

Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции: диагностика, лечение и профилактика

Н. В. Холоднова¹, Л. Н. Мазанкова², А. А. Вольтер³, И. Е. Турина⁴

¹ ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского Минздрава России, Москва

² ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

³ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Литературный обзор работ зарубежных и отечественных авторов посвящен современным подходам к диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции (ВЦМВИ). Представлены данные международных консенсусов: «Консенсусное заявление европейских экспертов по диагностике и лечению ВЦМВИ», принятого группой по ВЦМВИ от Европейской ассоциации детских инфекционных болезней (ESPID) в Лейпциге (Германия) в 2015 году, и «Врожденная цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных: консенсусные рекомендации по профилактике, диагностике и терапии» неофициальной Интернациональной группой по ВЦМВИ (ICCRG), созданной в Брисбене (Австралия) в 2015 году в рамках 5-й Международной конференции по врожденной цитомегалии, о доказательной базе лечения ВЦМВИ с применением противовирусных препаратов и иммунотерапии. Особое внимание уделено профилактике ЦМВИ как у беременных, так и у новорожденных, а также данные международных исследований о вакцинопрофилактике ЦМВИ.

Ключевые слова: новорожденные, цитомегаловирусная инфекция, врожденная инфекция

The modern view of congenital cytomegalovirus infection: diagnosis, treatment and prevention

N. V. Kholodnova¹, L. N. Mazankova², A. A. Volter³, I. E. Turina⁴

¹ G.N. Speransky City Children's Hospital №9, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

A literature review of the works of foreign and domestic authors is devoted to modern approaches to the diagnosis, treatment and prevention of congenital cytomegalovirus infection (cCMV). The data of international consensus are presented: «Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management» adopted by the cCMV group from the European society for pediatric infectious diseases (ESPID) in Leipzig, Germany in 2015, and «Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy» by an informal International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group (ICCRG), established in Brisbane, Australia in 2015 as part of the 5th International cCMV Conference about evidence-based treatment cCMV using antiviral drugs and immunotherapy. Particular attention is paid to the prevention of cCMV in both pregnant and newborns, as well as data from international studies on the cytomegalovirus vaccination.

Keywords: newborn, cytomegalovirus infection, congenital infection

Для цитирования: Н. В. Холоднова, Л. Н. Мазанкова, А. А. Вольтер, И. Е. Турина. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции: диагностика, лечение и профилактика. Детские инфекции. 2019; 18(4):56-63 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-56-63>

For citation: N.V. Kholodnova, L.N. Mazankova, A.A. Volter, I.E. Turina. A modern view of the problem of congenital cytomegalovirus infection: diagnosis, treatment and prevention. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):56-63 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-56-63>

Контактная информация: Холоднова Наталья Витальевна (Natalia Kholodnova), врач-неонатолог 8 инфекционного отделения для новорожденных ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия; neonatologist of 8th infectious diseases department for newborns, G.N. Speransky City Children's Hospital №9, Moscow, Russia; kholodnova.natalia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0419-5410>

Диагностика

Согласно консенсусам, диагностика ЦМВ-инфекции у беременных направлена на выявление первичной инфекции с помощью серологических (ИФА, НРИФ), культуральных методов и ПЦР [1].

Показаниями к обследованию беременных на ЦМВ-инфекцию являются: гриппоподобное состояние (лихорадка, головная боль, слабость), тонзиллит (при отрицательных анализах на вирус Эпштейна-Барр), гепатит (при отрицательных анализах на гепатит А, В, С), специфические для врожденной цитомегаловирусной инфекции (ВЦМВИ) изменения на скрининговом УЗИ [2–4].

Избирательный скрининг на ВЦМВИ внедрен в США, странах Европы, Израиле и Австралии, но не входит в основные программы скрининга беременных [2]. В РФ скрининг беременных на ЦМВ (кровь на IgG к ЦМВ) согласно Приложению №5 к Порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утв. приказом Министрства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н проводится во 2 триместре в стационарных условиях, при нахождении женщины в отделении патологии беременности. В амбулаторно-поликлинических условиях рутинно диагностика ЦМВ не предусмотрена, показаниями к ней являются привычное невынашивание

(определение IgM и IgG до 22 недель гестации) и подозрение на цитомегаловирусную инфекцию у беременной (определение IgM и IgG с авидностью, ПЦР крови и мочи). Согласно данным Tanimura K. и Yamada H., должен проводиться скрининг всех беременных женщин — определение исходного уровня IgG в 1 триместре беременности для выявления серонегативных женщин и возможности выявления сероконверсии в дальнейшем [5].

Khalil A. et al. считают, что IgM в данном случае не является маркером первичной инфекции, так как может сохраняться после первичной инфекции около 6–9 месяцев, может обнаруживаться при вторичной инфекции, перекрестно реагировать с IgM к вирусу Эпштейна-Барр, а также может быть обнаружен в результате неспецифической поликлональной активации [6]. При рассмотрении только этого показателя его специфичность составляет 20–25%, а количество ложноположительных результатов — 10–15% [5].

Массовый скрининг беременных на ЦМВ не рекомендован ввиду экономической и практической нецелесообразности, так как он не выявляет реактивацию или реинфекцию ЦМВИ [2, 4].

«Золотой стандарт» серологической диагностики первичной ЦМВИ у беременной — это сероконверсия IgG, нарастание титра антител в сравнении сыворотки крови до и во время беременности [2, 5]. В Англии рекомендовано исследование двух последовательных образцов с интервалом 3–4 недели во время беременности или сразу после родов [7]. Однако, по мнению Khalil A. et al., изолированное повышение IgG не подтверждает вторичную инфекцию, так как может быть связано с неспецифической поликлональной стимуляцией иммунной системы [6].

Индекс авидности IgG помогает определить время заражения и прогноз. Низкая авидность (менее 35%) является предиктором для формирования ВЦМВИ [2, 5–7] так же, как и изменение авидности более чем на 10 % в течение 4 недель [5, 8]. Высокая авидность (более 30 [6]–45% [5]) свидетельствует о наличии инфекции более 3 [6]–5 [5] месяцев назад. Нужно учитывать, что IgG низкой и умеренной авидности обнаруживаются в течение 16–18 недель после первичной ЦМВ-инфекции [4].

Исследования в совокупности IgM и IgG с индексом авидности методом ИФА рекомендовано для беременных с неизвестным иммунным статусом к ЦМВ [2, 4, 5]. Повышение IgM в сочетании с низким индексом авидности IgG свидетельствует о первичной инфекции [4, 9]. По данным Tanimura K. et al., у детей с ВЦМВИ диагностика цитомегалии основывается на выявлении IgG с индексом авидности менее 35%, наличии IgM и сероконверсия IgG при первичной инфекции; у беременных со вторичной инфекцией у всех были обнаружены IgG с индексом авидности более 45% и IgM менее 0,8 [9].

В настоящее время нет тестов для диагностики рецидивирующей инфекции во время беременности [4].

Другим диагностическим критерием постановки диагноза у беременных является ПЦР секрета цервикального канала. Специфичность данного метода в исследовании Tanimura K. et al. составила 40,2%, чувствительность — 94,2%. Авторы выдвинули 3 гипотезы о связи обнаружения ДНК ЦМВ в цервикальном канале и ВЦМВИ: 1) репликация вируса в генитальном тракте и дальнейшее восходящее инфицирование; 2) персистенция ЦМВ в генитальном тракте после первичной инфекции или во время реактивации, реинфекции; 3) ДНК вируса может проникать из амниотической жидкости в секрет цервикального канала. По мнению авторов, данный метод диагностики предпочтительнее ввиду его меньшей инвазивности по сравнению с амниоцентезом [9], однако для диагностики ЦМВИ могут применяться оба этих метода.

Проведение амниоцентеза рекомендовано женщинам с подозрением на первичную инфекцию, при выявлении специфических для ЦМВ изменений на УЗИ [2]. ПЦР амниотических вод должно проводиться на 20–21 неделе, после 6–9 недель от начала материнской инфекции [2, 4, 5]. Время проведения амниоцентеза определяется появлением вируса в амниотической жидкости, которое возможно при его выделении с мочой плода. Специфичность данного метода составила 67–100%, чувствительность 75–100% в исследовании Tanimura K. et al. [9].

Кордоцентез может быть выполнен, чтобы установить наличие вируса, вирусной ДНК и анти-ЦМВ IgM в крови плода. Тем не менее, отбор проб амниотической жидкости, как правило, достаточно, поэтому выгода получения дополнительной информации от кордоцентеза должны быть взвешены с рисками возможных осложнений [10].

Гистологическое исследование плаценты позволяет обнаруживать специфические для ВЦМВИ изменения в виде очаговых ишемических инфарктов, кровоизлияний в межворсинчатом пространстве, фибриноидного некроза базальной пластинки и в стромах крупных ворсин, гиперплазии плаценты, продуктивно-пролиферативного виллузита и очагового базального децидуита, тромбоза сосудов и наличия в тканях плаценты цитомегалических клеток типа «совиный глаз» [11], однако применение этого метода в повседневной практике ограничено.

Ранее именно первичная инфекция являлась предиктором ВЦМВИ, но в исследовании Tanimura K. et al. доля детей с ВЦМВИ от матерей, перенесших вторичную инфекцию во время беременности, была выше (70%), чем от перенесших первичную инфекцию (30%) [9].

Таким образом, согласно консенсусам, диагноз первичной ЦМВИ у беременных выставляется на основании результатов ИФА в виде выявления в крови IgG с индексом авидности менее 35%, наличия IgM и сероконверсии IgG, а также обнаружения ДНК методом ПЦР в секрете цервикального канала и амниотических водах.

Диагностика ЦМВ у новорожденного направлена на обнаружение вируса или антител к нему.

Показаниями к обследованию являются: ЦМВ у матери в анамнезе и/или во время беременности; специфические для ВЦМВИ изменения на скрининговом УЗИ; отрицательный тест ОАЭ; дети от ВИЧ-позитивной матери; ЗВУР [2–4].

Методом ПЦР выявляют ДНК ЦМВ в биологических жидкостях (слюна, моча, кровь, [2, 7, 12, 13] и спинномозговая жидкость [14]) в течение первых 2–3 недель жизни [2–3, 7, 15–17]. Наибольшая концентрация вируса наблюдается в слюне и моче, поэтому обнаружение вируса методом ПЦР в данных жидкостях является предпочтительным, ввиду его неинвазивности и высокой чувствительности [2, 3, 7, 18–20]. При заборе слюны следует исключить попадание молока в образец, так как данный вирус может выделяться в грудное молоко. Забор следует производить через 90 минут после кормления, а в случае положительного результата — провести анализ мочи [18].

В ряде зарубежных исследований для ретроспективной диагностики используется метод ПЦР на высушенных пятнах периферической крови [21, 22]. Эта методика имеет высокую специфичность (99,9%), но низкую чувствительность (34%), в связи с меньшей вирусной нагрузкой в крови, поэтому данный метод имеет ограниченное применение [23]. Результаты исследования Koontz D. et al. 2015 года, которое включало тестирование небольшого количества пятен высушенной крови, показали, что выход ДНК из высохших пятен крови был улучшен при использовании различных методов экстракции, однако чувствительность при этом не оценивалась [24]. В России данная методика может применяться на образцах, взятых для проведения неонатального скрининга. Они могут быть использованы для ретроспективной диагностики или для дифференциальной диагностики врожденной и постнатальной ЦМВИ, также перспективно их использование для ранней диагностики ВЦМВИ.

Специфические IgM в первые дни жизни свидетельствуют о первичной инфекции, но они не всегда выявляются при врожденной ЦМВИ, и встречаются ложноположительные результаты [25]. Специфические IgG у новорожденного нередко присутствуют в высоком титре, однако концентрация трансплацентарно переданных антител уменьшается уже в течение 3 недель. Персистенция или повышение титра специфических IgG может указывать на наличие инфекции (при условии отсутствия трансфузии препаратов иммуноглобулинов) [3].

По данным Ganit S. et al., серологическая диагностика новорожденного неэффективна: специфические IgG могут присутствовать ввиду трансплацентарной передачи, а определение специфических IgM недостаточно чувствительный и специфический метод диагностики для ЦМВИ [13].

Польза ПЦР крови или спинномозговой жидкости не определена, так как нет четкой связи между вирусной нагрузкой и прогнозом [4].

Лечение

Аntenальная терапия заключается в профилактике передачи ЦМВ от матери к плоду. Иммуно-терапия включает в себя применение гипериммунного иммуноглобулина («НеоЦитотект») на любом сроке гестации при выявлении острой первичной ЦМВИ: иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный — 1 мл (100 МЕ)/кг массы беременной внутривенно 1 раз в сутки с интервалом между введениями 48 часов, на курс — 3 введения [26–28]. Есть исследования, показавшие хорошие результаты использования гипериммунного иммуноглобулина для лечения беременных с первичной ЦМВИ и отсутствие побочных эффектов его применения [3, 4, 29]. А исследование Revello M.G. et al. показало неэффективность данной терапии в виде отсутствия существенных различий в применении препарата гипериммунного иммуноглобулина и плацебо между количеством зараженных плодов или новорожденных, в т.ч. УЗ-признаки цитомегалии, вирусной нагрузкой в амниотической жидкости инфицированных плодов и в отношении уровней вирусной ДНК в моче или крови или вирус-специфического IgM у инфицированных новорожденных. Также не выявлено существенной разницы между 2 группами относительно ЦМВ-специфического IgG и IgM, авидности IgG и клинически значимой ВЦМВИ. Кроме того, у 13% женщин, получавших иммунотерапию, зарегистрированы акушерские осложнения (преждевременные роды, преэклампсия и ограничение роста плода), в сравнении с 2% в группе плацебо [28]. Таким образом, до настоящего времени нет единого мнения по эффективности иммунотерапии беременных с ЦМВИ.

Ацикловир и его пероральный предшественник валацикловир (ValACV) имеют некоторый эффект против ЦМВ у пациентов с ослабленным иммунитетом [29], например, у беременных после трансплантации или у пациентов с ВИЧ/СПИДом [30]. Эти лекарства можно безопасно использовать во время беременности, потому что они имеют низкий уровень побочных эффектов, но это связано и со сниженной эффективностью против ЦМВ [31]. Согласно Проекту клинических рекомендаций «Врожденная цитомегаловирусная инфекция» 2019 г., у беременных после 20 недели гестации по решению консилиума возможно назначение валацикловира по 500 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 суток [26]. По рекомендациям неофициальной Интернациональной группой по ВЦМВИ (ICCRG) рутинно его использовать не рекомендуется [31]. Планируется рандомизированное двойное слепое клиническое исследование II фазы для оценки эффективности ValACV для предотвращения передачи инфекции от матери ребенку после первичного инфицирования беременной [30].

Эффективность и безопасность применения ганцикловира и валганцикловира (нуклеозид — аналог и предшественник ганцикловира) у беременных не доказана [13, 26], в настоящее время проводятся клинические испытания. В руководстве Blázquez-Gamero D. et. al. указано, что тератогенность и токсичность данных противовирусных препаратов превышает лечебный эффект у беременных [27].

Цидофовир и фоскарнет также обладают тератогенными и токсическими эффектами, что исключает возможность их использования во время беременности [29, 30].

При диагностике ВЦМВИ внутриутробно может быть предложен медицинский аборт [27], что применимо на территории РФ на сроке гестации до 22 недель. Беременные женщины должны пройти скрининг на ЦМВ-антитела, по крайней мере, дважды (т.е. на 8—10 и 14—16 неделях беременности), чтобы выявить сероконверсию у ранее серонегативных женщин или реактивацию/реинфекцию у серопозитивных женщин [31].

Постнатальная терапия. Лечение новорожденных с манифестной формой врожденной ЦМВИ сводится к устранению симптомов острой формы заболевания и удержанию вируса в пассивном состоянии [32]. К сожалению, ни один из современных методов лечения не позволяет полностью избавиться от цитомегаловируса, который при попадании в организм человека остается в нем навсегда [33].

В отечественных и зарубежных руководствах и исследованиях [26—27] терапии манифестных форм ВЦМВИ рекомендуется использовать противовирусные препараты ганцикловир, валганцикловир, применяемые в РФ по показаниям «off-label». Препараты имеют серьезные побочные действия и, кроме того, в эксперименте выявлен их канцерогенный эффект и токсическое воздействие на гонады животных [26].

Показаниями для назначения специфической противовирусной терапии являются: сепсис-подобное течение [26, 33]; поражение внутренних органов; тяжелый гепатит [26, 34]; тяжелое подавление костного мозга (анемия, нейтропения, тромбоцитопения) [26, 34, 35]; колит [35]; пневмонит [26, 34, 35]; миокардит [26]; поражение ЦНС (микроцефалия, изменения на МРТ головного мозга или НСГ, изменения в ликворограмме (энцефалит) или положительный ПЦР СМЖ на CMV, хориоретинит или нейросенсорная тугоухость) [4, 26, 34, 36].

Необходимость назначения противовирусных препаратов при среднетяжелых формах ВЦМВИ решается консилиумом [30, 35, 36].

Противопоказания: гестация менее 32 недель (токсичность противовирусной терапии превышает её эффект) [37].

Лечение не требуется при наличии не более двух нижеперечисленных признаков: петехии [7, 26], легкая гепатомегалия [7], легкая спленомегалия [7], желтуха [13], биохимические/гематологические наруше-

ния (легкая тромбоцитопения, анемия, лейкопения, пограничные значения ферментов печени или непрямая гипербилирубинемия) [7, 26], синдром задержки развития плода без микроцефалии [7], отсутствие клинических и лабораторных проявлений (\pm ЦМВ-вириемия) [4, 7, 36], изолированная нейросенсорная тугоухость (≥ 21 децибел) [4].

Лечение бессимптомных врожденных или перинатальных форм ЦМВИ у новорожденного в настоящее время не рекомендуется [26, 27].

Ганцикловир ингибирует ДНК-полимеразу ЦМВ и тем самым его репликацию. Назначается в дозировке 6 мг/кг \times 2 раза в сутки внутривенно капельно курсом от 14—21 дней [26, 35], до 6 нед. и даже до 6 мес. [7], затем по возможности переходят на прием валганцикловира внутрь 16 мг/кг \times 2 раза в сутки [26, 36].

Препарат может вызывать миелотоксический эффект с развитием тяжелой нейтропении, тромбоцитопении, в связи с чем рекомендуется проводить контроль клинического анализа крови как минимум 1 раз в неделю [26]. Также необходим контроль функции печени, почек и электролитов [26, 38] — еженедельно в течение первых 4 недель, а затем, по крайней мере, ежемесячно до завершения курса лечения [32].

При нейтропении менее 500 клеток в 1 мкл препарат временно отменяется на несколько дней либо можно снизить дозировку в 2 раза, и, если количество нейтрофилов не нормализуется, препарат следует отменить [26, 38] 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 $25,0 \times 10^9/\text{л}$ препарат временно отменяется [26, 38].

Валганцикловир назначается из расчета 16 мг/кг \times 2 раза в сутки пер ос курсом от 6 недель до 6 месяцев [7, 26, 27, 34]. Он является менее токсичным в сравнении с ганцикловиром, нейтропения развивается у 34% больных, леченных ганцикловиром и у 20%, получавших валганцикловир [39]. Поэтому необходимо контролировать ОАК: еженедельно первые 6 недель лечения, далее на 8 неделе и ежемесячно в течение курса терапии; и уровень трансаминаз ежемесячно [26, 30]. При невозможности назначить внутрь валганцикловир, ребенку в/в назначается ганцикловир [26]. В России детские формы валганцикловира (суспензия) не зарегистрированы, на отечественном фармацевтическом рынке есть только таблетированные препараты [26], что усложняет проведение терапии.

Оральный валганцикловир в настоящее время является препаратом выбора [27, 31], хотя достоверно пока неизвестно, достигает ли он органов-мишеней, таких как внутреннее ухо и ЦНС [31].

Противовирусная терапия не способствует полной элиминации ЦМВ, не является высоко эффективной, поскольку может реализоваться только в фазе репликации вируса [38]. Лечение противовирусными препаратами

ведет к снижению вирусной нагрузки, но к концу шестинедельного курса терапии вирус может продолжать детектироваться у более чем 50% пациентов [26, 30]. Следует учитывать, что после отмены противовирусного препарата вирусная экскреция и виремия могут вернуться к исходному уровню [26]. Выявление нарастания количества копий цитомегаловируса на фоне лечения противовирусным препаратом, скорее всего, будет свидетельствовать о резистентности вируса к данному препарату [26, 38]. Значимым считается увеличение виремии на $> 1,0 \log_{10}$, что говорит о необходимости пересмотра проводимой терапии [31].

Начало антивирусной терапии в возрасте старше 30 дней жизни считается не эффективным [40], хотя ряд авторов свидетельствует обратное [41, 42]. В исследованиях Amir J. et. al. [41] и del Rosal T. et. al. [42] лечение, начатое после периода новорожденности (средний возраст начала терапии 3 мес. [42] и 8 мес. [41]), показало хорошие результаты в виде улучшения слуха или отсутствия прогрессирования тугоухости. У 83% [41] и 85% [42] пациентов были дефекты слуха в начале исследования, по сравнению с 50% в 12 месяцев [42] и 15% во время последнего визита в возрасте 34 мес. в среднем [41], у 39% [42] и 69% [41] отмечалось улучшение слуха, отрицательная динамика не была зарегистрирована, у остальных без динамики. Ни один из пациентов не потребовал кохлеарной имплантации. В исследовании del Rosal T. et. al. все дети получали перорально VGC в среднем в течение 6 месяцев (3,5—12 месяцев), а 4 также внутривенно ганцикловир в течение 4 недель (диапазон 3—6 недель) [42]. В исследовании Amir J. et. al. детей лечили по одному из двух протоколов: 1) ганцикловир внутривенно 5 мг/кг/сут в течение 6 недель, далее пероральный валганцикловир 17 мг/кг/доза в 2 суточных дозах 6 недель, затем 1 суточная доза до 1 года; 2) пероральный валганцикловир 17 мг/кг/доза 2 раза в день в течение 12 недель, затем 1 суточная доза в течение 9 месяцев. Таким образом, лечение детей с поздней потерей слуха вследствие ВЦМВИ ганцикловиром / валганцикловиром вне периода новорожденности является эффективным для улучшения порога слышимости и предотвращения дальнейшего прогрессирования тугоухости. Однако, проведенные исследования ограничены небольшим количеством пациентов, маленьким периодом наблюдения и отсутствием контрольной группы сравнения. Противовирусная терапия у детей старше 1 месяца является перспективной, но требует проведения большего количества исследований.

При симптоматической ВЦМВИ эффективно применяют валганцикловир в течение 6 месяцев с целью предупреждения отсроченной СНТ [27, 29, 31] и нарушений нервно-психического развития [32, 33]. 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 [26, 30]. В исследовании Kimberlin D.W. et. al. лечение VGCV было эффективно при

умеренном и тяжелом нарушении слуха у детей с ВЦМВИ, но не эффективно у младенцев с наиболее тяжелой формой [43, 44]. Исследование Mocarski E.S. et. al. показало, что парентеральное использование ганцикловира (12 мг/кг/сут — в 2 приема, курс — 6 недель) у детей с манифестной врожденной ЦМВИ позволяет существенно снизить частоту развития нейросенсорной тугоухости, аналогичные результаты получены при применении валганцикловира 32 мг/кг/сут — в 2 приема, курс — 6 месяцев [43, 44]. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности валганцикловира, сопоставимой с парентеральным введением ганцикловира, при лучшей его переносимости [45]. Аудиологическое тестирование детей с ВЦМВИ должно проводиться с интервалом в 6 месяцев в течение первых 3 лет жизни и ежегодно до подросткового возраста [30].

Согласно John S. Bradley et. al., при поражении глаз назначается ганцикловир 10 мг/кг/сут в/в в течение 2 недель, при необходимости с последующим переходом на поддерживающую дозировку 5 мг/кг/сутки общей продолжительностью до 6 недель [36]. В литературе имеются сообщения о комбинированном применении антивирусных препаратов при хориоретините: ганцикловир внутривенно в сочетании с ганцикловиром или фоскарнетом натрия интравитреально [30]. Есть также мнение о том, что в случаях изолированного хориоретинита, обусловленного ВЦМВИ, антивирусное лечение должно рассматриваться при распространении патологического процесса к заднему полюсу [7].

При ЦМВ-энцефалите у детей с тяжелой иммуносупрессией рекомендовано назначение фоскарнет 180 мг/кг/сут в течение 3 недель [36].

Специфические иммуноглобулины. Имеется небольшое число публикаций, где авторы представляют клинические случаи с описанием сочетанного применения противовирусного препарата и антицитомегаловирусного иммуноглобулина у детей с врожденной ЦМВИ [26]. В экспериментах показан положительный эффект антицитомегаловирусного иммуноглобулина при поражении головного мозга у новорожденных животных [26]. Согласно Проекту клинических рекомендаций «Врожденная цитомегаловирусная инфекция» 2019 г. при среднетяжелой и легкой форме возможно назначение антицитомегаловирусного иммуноглобулина Неотекта® (1 мл/кг капельно каждые 48 часов) — всего 3—6 введений [26]. Специфические ЦМВ антитела связываются с вирусными антигенами, способствуют их элиминации цитотоксическими Т-лимфоцитами. Также широко применяется специфический анти-ЦМВ иммуноглобулин «Цитотект». По мнению Mocarski E.S. et. al., средние дозировки препарата составляют 1,0 мл/кг массы тела (100 МЕ/кг) ежедневно или через день (в зависимости от тяжести патологического процесса), курс лечения — 3—6 инфузий [45].

В исследовании Барановой И.П. и Карнеевой Ж.Н. показана положительная динамика неврологических признаков заболевания и изменений на нейросоног-

рамме у пациентов с ВЦМВИ на фоне лечения препаратом НеоЦитотект, которая наступает не ранее 3–6 месяцев после начала лечения. При этом ангиопатии и кальцинаты в головном мозге сохранялись в течение всего периода наблюдения [46]. Согласно John S. Bradley et. al., специфические иммуноглобулины не рекомендуется для лечения ВЦМВИ [36].

Интерфероны и индукторы интерферона. При изучении влияния на иммунитет у недоношенных детей, инфицированных ЦМВ, сравнивали интерферон-альфа и препарат, представляющий комбинацию иммуноглобулинов и интерферона-альфа. Применение последнего привело к росту количества CD4⁺-клеток на 14,7–29,3%, а CD25⁺ — на 11,4–16,1%. Использование только интерферона-альфа не оказало статистически значимых изменений в иммунной системе пациентов [45].

Баранова И.П. и Карнеева Ж.Н. сравнивали эффективность различных вариантов противовирусной терапии. Оценка эффективности проводилась на основании катamnестических данных о неврологической симптоматики у детей, перенесших ВЦМВИ. У больных, получавших Виферон, признаки гидроцефального синдрома и вентрикуломегалия нивелировались через 9 мес. от начала терапии, внутричерепная гипертензия выявлялась реже, чем при других видах иммунотерапии [46].

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

Объем патогенетической и симптоматической терапии определяются ведущими синдромами и симптомами.

Профилактика

Вакцинация. На сегодняшний день нет вакцин от цитомегаловирусной инфекции, но проводятся клинические исследования.

К настоящему времени клинические испытания I, II и III фазы проводились по-разному: на людях и экспериментальных моделях инокуляций разных животных, и были выполнены с различными составами вакцин. Несмотря на переменные условия исследований, клинические и экспериментальные результаты, достигнутые к настоящему времени, предполагаются, что идеальная вакцина против ЦМВ должна быть способна вызывать устойчивые гуморальные (как нейтрализующие, так и связывающие) и CMV-специфические CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточные ответы. Эта вакцина должна гипотетически содержать: 1) gB, индуцирующий как гуморальный, так и Т-клеточный ответ; 2) пентамерный комплекс (ПК), индуцирующий наиболее мощный ответ нейтрализующего антитела; 3) pp65, индуцирующий наиболее мощный CMV-специфический Т-клеточный ответ [47].

Результаты I фазы исследования «условно-дефектной» вакцины V160, показали, что она, как правило, хорошо переносится и индуцирует как ЦМВ-специфиче-

ские нейтрализующие антитела, так и Т-клеточный ответ, схожий с реакцией, вызванной естественной инфекцией. V160 — генно-инженерная вакцина, созданная из живого аттенуированного штамма AD169 со специфическими модификациями для улучшения его иммуногенности и безопасности. V160 индуцирует нейтрализующие антитела, нацеленные на инфекцию в эпителиальных клетках, которые, как считается, предотвращают распространение вируса *in vivo* и в цитотрофобластах плаценты человека — критический шаг в передаче ЦМВ к плоду [25, 30]. Эти обнадеживающие данные, а также относительная безопасность вакцины создали основу для дальнейшей оценки эффективности V160 для предотвращения заболевания первичной ЦМВИ у ЦМВ-серонегативных женщин детородного возраста [48].

По мнению Gerna G. et. al., вакцина от ЦМВ должна предотвращать первичное инфицирование беременных и иммунокомпрометированных лиц, а в дальнейшем и защищать от реактивации или заражения другими штаммами [47].

Гигиена. Недавние исследования в США по Хьюзу et al. и Fowler et al. показали, что обучение беременных женщин гигиеническим мерам профилактики ВЦМВИ помогает снизить риск инфицирования беременных женщин цитомегаловирусом [37]. Эти результаты показывают, что скрининг и изменение поведения во время беременности, такие как отказ от еды или питья с маленькими детьми, не целовать маленьких детей в губы, частое мытье рук [37] с мылом и водой после контакта с подгузниками, игрушками, стульчиками для кормления и другими поверхностями, содержащими выделения из носа или мочи [49] могут предотвратить материнскую ЦМВ-инфекцию, оберегая их плоды от потенциально разрушительного вируса. Работницы по уходу за детьми в детских садах с помощью соблюдения гигиены рук должны минимизировать профессиональные болезни, такие как первичная ЦМВИ (Американская академия Комитет по педиатрии по инфекционным заболеваниям, 2015) [49].

Обсуждение

Литературный обзор современных публикаций (2007–2019 годов), преимущественно зарубежных (часть II), включающий в себя описание диагностики, лечения и профилактики врожденной цитомегалии, свидетельствует о большом научном потенциале и практическом опыте авторов по проблемам диагностики и лечения ЦМВИ у беременных и ВЦМВИ у новорожденных и в то же время позволяет думать о широком спектре нерешенных проблем как в унификации диагноза ВЦМВИ, так и в совершенствовании современных подходов к терапии и профилактике. В настоящее время изучаются чувствительность и специфичность различных методов диагностики для увеличения достоверности и обеспечения малой инвазивности при диагностике ЦМВ. На данный момент действительно эффективной и к тому же безопасной противовирусной терапии не существует, ведутся многочисленные исследования потенциально перспективных ле-

карственных препаратов. Но главной всемирной задачей в отношении ВЦМВИ является создание анти-ЦМВ вакцин. Ранее созданные вакцины проходят клинические испытания, однако предварительные данные говорят об их относительно низкой эффективности.

Литература/References:

- Каржас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н., Калугина М.Ю., Бошняк Р.Е., Кистенева Л.Б., Мазанкова Л.Н., Выжлова Е.Н., Васильев А.Н. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. М.: Спецкнига. 2012:128.
- Karzhas N.V., Malyshev N.A., Rybalkina T.N., Kalugina M.YU., Bosh'yan R.E., Kisteneva L.B., Mazankova L.N., Vyzhlova E.N., Vasil'ev A.N. *Modern aspects of herpes virus infection*. M.: Speckniga. 2012:128. (In Russ.)
- Guerra B., Simonazzi G., Puccetti C., Lanari M., Farina A., Lazarotto T., et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:380. doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.052.
- Rawlinson W.D., Boppana S.B., Fowler K.B., Kimberlin D.W., Lazarotto T., Alain S., Daly K., Doutré S., Gibson L., Giles M.L., Greenlee J., Hamilton S.T., Harrison G.J., Hui L., Jones C.A., Palasanthiran P., Schleiss M.R., Shand A.W., van Zuylen W.J. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(6):177–188. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30143-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30143-3)
- Joseph B. Cantey. Neonatal Infections. Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Springer. 2018:255. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-90038-4>
- Tanimura K., Yamada H. Maternal and neonatal screening methods for congenital cytomegalovirus infection. *J Obstet Gynecol*. 2019; 45(3):514–521. doi: 10.1111/jog.13889.
- Khalil A., Heath P., Jones C., Soe A., Ville Y.G. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Treatment: Scientific Impact Paper No. 56. *BJOG*. 2018; 125(1):e1-e1. doi: 10.1111/1471-0528.14836
- Walston F., Devitt K.Mc., Walter S., Luck S. Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Congenital Cytomegalovirus. 2017.
- Prince H.E., Lape-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol*. 2014. 21:1377–1384. doi: 10.1128/CI.00487-14
- Tanimura K., Tairaku S., Morioka I. et al. Universal screening with use of immunoglobulin G avidity for congenital cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis*. 2017; 65:1652–1658. doi: 10.1093/cid/cix621.
- Заплатников А.Л., Шахгильдян В.И., Подзолкова Н.М., Ефимов М.С., Шипулина О.Ю., Карасева Л.Н., Подкопаев В.Н., Домонова Э.А., Деметьев А.А., Чабайдзе Ж.Л. Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога). *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018; 2(10): 45–50.
- Zaplatnikov A.L., Shakhgildyan V.I., Podzolkova N.M., Efimov M.S., Shipulina O.Yu., Karaseva L.N., Podkopaev V.N., Domonova E.A., Dementiev A. A., Chabaidze J.L. Is it possible to prevent the consequences of congenital cytomegalovirus infection? (view of an obstetrician-gynecologist, infectious disease specialist and neonatologist). *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. Meditsinskoye Obozreniye*. 2018; 2 (10):45–50. (in Russ.)
- Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы. *Доктор.Ру*. 2016; 6(123): 62–67.
- Kochkina S.S., E.P. Sitnikova. Specific Features of Cytomegalovirus Infection: Literature Review. *Doctor.Ru*. 2016; 6(123):62–67 (in Russ.)
- Lim Y., Lyall H. Congenital cytomegalovirus – who, when, what-with and why to treat? *Journal of Infection*. 2017; 74:S89–S94. doi: 10.1016/S0163-4453(17)30197-42017
- Gantt S., Bitnun A., Renaud C., Kakkar F., Vaudry W. Diagnosis and management of infants with congenital cytomegalovirus infection. *Paediatr Child Health*. 2017; 22(2):72–74. doi: 10.1093/pch/pxx002.
- Folkins A.K., Chisholm K.M., Guo F.P., et al. Diagnosis of congenital CMV using PCR performed on formalin-fixed, paraffin-embedded placental tissue. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37(9):1413–20. doi: 10.1097/PAS.0b013e318290f171
- Swanson E.C., Schleiss M.R. Congenital Cytomegalovirus Infection: New Prospects for Prevention and Therapy. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60(2): 335–349. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.008.
- Townsend C.L., Forsgren M., Ahlfors K., Ivarsson S.A., Tookey P.A., Peckham C.S. Long-term Outcomes of Congenital Cytomegalovirus Infection in Sweden and the United Kingdom. *Clinical Infectious Diseases*. 2013; 56(9):1232–1239. DOI: 10.1093/cid/cir018.
- 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. 19.
- Duval M., Park A.H. Congenital cytomegalovirus: what the otolaryngologist should know. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; (22):495–500. doi: 10.1097/MOO.000000000000104.
- Павлова М.В., Федорова Н.Е., Гаджиева З.С., Адиева А.А., Евстигнеева Ж.В., Щербо С.Н. и др. Алгоритм лабораторной диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей и влияние терапии вифероном на течение внутриутробных инфекций. *Педиатрия*. 2009; 87(2):55–62.
- Pavlova M.V., Fedorova N.E., Gadzhieva Z.S., Adieva A.A., Evstigneeva Zh.V., Shherbo S.N. et al. Algorithm of laboratory diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in preterm infants and the effect of therapy with viferon intrauterine infections. *Pediatrrija*. 2009; 87(2):55–62. (in Russ)
- 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.
- 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.
- Lacker A., Acham A., Alborno T., Moser M., Engele H., Raggam R.B. et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol*. 2008; 30:1–6. DOI: 10.1017/S0022215108003162.
- Boppana S.B., Ross S.A., Fowler K.B. Congenital Cytomegalovirus Infection: Clinical Outcome. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: S4: S178–181. DOI: 10.1093/cid/cit629.
- Koontz D., Baecher K., Amin M., Nikolova S., Gallagher M., Dollard S. Evaluation of DNA extraction methods for the detection of Cytomegalovirus in dried blood spots. *J Clin Virol*. 2015; 66:95–99. doi: 10.1016/j.jcv.2015.03.015
- Marsico C., Kimberlin D.W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr*. 2017; 43:38. doi: 10.1186/s13052017-0358-8.
- Балашова Е.Н., Баранов И. И., Вайнштейн Н. П., Васильев В.В., Володин Н. Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева М.В., Зубков В.В., Иванова А.А., Игнатко И.В., Ионов О.В., Карпова А.Л., Кузьмин В.Н., Курцер М.А., Лобзин Ю.В., Малиютина Л.В., Никонов А.П., Овсянников Д.Ю., Панкратьева Д.Л., Савенкова М.С., Серов В.Н., Сенькевич О.А., Шабалов Н.П., Шахгильдян В.И. Проект клинических рекомендаций «Врожденная цитомегаловирусная инфекция». 2019 г.
- Balashova E.N., Baranov I.I., Weinstein N.P., Vasiliev V.V., Volodin N.N.,

- Degtyarev D.N., Degtyareva M.V., Zubkov V.V., Ivanova A.A., Ignatko I.B., Ionov O.V., Karpova A.L., Kuzmin V.N., Kurtser M.A., Lobzin Yu.V., Malyutina L.B., Nikonov A.P., Ovsyannikov D.Yu., Pankratova L.L., Savenkova M.S., Serov V.N., Senkevich O.A., Shabalov N.P., Shakhgildyan V.I. Draft Clinical Guidelines Congenital Cytomegalovirus Infection. 2019. (in Russ.)
27. 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. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Feb; 32(4):617–625. doi: 10.1080/14767058.2017.1387890
28. Revello M.G., Lazzarotto T., Guerra B., et al., CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2014; 370:1316–1326. doi: 10.1056/NEJMoa1310214.
29. Khalila A., Jones C. and Villeg Y. Congenital cytomegalovirus infection: management update. *Curr Opin Infect Dis.* 2017; 30: 000–000. DOI:10.1097/QCO.0000000000000368
30. Coleman J.L., Steele R. Preventing Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Pediatr (Phila).* 2017; (12):1085–1094. doi: 10.1177/000922817724400
31. Luck S.E., Wieringa J.W., Blázquez-Gamero D., Henneke P., Schuster K., Butler K., Capretti M.G., Cillerelo M.J., Curtis N., Garofoli F., Heath P., Iosifidis E., Klein N., Lombardi G., Lyall H., Nieminen T., Pajkrt D., Papaevangelou V., Posfay-Barbe K., Puhakka L., Roilides E., Rojo P., Saavedra-Lozano J., Shah T., Sharland M., Saxen H., Vossen ACTM; ESPID Congenital CMV Group Meeting. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Dec; 36(12):1205–1213. doi: 10.1097/INF.0000000000001763.
32. Capretti M.G., Marsico C., Guidelli Guidi S., Ciardella A., Simonazzi G., Galletti S., Gabrielli L., Lazzarotto T., Faldella G. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2017; 97:59–63. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.11.001>
33. Кыткова О.Ю., Новгородцева Т.П., Петрова К.С. Патофизиологические механизмы повреждающего действия цитомегаловирусной инфекции при беременности. Бюллетень. 2017; 66: 98–107. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Petrova K.S. Pathophysiological mechanisms of damaging action of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Byulleten'.* 2017; 66:98–107. (in Russ.) doi:10.12737/article_5a24deeb62a6d3.05279802
34. Coll O., Benoist G., Ville Y., Weisman L.E., Botet F., Anceschi M.M., Greenough A., Gibbs R.S., Carbonell-Estrany X.; SA Maternal, Neonatal & Gynaecology Community of Practice. South Australian Perinatal Practice Guideline Cytomegalovirus, 2013. WAPM Perinatal Infections Working Group. Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med.* 2009; 37(5):433–45. doi: 10.1515/JPM.2009.127.
35. Coll O., Benoist G., Ville Y., Weisman L.E., Botet F., Anceschi M.M., Greenough A., Gibbs R.S., Carbonell-Estrany X.; WAPM Perinatal Infections Working Group. Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med.* 2009; 37(5):433–45. doi: 10.1515/JPM.2009.127.
36. John S. Bradley et al. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 25th Edition, 2019.
37. Karen B. Fowler, DrPHab, and Suresh B. Boppana, MDac. Congenital cytomegalovirus infection. *Seminars in Perinatology.* April 2018, 42(3):149–154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.02.002>
38. Nigro G. Hyperimmune globulin in pregnancy for the prevention of congenital cytomegalovirus disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017; 15(11):977–986. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1398081>
39. David W. Kimberlin, MD, FAAP, Michael T. Brady, MD, FAAP, Mary Ann Jackson, MD, FAAP and Sarah S. Long, MD. Red Book, 30th Edition (2015). Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th Edition. 2015.
40. Yinon Y., Farine D., Yudin M.H. Screening, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2010; 65(11):736–43. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31821102b4>
41. Amir J., Attias J., Pardo J. Treatment of late-onset hearing loss in infants with congenital cytomegalovirus infection. *Clin Pediatr (Phila).* 2014; 53(5):444–8. doi: 10.1177/000922813510204
42. del Rosal T., Baquero-Artigao F., Blázquez D., et al. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period. *J Clin Virol.* 2012; 55(1):72–4. doi: 10.1016/j.jcv.2012.06.001.
43. Ohya S., Morioka I., Fukushima S., Yamana K., Nishida K., Iwatani S., Fujioka K., Matsumoto H., Imanishi T., Nakamachi Y., Deguchi M., Tanimura K., Iijima K., Yamada H. Efficacy of Valganciclovir Treatment Depends on the Severity of Hearing Dysfunction in Symptomatic Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(6). doi: 10.3390/ijms20061388.
44. Kimberlin D.W., Jester P.M., Sanchez P.J., et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015; 372:933–943. Doi: 10.1056/NEJMoa1404599.
45. Mocarski E.S. Jr., Shenk T., Pass R.F. Cytomegaloviruses. In: Knipe D., Howley P. (eds.) *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 2007: 2702–2772.
46. Баранова И.П., Карнеева Ж.Н. Структура поражений нервной системы у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией и их динамика на фоне противовирусной терапии. *The Unity of Science.* 2017; 2:111–113. Baranova I.P., Karneeva Zh.N. The structure of the damage to the nervous system in children with congenital cytomegalovirus infection and their dynamics on the background of antiviral therapy. *The Unity of Science.* 2017; 2:111–113. (in Russ.)
47. Gerna G., Lilleri D. Human cytomegalovirus (HCMV) infection/reinfection: development of a protective HCMV vaccine. *New Microbiol.* 2019; 42(1):1–20.
48. Adler SP, Lewis N., Conlon A., Christiansen MP, Al-Ibrahim M., Rupp R., Fu TM., Bautista O., Tang H., Wang D., Fisher A., Culp T., Das R., Beck K., Tamms G., Musey L; V160-001 Study Group. Phase 1 Clinical Trial of a Conditionally Replication-Defective Human Cytomegalovirus (CMV) Vaccine in CMV-Seronegative Subjects. *J Infect Dis.* 2019; 220(3):411–419. doi:10.1093/infdis/jiz141
49. Davis N.L., King C.C., Kourtis A.P. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res.* 2017 Mar 15; 109(5):336–346. doi:10.1002/bdra.23601

Информация о соавторах:

Мазанкова Людмила Николаевна (Lyudmila Mazankova), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия; mazankova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0895-6707>

Вольтер Ангелина Алексеевна (Angelina Volter), клинический ординатор кафедры факультетской педиатрии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; angelina-volter@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0333-583X>

Турина Ирина Евгеньевна (Irina Turina), врач-неонатолог, педиатр, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; turina11@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9030-6131>

Статья поступила 13.11.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported