, диагноз инфекционного заболевания устанавливается на основании оценки результатов лабораторных исследований и динамического наблюдения. У значительной части таких детей (до 15%) в течение первых 3-6 месяцев жизни постепенно начинают

формироваться задержка психомоторного развития, нейросенсорная тугоухость, хориоретинит («поздние» проявления врожденной ЦМВИ).

Снижение слуха (вплоть до глухоты) может прогрессировать в течение нескольких лет. У детей с врожденной формой ЦМВИ (в том числе, бессимптомной) мониторинг функции слуха должен продолжаться до школьного возраста, так как около 40% нарушений слуха формируются после неонатального периода у детей с нормальным результатом слухового теста в неонатальном периоде [18, 19, 26, 29].

#### **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, внутрижелудочковые кровоизлияния.

Цитомегаловирус также поражает внутреннее ухо, приводя к тугоухости: при отсутствии лечения примерно у 50% детей с симптоматической неонатальной цитомегалией и у 10% инфицированных детей, не имеющих в неонатальном периоде какой-либо клинической симптоматики (до 25% всех потерь слуха обусловлено врожденной ЦМВИ). Вирус также может поражать зубы, вызывая аномалии прикуса, желтый цвет эмали зубов [29, 30].

## **VI. Диагностика**

### **Оценка риска развития врожденной ЦМВИ у беременных**

Первичную оценку риска развития врожденной ЦМВИ осуществляет лечащий врач беременной (акушер-гинеколог, врач общей практики).

Вне зависимости от уровня оказания медицинской помощи первичное лабораторное обследование беременных на наличие/отсутствие ЦМВ в организме проводится при постановке беременной на учет по клинко-эпидемиологическим показаниям:

- возраст беременной младше 25 лет;
- беременные, перенесшие (особенно, в первой половине беременности) ОРВИ-подобное заболевание с незначительными катаральными проявлениями, в сочетании с лимфаденопатией, гепатолиенальным синдромом, обнаружением в крови атипичных мононуклеаров;
- беременные, работающие в организованных детских коллективах (ясли, детский сад, школа и др.), а также беременные, чьи дети посещают эти коллективы;
- а также по результатам инструментальных исследований (ультразвуковые признаки ЦМВИ плода, многоводие, увеличение плаценты) [12].

Таблица №.4.

Ультразвуковые маркеры, свидетельствующие о высокой вероятности внутриутробной ЦМВИ у плода [31, 32].

Ультразвуковые изменения	Распространенность, %
Мозговые кальцификаты	0,6 — 17,4
Микроцефалия	14,5
Гиперэхогенный кишечник	4,5 — 13
Внутриутробная задержка роста	1,9 — 13
Субэпендимальные кисты	11,6
Вентрикуломегалия	4,5 — 1,5
Асцит	8,7
Выпот в перикард	7,2
Гиперэхогенные почки	4,3
Увеличение печени	4,3
Утолщение плаценты или плацентарные кальцификаты	4,3
Печеночные кальцификаты	1,4
Водянка плода	0,6

Следует помнить, что клиническая чувствительность УЗИ довольно низка: лишь от 5-10% до 30-50% случаев патологических изменений у плода выявляют по данным исследования. Изменения в коре головного мозга плода не визуализируются до 26 недель гестации. УЗИ следует повторять позднее данного срока. Отсутствие патологических изменений по данным УЗИ плода не гарантирует отсутствие патологии при рождении ребенка, но наличие патологических изменений по данным нейросонографии означает наличие поражения ЦНС у ребенка в 85-90% случаев.

Исследование плода методом магнитно-резонансной томографии - более чувствительный метод диагностики. До 40-50% патологических изменений выявляют дополнительно при проведении МРТ у плодов с нормальной картиной УЗИ и у 100% плодов с патологией по данным УЗИ. МРТ может быть проведена и до 26 недель гестационного возраста, но оптимальный срок 32–34 недели беременности. Положительное прогностическое значение наличия постнатальной мозговой патологии увеличивается при использовании МРТ до 80-90% [75].

При первичном обследовании беременной с целью оценки риска врожденной ЦМВИ в учреждениях родовспоможения всех уровней проводится определение в сыворотке крови величины специфических антител классов IgM и IgG, величины авидности IgG методами иммуноферментного (далее – ИФА) или иммунохемилюминисцентного анализов (далее – ХЛИА), выполняемых первично при постановке диагноза «беременность», ультразвуковое исследование плода (**уровень доказательности 2, сила рекомендаций В**) [32, 33] с использованием любых тест-систем и оборудования, разрешенного к клиническому применению в Российской Федерации.

## **Первичная оценка риска врожденной ЦМВИ по результатам обследования и тактика ведения.**

1. В сыворотке крови беременной не обнаружено специфических антител.

В этой ситуации беременную следует информировать об отсутствии «защиты», риске острой ЦМВИ и ее возможных последствиях, информировать о необходимости первичной профилактики (В) и последующего серологического мониторинга. При этом если первичное обследование проведено в первом триместре, повторные исследования следует выполнить в сроках 20-22 и 32-34 недели; при первичном обследовании, проведенном в третьем триместре, мониторинг не целесообразен (**уровень доказательности 2, сила рекомендаций В**) [32-36].

При развитии во время беременности клинической симптоматики, указанной выше, или выявлении патологических признаков по данным УЗИ плода серологическое исследование у ранее серонегативной женщины проводят внепланово.

2. В сыворотке крови беременной выявлены специфические IgG выше пороговых значений тест-системы (независимо от показателя), а специфические IgM не обнаружены (ниже пороговых значений тест-системы).

Этим беременным устанавливается диагноз «Цитомегаловирусная инфекция, латентная форма» (независимо от срока гестации, в котором проведено исследование), они не нуждаются в серологическом мониторинге (**уровень доказательности 2, сила рекомендаций В**) [те же, что и в п.1]. Однако, при выявлении ультразвуковых признаков врожденной инфекционной патологии, возможно, связанной с ЦМВИ (реактивация латентной или суперинфекция другим штаммом), беременные подлежат направлению для углубленного обследования и, при необходимости, лечения (**уровень доказательности 2, сила рекомендаций В**) [те же, что и в п.1] в медицинскую организацию третьего уровня оказания перинатальной помощи в регионе (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)", п. 18в) с диагнозом «Врожденная ЦМВИ?»).

3. В сыворотке крови беременной выявлены специфические Ig M выше пороговых значений использованной тест-системы (независимо от показателя) при любых результатах определения специфических Ig G.

Данные результаты могут свидетельствовать об острой ЦМВИ у беременной и высоком риске поражения плода. В этом случае, независимо от срока гестации, в котором проведено исследование, женщина должна быть направлена для углубленного обследования и, при необходимости, лечения (**уровень доказательности 2, сила рекомендаций В**) [те же, что и в п.1] в медицинскую организацию третьего уровня оказания перинатальной помощи

в регионе (приказ Минздрава России от 12 ноября 2012г. № 572н, п. 18в) с диагнозом «Врожденная ЦМВИ?»».

Маршрутизация беременных с риском развития у плода врожденных инфекционных заболеваний осуществляется согласно региональным нормативным документам исполнительного органа государственной власти в сфере здравоохранения и медицины соответствующего субъекта Федерации.

### **Оценка риска врожденной ЦМВИ по результатам обследования в учреждениях родовспоможения второго и третьего уровней и тактика ведения.**

Для уточнения риска врожденной ЦМВИ на консультирование в медицинские организации (далее - МО) 2-3 уровня оказания перинатальной помощи направляются беременные, у которых по результатам первичного обследования или мониторинга нельзя исключить манифестную ЦМВИ или внутриутробное поражение плода (см. выше).

Первичное консультирование, разработку плана дообследования и ведения беременных в МО 2-3 уровня осуществляет лечащий врач акушер-гинеколог, при необходимости – совместно с врачом-инфекционистом (терапевтом). В этом случае план дообследования и ведения разрабатывается совместно акушером-гинекологом и консультирующим специалистом (при необходимости – с проведением консилиума).

Объем дообследования беременных с подозрением на манифестную ЦМВИ в учреждениях родовспоможения 2-3 уровней:

- определение в сыворотке крови концентрации специфических анти ЦМВ - антител классов Ig M и Ig G, величины авидности Ig G методами ИФА или ХЛИА анализов с использованием тест-систем экспертного уровня (**уровень доказательности 2, сила рекомендаций В**) [32, 37];
- определение индекса авидности антител класса G к цитомегаловирусу в сыворотке крови (**уровень доказательности 2, сила рекомендаций В**) [32, 33];
- определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической крови, качественное исследование (**уровень доказательности 2, сила рекомендаций В**) [38, 39];
- определение ДНК цитомегаловируса в отделяемом из цервикального канала методом ПЦР (качественное исследование, не менее трех образцов) (**сила рекомендаций В**);
- ультразвуковое исследование плода в скрининговом режиме (**уровень доказательности 2, сила рекомендаций В**) [32].

При отрицательных результатах определения антител в сыворотке крови, отрицательном результате ПЦР в отделяемом из цервикального канала и в периферической крови диагноз цитомегаловирусной инфекции должен быть отменен. В этом случае при выявлении ультразвуковых признаков врожденных инфекционных заболеваний должно быть проведено

дополнительное обследование для установления причин выявленной патологии (см. клинические рекомендации по другим врожденным инфекциям).

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 сочетании с низкоавидными (менее 30 %) Ig G,
- или положительной ПЦР в отделяемом из цервикального канала,
- или положительной ПЦР в периферической крови (лейкоконцентрате) (**уровень доказательности 2, сила рекомендаций В**) [32].

Для диагностики первичной ЦМВИ во время беременности необходимо учитывать выявление как минимум 2-х признаков: появление Ig G к ЦМВ у беременной женщины до этого серонегативной; появление Ig M к ЦМВ у беременной женщины, обнаружение Ig G с низкой авидностью во время беременности; обнаружение ДНК ЦМВ методом ПЦР в вышеперечисленных биологических субстратах [23]. Учет только одного критерия может привести к ошибочным заключениям, так как не всегда можно исключить технические ошибки, ложные сероконверсии; возможны пассивное приобретение Ig G, длительная (многие месяцы) персистенция Ig M и низко авидных Ig G, что связано с индивидуальными особенностями, кросс-реактивность и поликлональная активация Ig M к другим инфекциям [35].

Реактивация латентной ЦМВИ или суперинфекция новым штаммом ЦМВ (суперинфекция нуждается в подтверждении выделением другого штамма вируса или полногеномным секвенированием) диагностируется в случае:

- выявления специфических Ig M с коэффициентом позитивности «два и более» при любых «положительных» Ig G
- или 4-кратного нарастания концентрации специфических Ig G с авидностью более 60 %, независимо от наличия/отсутствия специфических Ig M методами ИФА/ХЛИА при исследованиях в динамике с интервалом в 3-4 недели, выполненных в одной и той же лаборатории (**уровень доказательности 2, сила рекомендаций В**) [32].

При наличии лабораторных и клиничко-инструментальных признаков (ультразвуковые признаки ЦМВ-инфекции у плода) первичной (реактивации 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). (**уровень доказательности 1, сила рекомендаций В**) [27, 41-43].

Кордоцентез не рекомендуется, так как не имеет диагностических преимуществ перед амниоцентезом для диагностики врожденной ЦМВИ.

При отсутствии возможности выполнения амниоцентеза беременной **может быть предложено** проведение этиотропной терапии ЦМВИ (см. Лечение острой ЦМВИ у беременных) (**уровень доказательности 2, сила рекомендаций С**) [44, 45]. 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.

Выявление в ходе ультразвукового мониторинга плода признаков прогрессирования врожденной ЦМВИ может являться показанием для искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям до 22 недели беременности (**сила рекомендаций С**). Решение об искусственном прерывании беременности в этом случае должно быть принято беременной женщиной после тщательного консультирования со специалистом акушером-гинекологом и неонатологом (**сила рекомендаций В**).

### Диагностика врожденной ЦМВИ у детей

Показания к углубленному лабораторно-инструментальному обследованию для исключения/верификации врожденной ЦМВИ у детей [35]:

- наличие у новорожденного клинических признаков врожденной инфекции безотносительно к возможной этиологии (в т.ч. лейкопения, тромбоцитопения, повышение АЛТ, АСТ, ГГТ, прямого билирубина у новорожденного) (**уровень доказательности 1, сила рекомендаций В**)
- отрицательный результат первичного аудиологического скрининга (отрицательный аудиотест) (**уровень доказательности 1, сила рекомендаций В**)
- выявленные во время беременности случаи первичной ЦМВИ, реактивации латентной или суперинфекция новым штаммом ЦМВ (**уровень доказательности 1, сила рекомендаций С**)
- субфебрилитет, гриппоподобное заболевание у матери во время беременности, не относящееся к другой специфической инфекции
- угроза преждевременных родов
- малый вес для ГВ в сочетании с микроцефалией (**уровень доказательности 2, сила рекомендаций С**), многоплодная беременность
- гистологические признаки поражения плаценты, характерные для ЦМВИ, обнаруженные при патоморфологическом исследовании последа, включая выявление антигенов ЦМВ в иммуногистохимическим (далее – ИГХ) или иммуноцитохимическим (далее – ИЦХ) методами

- признаки внутриутробной инфекции, выявленные антенатально при УЗ и МРТ исследовании плода.

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

- определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в режиме реального времени (rtPCR) в слюне, моче, крови – основной метод диагностики врожденной ЦМВИ в первые 3 недели жизни [46-49], однако ряд авторов ограничивают сроки диагностики первыми двумя неделями жизни [9,13, 24, 50]. При выделении вируса после 2–3 недели жизни уже нельзя исключить интранатальное или постнатальное заражение. Наиболее оптимальным для выявления ЦМВ является исследование слюны (может быть выполнен буккальный соскоб) и мочи, в меньшей степени крови. Слюна (буккальный соскоб) и/или моча содержат большую концентрацию вируса, чем кровь, поэтому исследования являются высокочувствительными, а также неинвазивными [26, 51, 52]. Для rtPCR буккального соскоба определена чувствительность >97% и специфичность 99,9% [52]. При использовании слюны (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 слюны (буккального соскоба) через 90 мин после кормления, а в случае положительного результата – провести подтверждающий анализ мочи [51]. Для диагностики ЦМВИ методом ПЦР предпочтительнее использовать количественный метод, но может проводиться и качественный;
- исследование сыворотки крови новорожденного одновременно количественно на Ig M и Ig G к антигенам 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). Специфические Ig M в первые дни жизни свидетельствуют о первичной инфекции, но они не всегда выявляются при врожденной ЦМВИ, и встречаются ложноположительные результаты [46, 48, 53]. Специфические Ig G у новорожденного нередко присутствуют в высоком титре, однако концентрация трансплацентарно переданных антител уменьшается уже в течение 3 нед. Персистенция или повышение титра специфических Ig G может указывать на наличие инфекции (при условии отсутствия трансфузии препаратов иммуноглобулинов) [32];



– в сомнительных случаях вовлеченности в процесс ЦНС допустимо исследование ДНК цитомегаловируса в спинномозговой жидкости.

**Первое исследование крови для серологической диагностики у новорожденного должно быть проведено ДО введения иммуноглобулинов!**

Для этиологической верификации у детей первых трех месяцев жизни дополнительно могут использоваться (при возможности выполнения) определение авидности Ig G (С), ПЦР (кровь, моча, слюна) (В), ИЦХ с использованием моноклональных сывороток (кровь).

Другие лабораторные и инструментальные исследования выполняются по клиническим показаниям.

Первичное обследование новорожденных по подозрению на наличие ЦМВИ выполняется в максимально ранние сроки жизни (до 3-х суток жизни). При переводе новорожденного из акушерского стационара/отделения в профильное отделение (отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных детской больницы, перинатального центра и др.) результаты исследований, выполненные в родильном доме, вносятся в переводной эпикриз с обязательным указанием даты взятия биологических образцов, порогов чувствительности тест-систем и контактной информации лабораторий, проводивших исследование.

Если первичное обследование в родильном доме не выполнено, оно должно быть проведено на следующем этапе оказания новорожденному медицинской помощи в течение первых 3 суток после поступления больного.

Новорожденных от матерей с первичной ЦМВИ во время беременности и/или антенатальными признаками врожденной ЦМВИ, но без характерных клинико-лабораторных проявлений врожденной ЦМВИ после рождения, по возможности, необходимо направить на второй этап выхаживания для дообследования и исключения врожденной ЦМВИ.

Дообследование с целью исключения органических поражений:

1. Клиника – исключить пороки развития, неврологическую симптоматику, нарушения гемостаза, патологическую желтуху, гепато- и спленомегалию, симптомы холестаза, энтероколита, пневмонии.

2. Лабораторная неспецифическая диагностика: клинический анализ крови (тромбоцитопения, нейтропения и др.), биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин и фракции, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, глюкоза, электролиты). По показаниям - коагулограмма, ликворограмма, иммунный статус.

3. Инструментальная диагностика - верификация органических поражений: рентгенография органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, почек, НСГ, ЭХО-КГ, ЭКГ, ОАЭ, МРТ головного мозга.

4. Консультация инфекциониста (в спорных случаях, факультативно), невролога, офтальмолога (хориоретинит), сурдолога в катамнезе.

Если ребенок по какой-то причине не был госпитализирован из родильного дома на второй этап выхаживания, то 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 (врач-педиатр, врач-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. В случае выявления амбулаторно врожденной ЦМВИ, а также при невозможности выполнить ПЦР- и ИЦХ-исследования и недостаточной информативности динамических серологических исследований новорожденный ребенок должен быть направлен согласно региональной маршрутизации в ту профильную МО, в которой будет обеспечено полноценное обследование и лечение новорожденного с врожденной инфекционной патологией.

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 ЦМВИ, манифестная форма**» устанавливается новорожденному **при наличии клинико-лабораторных проявлений заболевания и этиологической верификации любым из перечисленных способов:**

- положительной ПЦР в биологических субстратах у новорожденного (слюна, моча, кровь и, при необходимости, ликвор) (**уровень доказательности 1, сила рекомендаций В**) [27, 32]. ПЦР тест мочи обладает 100% чувствительностью и 99% специфичностью;

- 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);

- сероконверсией (нарастание специфических Ig G и/или появление Ig M) при условии выполнения исследования в **ОДНОЙ** и **ТОЙ ЖЕ** лаборатории, **ОДНИМ** и **ТЕМ ЖЕ** методом (А).

Диагноз «**Врожденная ЦМВИ, субклиническая форма**» устанавливается ребенку первого года жизни **при отсутствии клинических проявлений** заболевания в период новорожденности и **этиологической**

**верификации способом, перечисленным 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.

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 (ПЦР) в слюне и моче (оптимально – со 2-х по 7-е сутки жизни) [53, 54].

## **VII. Лечение ЦМВИ**

### **Лечение острой ЦМВИ у беременных**

При выявлении признаков острой первичной (обострения латентной/суперинфекции новым штаммом) ЦМВИ у беременной для предупреждения вертикальной трансмиссии показано лечение:

- на любом сроке гестации: иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный – 1 мл (100 МЕ)/кг массы беременной внутривенно (по инструкции к препарату) один раз в сутки с интервалом между введениями 48 часов, на курс – три введения (**уровень доказательности 2, сила рекомендаций С**) [44, 55-58]. При невозможности назначения антицитомегаловирусного иммуноглобулина допустимо введение нормального человеческого иммуноглобулина с учетом наличия в препарате антицитомегаловирусных антител в силу высокой встречаемости в популяции в дозе 25-50 мг в/в 1 раз в 24 часа. Курс 3-5 введений;

- после 20 недели гестации по решению консилиума возможно назначение валацикловира по 500 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 суток (В). По рекомендациям Интернациональной группы по врожденной ЦМВИ рутинно не рекомендуется [32].

Эффективность терапии может быть оценена по результатам определения генетического материала ЦМВ в амниотической жидкости. При невозможности проведения амниоцентеза (или отказе пациента) осуществляют контрольные исследования крови и мочи на наличие ДНК ЦМВ, исследования крови на наличие анти-ЦМВ IgM, определение индекса авидности анти-ЦМВ IgG. Анализ крови на серологические маркеры проводят не ранее 7 дня после завершения курса антицитомегаловирусного иммуноглобулина. Проводится УЗИ-мониторинг в скрининговом режиме каждые 2 недели (С), новорожденный подлежит обследованию (см. Диагностика врожденной ЦМВИ у детей).

## **Аntenатальная терапия**

Методов антенатальной терапии врожденной ЦМВИ на сегодняшний день не разработано.

В настоящее время не рекомендуется применение ганцикловира, либо валацикловира с целью лечения ЦМВ-инфекции в антенатальном периоде, поскольку эффективность подобной терапии не доказана. Любое лечение ЦМВ-инфекции в антенатальном периоде с применением как противовирусных препаратов, так и анти-ЦМВ-гипериммунного иммуноглобулина, может быть оправдано только в рамках исследований [56].

## **Постнатальная терапия**

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

Ребенок с манифестной формой врожденной ЦМВИ должен быть переведен из акушерского стационара/отделения в профильное отделение (отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных детской больницы, перинатального центра и др.) в максимально ранние сроки (по возможности).

Лечение выявленной врожденной ЦМВИ на амбулаторном этапе не рекомендуется. Продолжение длительной терапии в зависимости от характера течения врожденной ЦМВИ возможно на амбулаторном этапе после выписки из стационара при условии стабильного состояния ребенка. Наблюдение и диспансеризация после выписки из стационара ребенка с врожденной ЦМВИ осуществляется совместно врачом-педиатром и врачом-инфекционистом с привлечением узких профильных специалистов в зависимости от характера течения инфекционного процесса (офтальмолог, сурдолог, невролог и т.д). Рекомендации по организации питания и режиму определяются наличием и степенью выраженности нарушений со стороны органов и систем.

## **Этиотропная терапия**

### **Противовирусные препараты. Общие сведения.**

Лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции осуществляется противовирусными препаратами, которые до настоящего времени относятся к группе «off-label» (ганцикловир, валганцикловир). Препараты имеют серьезные побочные действия и, кроме того, в эксперименте выявлен их канцерогенный эффект и токсическое воздействие на гонады [53, 54, 59]. В связи с высокой токсичностью применяются данные препараты по жизненным показаниям при тяжелом течении цитомегаловирусной инфекции после получения информированного согласия родителей.

Ганцикловир ингибирует ДНК-полимеразу ЦМВ и тем самым его репликацию. Вводят внутривенно медленно в течение 1 часа 6 мг/кг каждые 12 часов. Курс 14-21 день, затем по возможности переходят на прием

валганцикловира внутрь 16 мг/кг (разовая доза) 2 раза в сутки. Применяют при жизнеугрожающем течении болезни у новорожденных и риске инвалидизации (поражения ЦНС, легких, миокарда, печени, глаза). Препарат может вызывать миелотоксический эффект с развитием тяжелой нейтропении, тромбоцитопении, обладает тератогенной, мутагенной и канцерогенной активностью. При нейтропении менее 500 клеток в 1 мкл препарат временно отменяется на несколько дней либо можно снизить дозу в 2 раза, и, если количество нейтрофилов не нормализуется, то препарат следует отменить [59] или перейти на менее миелотоксический препарат валганцикловир. Также в случае тяжелой нейтропении назначается гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Ганцикловир может вызывать развитие тромбоцитопении, при уровне тромбоцитов менее  $25,0 \cdot 10^9$  /л препарат временно отменяется [21, 60-62].

Валганцикловир (предшественник ганцикловира) является менее токсичным по сравнению с ганцикловиром. Препарат назначается энтерально, внутрь 16 мг/кг (разовая доза) 2 раза в сутки курсом от 6 недель до 6 месяцев в зависимости от тяжести заболевания и развития побочных эффектов (контроль гемограммы: еженедельно первые 6 недель лечения, далее на 8 неделе и ежемесячно в течение курса терапии; контроль уровня трансаминаз ежемесячно) [32, 63]. Согласно опубликованным данным, улучшение слуха в возрасте 24 мес. было достоверно выше при применении валганцикловира в течение 6 месяцев по сравнению с курсом в 6 недель [59]. **При невозможности назначить внутрь валганцикловир, ребенку в/в назначается ганцикловир.** В настоящее время валганцикловир в суспензии не зарегистрирован в России.

Лечение противовирусными препаратами ведет к снижению вирусной нагрузки, но к концу шестинедельного курса терапии вирус может продолжать детектироваться у более чем 50% пациентов [64, 65]. Следует учитывать, что после отмены противовирусного препарата вирусная экскреция и виремия могут вернуться к исходному уровню [20, 21, 66]. Выявление нарастания количества копий цитомегаловируса на фоне лечения противовирусным препаратом, скорее всего, будет свидетельствовать о резистентности вируса к данному препарату [65].

В связи со значительным влиянием ганцикловира на гемопоэз, рекомендуется проводить контроль клинический анализ крови как минимум 1 раз в неделю, контроль печеночной, почечной функции, электролитов.

Имеется небольшое число публикаций, где авторы представляют клинические случаи с описанием сочетанного применения противовирусного препарата и антицитомегаловирусного иммуноглобулина у детей с врожденной ЦМВИ [61, 67]. В экспериментах показан положительный эффект антицитомегаловирусного иммуноглобулина при поражении головного мозга у новорожденных животных [68].

Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный (НеоЦитотект®), 1 мл которого содержит 100 МЕ нейтрализующей активности, может быть назначен одновременно с ганцикловиром (валганцикловиром) внутривенно в

дозе 1 мл/кг массы тела каждые 48 часов до обратного развития симптомов заболевания. Внутривенное введение антицитомегаловирусного иммуноглобулина выполняется в строгом соответствии с инструкцией к препарату.

Возможность использования в комплексной терапии ЦМВИ у новорожденных поливалентных иммуноглобулинов обусловлена наличием в нем антител к ЦМВ (15-20 МЕ/мл), а также антител разных классов к ряду других микроорганизмов.

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

**Тяжелая форма врожденной ЦМВИ требует лечения (энцефалит, гепатит, миокардит, хориоретинит и другие поражения внутренних органов) (уровень доказательности 1, сила рекомендаций А).**

**Старт терапии:** Ганцикловир 6 мг/кг массы тела в сутки путем двукратных внутривенных инфузий 14-21 день.

**С последующим переходом на валганцикловир, внутрь разовая доза 16 мг/кг 2 раза в сутки (сила рекомендаций В).** Длительность лечения до 6 месяцев (уровень доказательности 2, сила рекомендаций В). При поражении ЦНС длительность лечения 6 месяцев (уровень доказательности 2, сила рекомендаций В).

**Оценка эффективности и коррекция терапии** – динамика клинических проявлений в течение первых двух недель. При наличии клинического эффекта, способности ребенка усваивать валганцикловир (и при наличии последнего), отсутствии побочных реакций – терапия до 6 месяцев. При отсутствии клинического эффекта – переход на ганцикловир (доза – см. выше). Ввиду высокой токсичности ганцикловира переход на энтеральный прием валганцикловира должен быть осуществлен в максимально короткие сроки. Общая продолжительность введения ганцикловира не должна превышать 6 недель (С).

**Одновременно** возможно назначение НеоЦитотекта® (1 мл/кг капельно каждые 48 часов) – всего 3-6 введений (В).

Достижение отрицательных результатов ПЦР в крови, слюне, моче не является непосредственной целью терапии в остром периоде манифестной формы.

Решение о лечении среднетяжелой формы, по мнению большинства экспертов Европейского Консенсуса [27], принимается после консилиума с привлечением специалистов (врач-инфекционист) (уровень доказательности 2, сила рекомендаций С). Длительность лечения определяется консилиумом от 6 недель до 6 месяцев (уровень доказательности 2, сила рекомендаций В). В случае обнаружения изолированного снижения слуха рекомендовано лечение ганцикловиром или валганцикловиром (уровень доказательности 1, сила рекомендаций С)

длительность 6 месяцев (**уровень доказательности 2, сила рекомендаций С**).

При развитии легкой формы (изолированное повышение трансаминаз, желтуха, петехиальная сыпь, изолированная ЗВУР) не более, чем с двумя перечисленными изменениями, по решению Европейского консенсуса [27] лечения не требует (**уровень доказательности 2, сила рекомендаций С**).

При среднетяжелой и легкой форме возможно назначение Неоцитотекта® (1 мл/кг капельно каждые 48 часов) – всего 3-6 введений (**сила рекомендаций В**).

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

При этой форме не рекомендуется лечение противовирусными препаратами (**уровень доказательности 1, сила рекомендаций D**).

Возможно назначение Неоцитотекта® (1 мл/кг капельно каждые 48 часов) – всего 3-6 введений (**сила рекомендаций В**).

Решение о прекращении этиотропной терапии или ее пролонгировании принимается по результатам клинико-лабораторной и инструментальной оценки динамики заболевания (по решению консилиума).

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

### **Патогенетическая терапия**

Объем и характер патогенетической терапии определяются ведущими синдромами. Развитие признаков внутренней гидроцефалии и стойкой внутричерепной гипертензии может стать показанием к нейрохирургической консультации. При наличии острого хориоретинита - консультация офтальмолога.

**Интенсивная терапия** осуществляется посиндромно.

### **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.

**VIII. Медицинская реабилитация** проводится в зависимости от органических поражений по направлению профильных специалистов (невролог, сурдолог, офтальмолог)

### **IX. 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. 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 мониторинг с целью выявления рецидива ЦМВИ или первичного заражения другим штаммом вируса в настоящее время не рекомендуется.

*Специфическая профилактика.* Методы специфической профилактики врожденной ЦМВИ, основанные на вакцинации женщин высокого риска, в настоящее время находятся в стадии клинических испытаний.

## **Грудное вскармливание**

Пастеризация грудного молока от серопозитивных матерей рутинно не рекомендуется. В литературе имеются публикации о влиянии вирусной нагрузки в молоке на развитие острой ЦМВ инфекции у недоношенных новорожденных [76].

Для предотвращения развития острой постнатальной ЦМВ-инфекции с сепсис подобным синдромом у новорожденных высокого риска рекомендуется пастеризация молока у серопозитивных матерей для недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и/или  $\leq 28$  недель гестации в течение 6 недель после рождения [77].

Рекомендуемые режимы пастеризации: 30 мин при  $T^{\circ}62^{\circ}$  или высокотемпературная короткая пастеризация при  $T^{\circ}72^{\circ}$  в течение 5-10 секунд [78]. В случае отсутствия возможности пастеризации, допустима стерилизация молока.

**X. Организация оказания медицинской помощи** изложена в разделе VI.

**XI. Дополнительная информация** отсутствует.

## **XII. Критерии оценки качества оказания медицинской помощи**

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи беременным при цитомегаловирусной инфекции (болезни) в учреждениях родовспоможения 1 уровня (код по МКБ – 10: B25)

№ пп	Критерии качества	Выполнено 1	Не выполнено 0
1.	Выполнено определение клинико-эпидемиологических показаний к обследованию		



	беременной на наличие цитомегаловирусной инфекции при постановке на учет		
2.	Выполнено ультразвуковое исследование плода		
3.	Выполнено определение инструментальных показаний к обследованию беременной на наличие цитомегаловирусной инфекции при постановке на учет		
4.	Выполнено определение в сыворотке крови величины специфических антител классов Ig M и Ig G, величины avidности Ig G методами иммуноферментного или иммунохемилюминисцентного анализов		
5.	«Серонегативной» беременной без патологии при ультразвуковом исследовании плода рекомендован мониторинг		
6.	Выполнен лабораторный (Ig G, Ig M, avidность Ig G) мониторинг «серонегативной» беременной в 20-22 недели беременности		
7.	Выполнено УЗИ плода у «серонегативной» беременной в 20-22 недели беременности		
8.	Выполнен лабораторный (Ig G, Ig M, avidность Ig G) мониторинг «серонегативной» беременной в 32-34 недели беременности		
9.	Выполнено УЗИ плода у «серонегативной» беременной в 32-34 недели беременности		
10.	Беременная при наличии показаний направлена на 2-3 уровень оказания акушерско-гинекологической помощи		
11.	Выполнены рекомендации учреждений 2-3 уровней акушерско-гинекологической помощи по ведению беременной (если таковые были даны письменно).		
	Коэффициент выполнения		

**Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи беременным при цитомегаловирусной инфекции (болезни) в учреждениях родовспоможения 2-3 уровня (код по МКБ – 10: B25)**

№ пп	Критерии качества	Выполнено 1	Не выполнено 0
1.	Осмотр врача акушера-гинеколога		
2.	Выполнено определение в сыворотке крови величины специфических антител классов Ig M и Ig G, величины avidности Ig G методами иммуноферментного или		

	иммунохемилюминисцентного анализ с использованием тест-систем экспертного уровня		
3.	Выполнено определение индекса avidности антител класса G к цитомегаловирусу в сыворотке крови		
4.	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической крови (лейкоконцентрате), качественное исследование		
5.	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса в отделяемом из цервикального канала методом ПЦР (качественное исследование, не менее трех образцов)		
6.	Выполнено ультразвуковое исследование плода в скрининговом режиме		
7.	Выполнен лабораторный (Ig G, Ig M, avidность Ig G) мониторинг беременной в 20-22 недели беременности		
8.	Выполнен лабораторный (Ig G, Ig M, avidность Ig G) мониторинг беременной в 32-34 недели беременности		
9.	Выполнено 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		
10.	Выполнено МРТ исследование после 26 недели гестации (при необходимости)		
11.	Выполнено введение антицитомегаловирусного иммуноглобулина		
12.	Назначен валацикловир после 20 недели беременности (по решению консилиума)		
13.	Выполнено исследование амниотической жидкости методом ПЦР после проведенной терапии		
14.	Выполнен УЗИ - мониторинг плода каждые 2 недели (в случае отказа/невозможности амниоцентеза)		
	Коэффициент выполнения		

**Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи при врожденной цитомегаловирусной инфекции (болезни) (код по МКБ – 10: P35.1)**

№ пп	Критерии качества	Выполнено 1	Не выполнено 0
1.	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в слюне (через 90 мин после кормления или до начала энтерального кормления) и моче качественное (количественное)		

	исследование в течение 72 часов после поступления в отделение		
2.	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в крови качественное (количественное) исследование в течение 72 часов после поступления в отделение		
3.	Выполнено определение уровня (количественно) Ig M и Ig G к антигенам ЦМВ методом ИФА (или ХЛИА) в сыворотке крови новорожденного в течение 72 часов с момента поступления в отделение		
4.	Выполнен клинический анализ крови в первые 24 часа после поступления в отделение		
5.	Выполнено биохимическое исследование (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин и фракции, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, глюкоза, электролиты) крови новорожденного в течение 72 часов после поступления в отделение		
6.	Выполнено определение avidности Ig G, иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ) с использованием моноклональных сывороток в сыворотке крови новорожденного (при наличии возможности выполнения)		
7.	Выполнена коагулограмма (по показаниям)		
8.	Выполнено исследование иммунного статуса (по показаниям)		
9.	Выполнена нейросонография		
10.	Выполнено УЗИ исследование органов брюшной полости, почек		
11.	Выполнена эхокардиография		
12.	Выполнена ЭКГ		
13.	Выполнен рентген грудной полости		
14.	Выполнено МРТ головного мозга (при наличии возможности выполнения)		
15.	Выполнен осмотр офтальмолога		
16.	Выполнен осмотр невролога		
17.	Выполнена консультация инфекциониста (факультативно) (по показаниям)		
18.	Выполнена люмбальная пункция при подозрении на поражение ЦНС		
19.	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в спинномозговой жидкости (по показаниям)		

20.	Выполнено определение уровня (количественно) Ig M и Ig G к антигенам ЦМВ методом ИФА (или ХЛИА) в спинномозговой жидкости новорожденного (по показаниям)		
21.	Выполнена отоакустическая эмиссия (при наличии возможности)		
22.	Начата специфическая противовирусная терапия		
23.	Оформлен консилиум на применение препаратов off-label		
24.	Выполнено курсовое введение антицитомегаловирусного иммуноглобулина (по решению консилиума)		
25.	Выполнен клинический анализ крови в динамике еженедельно на этапе стационара (ежемесячно на амбулаторном этапе)		
26.	Выполнено введение колониестимулирующего фактора (по показаниям)		
27.	Выполнено биохимическое исследование крови в динамике еженедельно на этапе стационара (ежемесячно на амбулаторном этапе)		
28.	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в слюне, моче и крови (количественное) исследование в динамике		
29.	Выполнено определение уровня (количественно) Ig M и Ig G к антигенам ЦМВ методом ИФА (или ХЛИА) в сыворотке крови новорожденного в динамике		
30.	Определен курс противовирусной терапии в зависимости от формы ЦМВИ, и даны рекомендации при выписке из стационара		
31.	Даны рекомендации по постановке на учет к сурдологу после выписки из стационара		
	Коэффициент выполнения		

### ХIII. Список литературы

1. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol 2007; 17:253.
2. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Moura Brito RM, et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. Clin Infect Dis 2009.
3. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Aragon DC, et al. Seroconversion for Cytomegalovirus Infection During Pregnancy and Fetal Infection in a

- Highly Seropositive Population: "The BraCHS Study". *J Infect Dis* 2018; 218:1200.
4. Козлова С.Н., Савельева Е.В. Распространенность герпесвирусных инфекций у детей дошкольного образовательного учреждения / Уральский медицинский журнал. 2015. № 4 (127). С. 45-50..
  5. Аистова Л.Г., Провоторов В.Я., Калуцкий П.В. встречаемость вирусов герпетической группы у вич-инфицированных лиц / Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2015. № 4 (201). С. 57-60.
  6. Баратова М.А., Баратова Д.А., Нурлыханов Е.Б. Иммуногенетические показатели и распространенность носительства вируса Эпштейна - Барр, цитомегаловируса у потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток / Современные проблемы науки и образования. 2014. № 5. С. 446.
  7. Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Частота регистрации маркеров цитомегаловирусной инфекции по данным иммуноферментного анализа у жителей донецкого региона / Медико-социальные проблемы семьи. 2013. Т. 18. № 2. С. 123-127.
  8. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 86–102.
  9. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1232–39.
  10. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. 2010. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev. Med. Virol.* 20:311–326.
  11. Britt WJ. Congenital human cytomegalovirus infection and the enigma of maternal immunity. *J Virol* 2017;91(15).
  12. Davis N.L., King C.C., Kourtis A.P. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res* 2017;109(5):336–464.
  13. Emery V.C. and Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate [version 1; referees: 2 approved] *F1000Research* 2017, 6(F1000 Faculty Rev):138 (doi: 10.12688/f1000research.10276.1).
  14. 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.
  15. Dar L., Namdeo D., Kumar P., Thakar A., Kant S., Rai S., et al. Congenital cytomegalovirus infection and permanent hearing loss in children in rural north India. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(7):670–3.
  16. Ross SA, Arora N, Novak Z, Fowler KB, Britt WJ, Boppana SB. Cytomegalovirus reinfections in healthy seroimmune women. *J Infect Dis* 2010; 201: 386–89.

17. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Boppana SB, et al. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 297 e1–8.
18. Volpe J.J. *Neurology of the newborn*. 5th edition. Saunders Elsevier, 2008; 1094.
19. 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.
20. 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.
21. 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, .DOI:.org/10.1016/j.braindev.2015.08.003.
22. 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.
23. Halwachs-Baumann G. (Ed.). *Congenital Cytomegalovirus Infection. Epidemiology, Diagnosis, Therapy*. SpringerWienNewYork, 2011; 149.
24. Bernard S., Wiener-Vacher S., Abbeele T.V.D., Teissier N. Disorders in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics* 2015; 136: (4): e887–895.
25. 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.
26. Duval M., Park A.H. Congenital cytomegalovirus: what the otolaryngologist should know. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; (22): 495–500.
27. Luck S. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management./ Luck S., Wieringa J., Blázquez-Gamero D., Henneke P., Schuster K., Butler K., Capretti M., Cilleruelo M., et al.// *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Dec;36(12):1205-1213. doi: 10.1097/INF.0000000000001763.
28. Boppana S., Ross S., Fowler K.. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2013, 57( Suppl 4): S178– S181.
29. Goderis J., De Leenheer E., Smets K., Van Hoecke H., Keymeulen A., Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 134: (5): 972-982. DOI: 10.1542/peds.2014–1173.

30. Stagno S, Pass RF, Thomas JP, Navia JM, Dworsky ME. Defects of tooth structure in congenital cytomegalovirus infection. / *Pediatrics*. 1982 May;69(5):646-8.
31. 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.
32. Rawlinson W. D., Boppana S. B., Fowler K. B., Kimberlin D. W. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy // *Lancet Infect Dis*. 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30143-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30143-3)
33. Enders G, Daiminger A, Bader U, Exler S, Schimpf Y, Enders M. The value of CMV IgG avidity and immunoblot for timing the onset of primary CMV infection in pregnancy. *J Clin Virol* 2013;56:102-07.
34. Khalil A., Jones C., Ville Y. Congenital cytomegalovirus infection: management update. *Curr Opin Infect Dis*. 2017 Jun;30(3):274-280. doi: 10.1097/QCO.0000000000000368.
35. Tanimura K., Yamada H. Maternal and neonatal screening methods for congenital cytomegalovirus infection // *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2019; 45 (3): 514-521
36. Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2017; 62:(1), с. 10-18.
37. Toriyabe K., Morikawa F., Minematsu T. Anti-cytomegalovirus immunoglobulin M titer for congenital infection in first-trimester pregnancy with primary infection: a multicenter prospective cohort study // *Journal of Perinatology*, 2017, 12 October. DOI: 10.1038/jp.2017.133.
38. Заплатников А.Л., Шахгильдян В.И., Подзолкова Н.М., Ефимов М.С., Шипулина О.Ю., Карасева Л.Н., Подкопаев В.Н., Домонова Э.А., Дементьев А.А., Чабайдзе Ж.Л. Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога) / *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018. Т. 2. № 10. С. 45-50.
39. 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.
40. *Cytomegaloviruses From Molecular Pathogenesis to Intervention* Edited by Matthias J. Reddehase, 2013. - Norfolk, UK: Caister Academic Press. - 539 p.
41. Revello M.G., Zavattoni M., Furione M., Baldanti F., Gerna G. Quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid of

- mothers of congenitally infected fetuses. *J Clin Microbiol* 1999;37: 3350–52.
42. Goegebuer T, Van Meensel B, Beuselinck K, et al. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 660–65.
  43. Desveaux C., Klein J., Leruez-Ville M., et al. Identification of symptomatic fetuses infected with cytomegalovirus using amniotic fluid peptide biomarkers. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005395.
  44. Blázquez-Gamero D. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid / Blázquez-Gamero D., Galindo Izquierdo A., Del Rosal T., Baquero-Artigao F., Izquierdo Méndez N., Soriano-Ramos M., Rojo Conejo P., González-Tomé M.I., García-Burguillo A., Pérez Pérez N., Sánchez V., Ramos-Amador J.T., De la Calle M. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Feb;32(4):617-625.
  45. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007; 114: 1113–21.
  46. Gomella T.L. *Neonatology: Management, Procedures, OnCall Problems, Diseases, and Drugs.* McGraw-Hill, 2013; 698.
  47. 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.
  48. Полин Р.А., Спитцер А.Р. Секреты неонатологии и перинатологии. Пер.с англ. Москва: БИНОМ, 2011; 622.
  49. 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.
  50. Vereeck S., Jacquemyn Y (2016) Screening for Cytomegalovirus: An Analysis of Guidelines. *J Preg Child Health* 3: 287. doi: 10.4172/2376-127X.1000287; 51,65,66.
  51. 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.
  52. 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.
  53. Marsico C, Kimberlin D. W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr.* 2017; 43: 38. Published online 2017 Apr 17. doi: 10.1186/s13052-017-0358-8.



54. 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.
55. Chiaie L.D. No evidence of obstetrical adverse events after hyperimmune globulin application for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: experience from a single centre / Chiaie L.D., Neuberger P., Vochem M., Lihs A., Karck U., Enders M. // *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Jun;297(6):1389-1395. doi: 10.1007/s00404-018-4703-y. Epub 2018 Feb 5.
56. Germer M., Herbener P., Schüttrumpf J. Functional Properties of Human Cytomegalovirus Hyperimmunoglobulin and Standard Immunoglobulin Preparations. *Ann Transplant.* 2016 Sep 6;21:558-64.
57. Kagan K.O. Prevention of maternal-fetal transmission of CMV by hyperimmunoglobulin (HIG) administered after a primary maternal CMV infection in early gestation / Kagan K.O, Enders M., Schampera M.S., Baeumel E., Hoopmann M., Geipel A., Berg C., Goelz R., De Catte L., Wallwiener D., Brucker S., Adler S.P., Jahn G., Hamprecht K. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jun 26. doi: 10.1002/uog.19164.
58. Nigro G. Hyperimmune globulin in pregnancy for the prevention of congenital cytomegalovirus disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017 Nov;15(11):977-986. doi: 10.1080/14787210.2017.1398081. Epub 2017 Nov 6.
59. Kimberlin D.W., Jester P.M., Sanchez P.J., Ahmed A., Arav-Boger R. et al. 2015. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 372:933–943. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404599>.
60. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, 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.
61. 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.
62. Kimberlin D. W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr.* 2017; 43: 38. Published online 2017 Apr 17. doi: 10.1186/s13052-017-0358-8.
63. 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.
64. Erice A. Resistance of Human Cytomegalovirus to Antiviral Drugs *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: (2): 286–297.
65. 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.

66. 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.
67. Васильев В.В. Реактивация латентной цитомегаловирусной инфекции как 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.
68. Cekinović D., Golemac M., Pugel E.P., Tomac J., CicinSain 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.
69. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, et al. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine* 2015; 2: 1205–10
70. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol* 2009; 46 (suppl 4): S49–53.
71. Adler S.P., Finney J.W., Manganello A.M., Best A.M. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr* 2004; 145: 485–91.
72. Stowell J.D., Forlin-Passoni D., Din E., et al. Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: opportunities for viral transmission. *J Infect Dis* 2012; 205: 211-14.
73. Stowell J.D., Forlin-Passoni D., Radford K., et al. Cytomegalovirus survival and transferability and the effectiveness of common hand-washing agents against cytomegalovirus on live human hands. *Appl Environ Microbiol* 2014; 80: 455–61.
74. Cannon M.J., Stowell J.D., Clark R., 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.
75. Coll O., Benoist G., Ville Y., Weisman L. E., Botet F., et al. Guidelines on CMV congenital infection. *J. Perinat. Med.* 2009, 37 ,433–445
76. Jim WT, Shu CH, Chiu NC, Chang JH, Hung HY, Peng CC, et al. High cytomegalovirus load and prolonged virus excretion in breast milk increase risk for viral acquisition by very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(10):891–894
77. Meier J, Lienicke U, Tschirch E, Kruger DH, Wauer RR, Prosch S. Human cytomegalovirus reactivation during lactation and mother-to-child transmission in preterm infants. *J Clin Microbiol.* 2005;43(3):1318–1324.
78. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012;129(3):e827–841

#### XIV. Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

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*
Балашова Екатерина Николаевна	Ведущий научный сотрудник ОРИТ им. профессора А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, доцент кафедры неонатологии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, член Совета РОН, кандидат медицинских наук	117997 Москва, ул. Академика Опарина,4	
Баранов Игорь Иванович	Вице-президент РОАГ, заведующий отделом научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор	117997 Москва, ул. Академика Опарина,4	

<p>Вайнштейн Наталья Петровна</p>	<p>Заведующая инфекционным отделением № 1 для новорожденных ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, доцент кафедры госпитальной педиатрии РГМУ им. Н.И. Пирогова, кандидат медицинских наук</p>	<p>123317, г. Москва, Шмитовский проезд, 29</p>	
<p>Васильев Валерий Викторович</p>	<p>Профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России, руководитель отдела врожденной инфекционной патологии – ведущий научный сотрудник ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, профессор, доктор медицинских наук</p>	<p>191015, СанктПетербург, ул. Кирочная, д. 41 (кафедра – ул. Миргородская, д.3, КИБ им. С.П.Боткина, 8-е отделение)</p>	
<p>Володин Николай Николаевич</p>	<p>Президент РАСПИМ, Руководитель отдела педиатрии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук</p>	<p>117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1</p>	
<p>Дегтярев Дмитрий Николаевич</p>	<p>Заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, заведующий кафедрой неонатологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), член Совета РОН, доктор медицинских наук, профессор</p>	<p>117997 Москва, ул. Академика Опарина,4</p>	

Дегтярева Марина Васильевна	Заведующая кафедрой неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, член Совета РОН, профессор, доктор медицинских наук	Москва, ул. Садово-Кудринская, 15	
Зубков Виктор Васильевич	Директор Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, заведующий кафедрой неонатологии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, профессор кафедры неонатологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), член Совета РОН, доктор медицинских наук	117997 Москва, ул. Академика Опарина,4	
Иванова Анна Александровна	Врач – клинический фармаколог СПб ГБУ « Детская городская больница №17 Святителя Николая Чудотворца»	190121 Санкт-Петербург, ул. Декабристов, 40, лит.А	
Игнатко Ирина Владимировна	Профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор	115446 Москва, Коломенский проезд, д.4, стр.1	
Ионов Олег Вадимович	Заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии им. профессора А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии	117997 Москва, ул. Академика Опарина,4	

	ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ; доцент кафедры неонатологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), председатель Совета РОН, кандидат медицинских наук		
Карпова Анна Львовна -	Заместитель главного врача по детству ГБУЗ Калужской области "Калужская областная клиническая больница", главный внештатный неонатолог МЗ Калужской области, член Совета РОН, кандидат медицинских наук	248007, г. Калуга, ул. Вишневого, 1	
Кузьмин Владимир Николаевич	Профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, профессор, доктор медицинских наук	119571, Москва, Ленинский проспект, 117	
Курцер Марк Аркадьевич	Председатель совета директоров группы компаний «Мать и Дитя», академик РАН, профессор, доктор медицинских наук	МО, д. Лапино	
Лобзин Юрий Владимирович	Директор ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук	197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9.	
Малютина Людмила Вячеславовна	Доцент кафедры Неонатологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, врач анестезиолог - реаниматолог, врач - неонатолог, член Совета РОН, главный неонатолог МЗ Московской области	129110 г. Москва, ул. Щепкина 61/2	

Никонов Андрей Павлович	Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор	119435 Москва, ул. Еланского, 2 стр.1	
Овсянников Дмитрий Юрьевич	Заведующий кафедрой педиатрии РУДН, доктор медицинских наук.	117198 Москва, Ул. Миклухо Маклая, 1	
Панкратьева Людмила Леонидовна	ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, зав. отделением, кандидат медицинских наук	117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1	
Савенкова Марина Сергеевна	Профессор кафедры клинической и функциональной диагностики ФГБОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук	117997 г. Москва, ул. Островитянова, д.1	
Серов Владимир Николаевич	Президент РОАГ, главный научный сотрудник отдела научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор	117997 Москва, ул. Академика Опарина,4	
Сенькевич Ольга Александровна	Профессор кафедры дополнительного профессионального образования Института непрерывного профессионального образования и аккредитации ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ, член Совета РОН,	680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35.	

	доктор медицинских наук		
Шабалов Николай Павлович	Заведующий кафедрой детских болезней Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова, профессор, доктор медицинских наук	197245, СанктПетербург, ул. Боткинская д. 8	
Шахгильдян Василий Иосифович	Старший научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, врач-инфекционист Перинатального центра и КГ «Лапино» ГК «Мать и дитя», кандидат медицинских наук	111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а	



## **XV. Приложение А2. Методология клинических рекомендаций**

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

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, Scopus, Web of Science, e-library, электронные библиотеки, клинические рекомендации, размещенные на ресурсах The National Institute for Health and Care Excellence, The Royal College of Obstetricians and Gynecologists (Великобритания), The European Association of Perinatal Medicine, The American Congress of Obstetricians and gynecologists, The European Society for Pediatric Research, The European Foundation for the Care of Newborn Infants, The European Society for Neonatology. Глубина поиска составляла 37 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств: консенсус экспертов;  
оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

### **Шкалы**

**оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации (диагностических, профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) и шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

#### **1. Шкала**

**оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

## 2. Шкала

оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль"
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

## 3. Шкала

оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Методы, использованные для анализа доказательств:  
обзоры опубликованных метаанализов;  
систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в её валидности. Методологическое изучение базировалось

на вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследований, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

Для минимизации потенциальных ошибок субъективного характера каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере, двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

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. Обновленная версия для широкого обсуждения была размещена на сайте Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) [www.raspm.ru](http://www.raspm.ru), Российского общества неонатологов (РОН) [www.neonatology.pro](http://www.neonatology.pro), Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) [www.ncagip.ru](http://www.ncagip.ru) для того, чтобы все заинтересованные

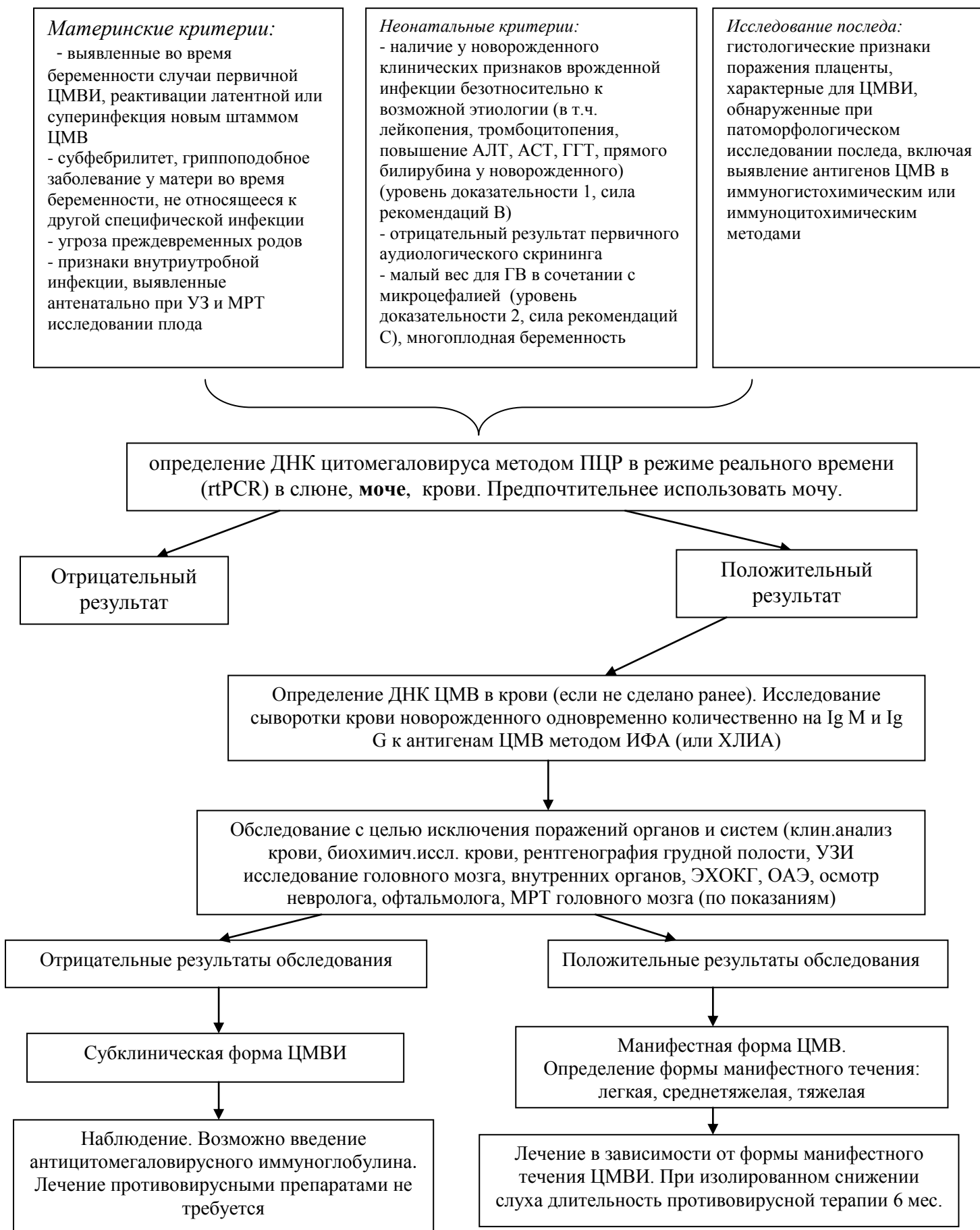
лица имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

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

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.

Ведение протокола: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова» МЗ РФ.

## XVII. Приложение Б. Алгоритмы действий врача



## **XVI. Приложение В. Информация для пациента.**

### **Беременным о цитомегаловирусной инфекции.**

Цитомегаловирусная инфекция при беременности, последствия которой могут быть необратимыми, — это серьезное заболевание, вызванное цитомегаловирусом (ЦМВ). Как показывают медицинские данные, 65-70% людей имеют у себя в организме данный вирус. Женщины же чаще подвержены этому заболеванию. По этой причине цитомегаловирусная инфекция при беременности — довольно частое явление.

Передается вирус путем тесного контакта с больным человеком, при интимной близости или же путем пренебрежения личной гигиены (использования одного полотенца, зубной щетки, расчески и т.д.). Большой опасностью для заражения является инфицированный ребенок. Дети, инфицированные ЦМВ, могут выделять вирус в течение 5 лет. Поэтому, если в семье заболел хоть один человек, вероятно инфицирование у всех членов семьи.

Размножается вирус во всех тканях организма и может быть обнаружен во всех биологических жидкостях больного: в слюне, моче, сперме, грудном молоке, крови и т.д. Поэтому риск заразиться очень велик при сексуальном контакте, при переливании крови, пересадке органов и тканей, при родах или же при грудном вскармливании.

Возбудителем является цитомегаловирус, который относится к группе герпетических вирусов. Помимо этого, в группу входит вирус простого герпеса, опоясывающий лишай или вирус ветрянки, вирус Эпштейна-Барр. Данный вирус может проникать в ткани нервной системы, поэтому при заражении вероятно опасность поражения нервных клеток.

Симптоматика цитомегаловирусной инфекции может никак не проявляться, но у 10% людей наблюдаются следующие симптомы: тошнота, повышение температуры, головная боль, утомляемость, боли в мышцах, покашливание, боль в горле, увеличение лимфоузлов, кожные высыпания.

Во время беременности снижается иммунитет и женщина может быть подвержена инфицированию или обострению уже имеющейся цитомегаловирусной инфекции. Заболевание может протекать как бессимптомно, так и с проявлениями, подобными ОРВ инфекции: небольшими катаральными явлениями, повышением температуры, увеличением лимфоузлов, сухим кашлем. Наибольшей опасностью цитомегаловирусной инфекции во время беременности является заражение плода или новорожденного ребенка.

Внутриутробно при первичном инфицировании заражаются около 45-50% детей. Ребенок может родиться как без каких-либо проявлений болезни, так и с минимальными проявлениями (например, изменения в клиническом анализе крови) или выраженными симптомами врожденной ЦМВ-инфекции,

такими как увеличенная печень и селезенка, желтуха, геморрагическая сыпь на коже, кровотечения различной локализации, судороги, дыхательная недостаточность. В анализах крови могут отмечаться изменения, характерные для печеночной, почечной недостаточности, может отмечаться сниженный уровень тромбоцитов и лейкоцитов. Цитомегаловирус может поражать различные органы (легкие, печень, почки, кишечник, глаза, головной мозг), вызывая соответственно пневмонию, гепатит, нефрит, энтерит, хориоретинит, менингоэнцефалит. Одним из тяжелых последствий врожденной цитомегаловирусной инфекции является нейросенсорная тугоухость, вследствие воздействия вируса на центральную нервную систему, которая требует длительного лечения и наблюдения у сурдолога.

Чтобы снизить риск заражения во время беременности, следует соблюдать меры личной гигиены. Избегать каких-либо контактов с биологическими секретами (мочой, слюной и т.д.), так как вирус в биологической жидкости может быть активен вне организма человека на протяжении нескольких часов. Если первичное инфицирование произошло в I триместре беременности, то риск заражения плода очень велик, в это время может случиться выкидыш или же у ребенка могут развиваться различные заболевания. В этом случае проводится перинатальный консилиум, который может посоветовать прерывание беременности. Во II триместре, если произошло заражение матери, необходимо пройти дополнительные обследования, сделать УЗИ плода и проверить амниотическую жидкость. Если ребенок инфицирован, то вероятности, что он родится здоровым, нет никакой. Первичное инфицирование в III триместре не вызывает тяжелые поражения у плода, но стоит провести более тщательное наблюдение и постараться укрепить иммунитет. Беременность может проходить без каких-либо жалоб.

Лечение ЦМВ-инфекции при беременности затруднено, так как все противовирусные препараты (ацикловир, ганцикловир) имеют противопоказания. Лечение беременной женщины должен заниматься врач-акушер-гинеколог, иммунолог, инфекционист, терапевт.

Для предупреждения передачи ЦМВ плоду врач может назначить препараты иммуноглобулина (например, специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин).

При первичном инфицировании во время беременности или обострении цитомегаловирусной инфекции к лечению нужно подойти со всей ответственностью. Терапия должна проводиться в соответствии со сроком беременности. На любом сроке беременности назначается антицитомегаловирусный иммуноглобулин (Неоцитотект®). После 20 недели гестации врач-акушер-гинеколог, совместно с инфекционистом и терапевтом могут принять решение о назначении противовирусного препарата валацикловира.

Лечение, которое начато своевременно и проходит под контролем лечащего врача, дает благоприятные результаты: вероятность того, что ребенок будет инфицирован, сводится к минимуму. Если же ребенок

заразился ЦМВ, то следующую беременность стоит планировать только через три года.

**Профилактические меры** для предотвращения ЦМВИ весьма затруднительны, ввиду того что вирус может подстеречь нас повсюду. Единственный совет, который можно дать женщинам, планирующим беременность — остерегаться беспорядочных сексуальных контактов, соблюдать личную гигиену, тогда вероятность заразиться будет минимальной.

Существует еще один способ, который может защитить беременную женщину - это вакцина, которая на сегодняшний день еще находится в фазе клинических испытаний.

Существуют группы риска беременных женщин, которым необходимо пройти первичное обследование на ЦМВ-инфекцию. К ним относятся:

- беременные, возрастом младше 25 лет;
- беременные, перенесшие (особенно, в первой половине беременности) ОРВИ-подобное заболевание с незначительными катаральными проявлениями, в сочетании с увеличением лимфоузлов, увеличением печени и селезенки, обнаружением в крови атипичных лимфоцитов;
- беременные, работающие в организованных детских коллективах (ясли, детский сад, школа и др.), а также беременные, чьи дети посещают эти коллективы;
- беременные, у которых на УЗИ плода обнаружены признаки ЦМВИ плода, многоводие, увеличение плаценты.

**Вот несколько советов женщинам, которые имеют постоянный контакт с детьми:**

1. Тщательно мыть руки с мылом и теплой водой после следующих действий:
  - замены пеленок/подгузников,
  - кормления либо купания детей раннего возраста,
  - ухода за малышом в случае насморка или вытирании слюны,
  - контакта с детскими игрушками,поскольку именно дети считаются активными носителями ЦМВ, и вероятность заражения от них очень велика.
2. Следует избегать контакта со слюной ребенка младше 5 лет, когда целуете его.
3. Пусть у вас и детей будет отдельная посуда и столовые приборы.
4. Не употребляйте еду и напитки, предназначенные для детей.
5. Не облизывайте соску-пустышку после ребенка.
6. Не пользуйтесь зубной щеткой, которая ранее использовалась для ухода за полостью рта ребенка.



7. Тщательно обрабатывайте игрушки, поверхности стола и других предметов, которые могут быть контаминированы слюной или мочой ребенка.
8. Работницам детских учреждений, яслей, детских садов желательно во время беременности взять отпуск или же ограничить контакт с детьми.
9. Закаляйтесь, посещайте бассейн, достаточно время находитесь на свежем воздухе (старайтесь укрепить иммунитет, особенно до беременности!).