



Врожденная цитомегаловирусная инфекция: новые ответы на старые проблемы

ХИЖАК Я. Р.¹, САРКИСЯН Е. А.^{1,2}, КОМАРОВА А. А.¹, МИРОНОВА В. А.¹, ЖУРАВЛЕВА И. В.¹, САРКИСЯН М. А.³, ШУМИЛОВ П. В.¹

¹ ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации,

² Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы, Россия,

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Врожденная цитомегаловирусная инфекция - одна из самых частых TORCH-инфекций, характеризующаяся широким спектром клинических проявлений, преимущественно с полиорганным характером поражения и нередко инвалидизирующим течением. Результатом антенатального инфицирования цитомегаловирусом является высокая частота врожденных пороков развития, часто сопровождающихся такими нарушениями, как потеря слуха, зрения, двигательный и когнитивный дефицит. Несмотря на наличие современных отечественных клинических рекомендаций, изучение данной патологии остается актуальным по настоящее время. За последнее время был достигнут значительный прогресс в изучении данного заболевания. Ежегодно проводятся новые исследования по актуальным вопросам диагностики, лечения и реабилитации при врожденной цитомегаловирусной инфекции. В данной статье представлен обзор современной литературы, охватывающий последние данные о молекулярных основах патогенеза, особенностях клинических проявлений, актуальных подходов к диагностике и терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции.

Ключевые слова: врожденная ЦМВ-инфекция, цитомегаловирус, новорожденные, ганцикловир, гипериммуноглобулин, беременность, нейросенсорная тугоухость, кальцификации, нейросонография

Congenital cytomegalovirus infection: new answers to old problems

Khizhak Ya. R.¹, Sarkisyan H. A.^{1,2}, Komarova A. A.¹, Mironova V. A.¹, Zhuravleva I. V.¹, Sarkisyan M. A.³, Shumilov P. V.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

² Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Congenital cytomegalovirus infection is one of the most common TORCH infections, characterized by a wide range of clinical manifestations, predominantly with multiple organ lesions and often a disabling course. The result of antenatal infection with cytomegalovirus is a high incidence of congenital malformations, often accompanied by disorders such as hearing loss, vision loss, motor and cognitive deficits. Despite the presence of modern domestic clinical recommendations, the study of this pathology remains relevant to the present day. Recently, significant progress has been made in the study of this disease. Every year, new research is conducted on topical issues of diagnosis, treatment and rehabilitation for congenital cytomegalovirus infection. This article provides a review of modern literature, covering the latest data on the molecular basis of pathogenesis, features of clinical manifestations, current approaches to the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection.

Keywords: congenital CMV infection, cytomegalovirus, newborns, ganciclovir, hyperimmunoglobulin, pregnancy, sensorineural hearing loss, calcifications, neurosonography

Для цитирования: Хижак Я.Р., Саркисян Е.А., Комарова А.А., Миронова В.А., Журавлева И.В., Саркисян М.А., Шумилов П.В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: новые ответы на старые проблемы. *Детские инфекции*. 2024; 23(2):31-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-31-38

For citations: Khizhak Ya.R., Sarkisyan H.A., Komarova A.A., Mironova V.A., Zhuravleva I.V., Sarkisyan M.A., Shumilov P.V. Congenital cytomegalovirus infection: new answers to old problems. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2024; 23(2):31-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-31-38

Информация об авторах:

Хижак Яна Романовна (Khizhak Ya.), ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; hijak.iana@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2864-1446>

Саркисян Егине Альбертовна (Sarkisyan H.), к.м.н, доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; heghinesarg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>

Комарова Анна Анатольевна (Komarova A.), ординатор кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; komarova.anna.09@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9808-1931>

Миронова Вероника Андреевна (Mironova V.), студентка 4 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; mironovaveronika9048@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-0817-4959>

Журавлева Ирина Витальевна (Zhuravleva I.), клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболкина педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ira.sindyankina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3091-6170>

Саркисян Михаил Альбертович (M. Sarkisyan), д.м.н., заведующий отделом клинической медицины Научно-исследовательского медико-стоматологического института МГМСУ им. А.И. Евдокимова; sarmika100mat@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3690-7782>

Шумилов Петр Валентинович (P. Shumilov), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболкина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; peter_shumilov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9567-6761>

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — инфекционное заболевание с мультисистемным поражением, развивающееся в результате антенатального инфицирования плода цитомегаловирусом (ЦМВ). Трансплацентарная передача ЦМВ плоду возможна в результате первичного заболевания у беременной, реактивации ранее приобретенной инфекции

во время беременности или инфицирования серопозитивной женщины другим штаммом ЦМВ [1]. Вирус может латентно персистировать в клетках миелоидного ростка, включая CD34⁺ гемопоэтические клетки-предшественницы и циркулирующие в крови моноциты, а при снижении иммунологической резистентности — реактивироваться [2].

Таблица 1. Гены ЦМВ, участвующие в модуляции иммунного ответа и модификации клеточного цикла [10, 14, 15, 16, 17, 18]
Table 1. CMV genes involved in modulation of immune response and cell cycle modification [10, 14, 15, 16, 17, 18]

Гены ЦМВ	Предполагаемая иммуномодулирующая функция
UL16, UL18, UL142	Гомологи молекул МНС класса I. Связывают NK-активирующие лиганды способствуя уклонению от естественных киллеров (NK)
UL 36, UL 37	Ингибирование апоптоза, снижение фагоцитарной активности
UL40, UL83, UL141	Гены уклонения от NK-клеток. Стимулируют экспрессию неклассических рецепторов HLA-E, а также связывание и ингибирование белков, активирующих NK. Вызывают ослабление регуляции CD155 (активирующего рецептора)
TRS1, IRS1	Белки, связывающие дцРНК. Предотвращают активацию протеинкиназы R после ЦМВ-инфекции. Предотвращают интерфероновый ответ
UL111A	Гомолог цитокина ИЛ-10. Подобно человеческому индуцирует сильный противовоспалительный ответ, снижая иммунный ответ на инфекцию
UL128, UL130	Вспомогательные белки, участвующие в проникновении вируса в эпителиальные клетки
UL33, UL78, US27, US28	Гомологи рецепторов, связанных с G-белком. Посредством молекулярной мимикрии подавлять нормальные воспалительные реакции
US2, US3, US6, US11	Нарушение презентации ЦМВ CD8+ клеткам. Уклонение от CD8+ Т-клеточного иммунитета путем удержания МНС в ЭПР. Способствуют деградации МНС и подавляют его экспрессию
US 18, US 20	Влияет на поверхностную экспрессию B7-H6 (лиганд для рецептора NKp30), ускользая от иммунного распознавания NK-клетками
UL144	Гомолог рецептора фактора некроза опухоли; возможная роль, модифицирующая цитокиновый ответ на поляризацию TH2; уклонение от иммунитета
UL 148	Подавление CD58. Модулирует функцию цитотоксических клеток
UL112	МикроРНК. функционирует на уровне РНК, а не белка; уклонение NK-клеток
IE, IE1, IE2, vICA, vMIA	Препятствие апоптозу путем избыточной экспрессии антиапоптотического белка FLIP
IE, IE72, IE86, UL82, UL69	Модификация клеточного цикла
IE2, UL97, UL82	Нарушение регуляции клеточной пролиферации и способствование онкогенезу

Эпидемиология. В настоящее время отмечается рост заболеваемости ЦМВИ во всех странах мира, что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным ростом распространенности инфекции. По данным ВОЗ, в последние годы частота врожденной ЦМВИ среди новорожденных варьирует от 0,3% до 3,0% в разных странах, а количество летальных исходов достигло 19,9 на 1000 зарегистрированных случаев [3]. Распространенность врожденной ЦМВИ наиболее высока среди афроамериканских младенцев (9,5 на 1000 живорождений), ниже среди метисов (7,8 на 1000 живорождений). Наименьшая частота встречаемости ЦМВИ зарегистрирована среди англо-американцев (2,7 на 1000 живорождений) и азиатов (1,0 на 1000 живорождений) [4]. Частота передачи инфекции детям, рожденным от матерей с первичной или рецидивирующей ЦМВИ во время беременности, составляет 32% и 1,4% соответственно [5].

Патогенез. Механизмы, с помощью которых ЦМВ повреждает плод, составляют комбинацию прямого цитопатического действия генных продуктов вируса на плод, неполного иммунного ответа матери, и влияния инфекции на функцию плаценты, в частности — газообмен [6].

В первом триместре беременности ЦМВИ может привести к тяжелым порокам развития нервной системы

плода [7]. Экспериментально на моделях животных и клеточных культурах головного мозга было показано, что ЦМВ тропен практически ко всем типам клеток нервной ткани. Эндотелий микрососудов, астроциты, олигодендроглиальные клетки, микроглия, нейроны и стволовые клетки могут быть вовлечены в патологический процесс при ЦМВИ [8].

Singh G et al. в качестве первичного механизма нейросенсорной тугоухости (НСТ) при врожденной ЦМВИ предложили нарушение калиевого гомеостаза в эндолимфатическом протоке. Причиной могут послужить поражения вестибулярной (Рейснеровой) перепонки, ввиду чего происходит вторичная дегенерация сенсорных структур, а также аномалии сосудистой перепонки. Данные нарушения приводят к повреждению кортиева органа и как следствие — потере слуха [9]. В настоящий момент идентифицированы два локуса: *DFNA7* и *USH2A*, дефект которых приводит к потере слуха. Ген *DFNA7* связан с наследованием аутосомно-доминантной, несиндромальной, прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью. Наиболее распространенная точка разрыва в гене *USH2A* при ЦМВИ, находится в непосредственной близости от гена *MPZ*. Последний участвует в аутосомно-доминантном синдроме Шарко-Мари-Тута (Charcot-Marie-Tooth Disease) со слухо-

Таблица 2. Классификация врожденной ЦМВИ [20, 21, 22]
Table 2. Classification of congenital cytomegalovirus infection [20, 21, 22]

Форма	Подтипы	
Симптоматическая (манифестная) форма ведущие проявления осложнения	легкая степень тяжести	единичные изолированные проявления, легкие и преходящие
	средняя степень тяжести	множественные проявления и/или поражение ЦНС
	тяжелая степень	
Бессимптомная (субклиническая) форма способы верификации диагноза осложнения	с изолированной НСТ	нет видимых клинических симптомов, кроме потери слуха
	без тугоухости	слух сохранен, видимых отклонений и симптомов нет

вой нейропатией. Эти наблюдения предполагают возможную связь хромосомных нарушений с НСТ и нарушениями зрения, ассоциированными с ЦМВИ [10].

Менее, чем 1% младенцев с врожденной ЦМВИ страдает от поражения дыхательной системы, в частности в виде ЦМВ-пневмонита. Тяжелые формы наблюдаются у иммунокомпрометированных недоношенных новорожденных. ЦМВИ может быть также в рамках ко-инфекции со вторичным бактериальным пневмонитом, косвенно участвовать в развитии бронхолегочной дисплазии (БЛД). Кроме того, персистирующая ЦМВИ может вызывать диффузный некротизирующий пневмонит с фиброзом, приводящим к БЛД даже у доношенных младенцев [11].

Почки также являются органом-мишенью для ЦМВ. Вирус размножается в почечных канальцах и выделяется в больших количествах с мочой в течение многих лет у детей с ЦМВИ. Имеются данные, что врожденная ЦМВИ не связана с риском развития почечных аномалий у плода. Редко наблюдаются гиперэхогенные почки, обычно у плодов с тяжелым ЦМВ-поражением, но их частота и патофизиологическое значение остаются неопределенными [12].

О тропности ЦМВ к быстро развивающимся нейронам в течение первого триместра беременности свидетельствует высокая частота нарушения зрения у младенцев с ЦМВИ. Основные из них — рубцы сетчатки, атрофия зрительного нерва, хориоретинит, ретинальные кровоизлияния, катаракта, нистагм, кортикальные нарушения зрения. Высокая распространенность косоглазия, скорее всего, результат атрофии зрительного нерва и рубцов в хориоретинальном отделе. Нистагм, вероятно, вызван прямым ЦМВ-поражением ЦНС [13].

Молекулярные и иммунологические механизмы. До сих пор некоторые звенья в патогенезе ЦМВ-поражения органов и систем остаются неизвестными. Однако благодаря биоинженерным технологиям открывается все больше механизмов воздействия вируса на клетку развивающегося плода на молекулярном уровне. В настоящий момент выявлены продукты репликации генов ЦМВ, которые участвуют в уклонении от иммунного ответа. В таблице 1 представлено большинство генов ЦМВ,

функционально связанных с влиянием на иммунные реакции организма.

G. Clement Dobbins et al. при помощи секвенирования нового поколения провели исследование ДНК ЦМВ, выделенной из образцов мочи 30 младенцев. Было выдвинуто предположение, что генетическая вариативность ЦМВ напрямую связана с течением заболевания и потерей слуха. Так геномные варианты *UL55*, *UL48*, *UL10*, *UL150* ассоциированы с симптоматической ЦМВИ, бессимптомная — при вовлечении *UL33*, *UL20*. У детей с потерей слуха отмечалось более высокое разнообразие в 6 генах: *UL57*, *UL20*, *UL104*, *US14*, *UL115* и *UL35* [19].

Классификация. Согласно клиническим рекомендациям от 2023 года «Врожденная цитомегаловирусная инфекция» [20], работам отечественных коллег и данным европейского консенсуса врожденной ЦМВИ (Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management) выделяют симптоматические и бессимптомные формы ВЦМВИ (табл. 2) [21, 22].

Примерно 90% детей с ЦМВ при рождении имеют бессимптомную форму, у 10—15% развиваются осложнения в дальнейшем [22, 24].

Пренатальная диагностика ЦМВИ может быть осуществлена путем обнаружения ДНК ЦМВ в околоплодных водах с помощью ПЦР. Данный метод обладает высокой чувствительностью (от 90 до 100%). ЦМВ в амниотической жидкости можно обнаружить с 16-й недели беременности. Прогностическая ценность амниоцентеза отмечается через 6—8 недель после прогнозируемого начала инфекции у матери и на 20 неделе беременности, когда ЦМВ выделяется из почек плода в околоплодные воды [25].

Эхографические признаки поражения плода могут выявляться между 22 и 37 неделями беременности в виде структурных изменений в головном мозге [18]. По мнению зарубежных коллег, магнитно-резонансная томография (МРТ) является предпочтительным исследованием для антенатальной диагностики поражения головного мозга при врожденной ЦМВИ. Доказано, что МРТ — более чувствительный и информативный метод для выяв-

Таблица 3. Дифференциальная диагностика врожденной ЦМВИ [6, 36]
Table 3. Differential diagnosis of congenital CMV infection [6, 36]

Признак	ЦМВИ	Токсо-плазмоз	Крас-нуха	Парво-вирус	Энтеро-вирус	Другие
Поражение кожи	Петехиальная сыпь по типу «черничного кекса» с первых часов после рождения с персистенцией до нескольких недель Патологическая желтуха		Пурпурные макулы,			VZ-вирус — везикулы, рубцовые участки, Вирус простого герпеса (ВПГ) — везикулы
Тромбоцитопения	+		+			ВПГ, ВИЧ
Неиммунная водянка плода	+			+		
Гемолитическая/апластическая анемия	+	+	+		+	ВПГ
Желтуха	+	+	+		+	ВПГ, ЛХМВ
Гепатоспленомегалия	+		+	+		ЛХМВ
Пневмонит	+		+			ВПГ
Кардиальные нарушения: -структурные	+	+	+			
-воспалительные	+			+	+	
Катаракта	+		+			
Хориоретинит	+	+	+			
Микроцефалия	+	+	+			Zika-вирус
Гидроцефалия			+		+	
Глухота	+		+			
Внутричерепные кальцификаты	Перивентрикулярные	Диффузные	В области базальных ганглиев			Zika- вирус - субкортикальные, паренхиматозные

ления аномалий коры головного мозга уже на 20—21 неделе [26, 27]. Однако в отечественной литературе скрининг плода строится с опорой на ультразвуковое исследование (УЗИ). Начиная со 2 триместра беременности, при документированной инфекции у матери, проводится поиск характерных для ЦМВИ ультразвуковых признаков поражений плода. К ним относятся кальцификаты в головном мозге (чаще перивентрикулярно), микроцефалия, голопрозэнцефалия, вентрикуломегалия, гепатоспленомегалия. С помощью МРТ наилучшим образом можно диагностировать кортикальную атрофию, нарушения нейрональной миграции, мальформации коры (атипичный рисунок извилин в виде лисэнцефалии или полимикрогерии), а также и задержку миелинизации. Однако стоит отметить, что последние признаки являются менее специфичными для врожденной ЦМВИ [20]. При выявлении вышеперечисленных маркеров осуществляется прицельное, углубленное обследование новорожденных для верификации диагноза.

Обследование новорожденных. Золотым стандартом диагностики врожденной ЦМВИ является проведение ПЦР в первые 3 недели жизни для возможности дифференцирования врожденной инфекции от постнатального заражения [18, 20, 24, 28]. Высокая вирусная

нагрузка определяется как в моче, так и в слюне у младенцев с ЦМВИ. Ввиду доступности получения образца слюны, ПЦР данной биологической жидкости является предпочтительным диагностическим тестом для скрининга новорожденных на ЦМВ. Стоит учитывать, что для исключения ложноположительного результата за счет ДНК ЦМВ в грудном молоке, слюну нужно собирать через 1 час после кормления грудью [29]. Huang Y. et al. в своем исследовании с выборкой 6350 новорожденных продемонстрировали, что скрининг с использованием только слюны или только мочи может привести к ложноотрицательному результату в 31,3% случаев. В связи с чем можно утверждать, что комбинированный анализ обеих жидкостей значительно повышает чувствительность диагностики [30].

Лабораторные данные у младенцев с ЦМВИ отражают мультисистемный характер поражения. Более 50% детей с врожденной ЦМВИ имеют конъюгированную гипербилирубинемию, повышение активности печеночных трансаминаз, а также анемию, тромбоцитопению, лейкопению и нейтропению. Пик выраженности лабораторных отклонений приходится на первые 2 недели жизни, но они могут сохраняться в течение не-

скольких недель. В ликворе определяются патологический уровень белка, плеоцитоз и ДНК ЦМВ [29].

В зависимости от вовлеченности в инфекционный процесс внутренних органов необходимо проведение УЗИ брюшной полости (комплексное), УЗИ почек и надпочечников, эхокардиографии, обзорной рентгенографии грудной клетки и органов брюшной полости. Зарубежные авторы рекомендуют проводить нейросонографию с последующей МРТ всем детям с подозрением на врожденную ЦМВИ [25, 31]. Недавние исследования подчеркнули взаимодополняющий характер этих методов для оценки поражения ЦНС у детей с подозрением на врожденную ЦМВИ [27, 32].

По данным исследований Capretti et al. и Jin HD et al. у детей с манифестной формой врожденной ЦМВИ обнаруживаются аномалии развития глаз в неонатальном периоде, у части нарушения зрения развиваются позже. Однако ни у одного из детей с бессимптомной формой серьезных нарушений со стороны органа зрения выявлено не было ($p \leq 0,006$) [13, 33]. Ежегодные офтальмологические обследования детям старше 1 года является и обязательным как в нашей стране, так и за рубежом [13].

Исследование Aldè M et al. подтвердило важность проведения длительного аудиологического наблюдения у детей с диагнозом врожденной ЦМВИ из-за возможного позднего, прогрессирующего и изменчивого характера НСТ [35]. Что послужило поводом для диспансерного наблюдения детей с ВЦМВИ до 18 лет [20, 22, 35].

Клинические проявления. Проявления врожденной ЦМВИ весьма вариабельны от отсутствия явных симптомов до полиорганного поражения. Клинические паттерны врожденной ЦМВИ схожи с таковыми при других антенатально приобретенных инфекциях. Для упрощения проведения дифференциальной диагностики среди обширной группы TORCH-инфекции ниже приведена таблица 3, в которой приведены отличительные черты отдельных инфекционных нозологий у новорожденных детей.

Осложнения и исходы. Младенцы с манифестной формой ВЦМВИ являются группой повышенного риска летального исхода в неонатальном периоде и отсроченных осложнений со стороны нервной системы [18]. Также было установлено, что наличие клинических симптомов врожденной ЦМВИ при рождении, НСТ и микроцефалии являются предикторами серьезных нарушений зрения [13]. Приблизительно у 40–60% младенцев с симптомами ЦМВИ наблюдаются осложнения в виде патологии развития нервной системы, когнитивных нарушений, хориоретинита и других неврологических аномалий [1, 2, 14]. Более того, ВЦМВИ — это наиболее частая негенетическая причина НСТ у новорожденных [24, 31, 34]. Dreher et al. обнаружили, что 38% детей с симптомами ЦМВИ имеют коэффициент интеллекта (IQ) < 70. Исследование также показало, что у 23% младенцев с ЦМВ отмечались нарушения моторики и примерно у 19% — судороги [35].

С целью анализа особенностей нейropsychического развития у детей с бессимптомной формой ВЦМВИ, Adriana S. Lopez et al изучали данные интеллектуально-

го, речевого развития и успеваемости в дошкольных и школьных учреждениях до достижения возраста 18 лет. В разных возрастных группах использовались определенные методы и шкалы: до года применялась шкала развития Бейли III, с 2 до 5 лет — шкала детских способностей Маккарти, начиная с 6 лет и до 18 — шкала интеллекта Векслера. У детей, у которых отсутствовали нарушения слуха до 2 лет, не отмечалось различий в IQ, словарном запасе или показателях успеваемости по сравнению со сверстниками. Это определяет отсутствие необходимости длительного мониторинга на предмет когнитивных нарушений и/или инвалидности у таких детей. Напротив, если НСТ отмечалась к 2 годам, показатели интеллекта и словарного запаса были ниже по сравнению со здоровыми сверстниками [23]. Особенно у этих детей страдает пассивный словарный запас и экспрессивная лексика. Такая закономерность объясняется сложностью в восприятии речи, обучении двигательным навыкам и социализации с НСТ.

Подходы к лечению. Согласно рекомендациям 5-й Международной конференции по врожденной ЦМВИ (5th International cCMV Conference), а также решению консенсуса европейских экспертов от 2017 года по диагностике и лечению врожденной ЦМВИ (Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management), сформированы следующие выводы, нашедшие отражение как в отечественных клинических рекомендациях 2023 года, так и зарубежных протоколах. Пренатально инфицированные новорожденные с умеренными или тяжелыми формами заболевания, а также с признаками поражения ЦНС должны получать валганцикловир в течение 6 месяцев. Детям без клинико-лабораторных отклонений на фоне ЦМВИ и младенцам с легкой формой заболевания не следует назначать лечение ввиду отсутствия доказательной базы [20, 25, 28, 31]. Также в настоящее время в литературе имеется целый ряд публикаций успешного применения комбинированного лечения (противовирусная терапия и иммуноглобулины) врожденной ЦМВИ [21, 37, 38, 39, 40]. Torii Y et al. в ретроспективном исследовании продемонстрировали важность контроля уровня копий ЦМВ в крови до, во время и после лечения, поскольку увеличение вирусной нагрузки во время терапии может свидетельствовать о наличии противовирусной устойчивости и, следовательно, неэффективности данной терапии [41].

Новые подходы к лечению. Учитывая патогенетические основы развития врожденной ЦМВИ, для современной медицины помимо этиотропной терапии, основополагающим становится решения вопросов применения генно-модифицированных препаратов. Основные таргетные препараты для лечения ЦМВИ нацелены на сиртуин-белки хозяина (Silent Information Regulators — белки, изменяющие экспрессию генов («молчание»). Предполагается, что, модулируя активность сиртуин-ферментов, они снижают репликацию вируса за счет восстановления метаболизма клеток-хозяев и внутреннего иммунитета внутри инфицированной клетки [42]. Еще одной точкой приложения прецизионного лечения

является электронно-транспортная цепь митохондрий клетки-хозяина, воздействие на которые позволяет ингибировать репликацию ЦМВ. Добавление ротенона, олигомицина, антимицина и метформина приводило к снижению титров ЦМВ *in vitro*, независимо от штамма вируса. Что также подтверждает зависимость репликации ЦМВ от функциональных митохондрий. Метформин замедляет кинетику репликации ЦМВ, что приводит к снижению титров вируса [43]. В качестве потенциально успешной линии терапии предлагается комбинация противовирусных и митохондриально-направленных препаратов. Это позволит сократить продолжительность лечения пациентов, уменьшит вероятность возникновения устойчивости к противовирусным препаратам и сведет к минимуму проблемы токсичности, вследствие длительного применения противовирусных препаратов [44].

Профилактика. Одним из инструментов превентивной медицины в настоящее время является разработка вакцин против ЦМВ в первую очередь для женщин детородного возраста. Вакцина в этой популяции может способствовать снижению вертикальной передачи инфекции плоду. Наиболее перспективными могут быть: мРНК-вакцина, V160 (вакцина, содержащая ЦМВ с дефектом репликации, которая эффективно индуцирует нейтрализующие антитела и опосредованный Т-клетками ответ против ЦМВ дикого типа), а также рекомбинантная субъединичная. Однако вариабельность штаммов создает определенные трудности для разработки вакцины [16].

Заключение

Врожденная ЦМВИ является одним из самых распространенных инфекционных заболеваний среди новорожденных [3, 4, 5]. Однако, ввиду отсутствия специфичности клинической картины внутриутробных инфекции в неонатальном периоде ЦМВИ необходимо дифференцировать с токсоплазмозом, краснухой, парвовирусом, сифилисом, вирусами простого герпеса, Zi-

ка-вирусом, хламидиозом, вирусом лимфоцитарного хориоменингита и ВИЧ-инфекцией [6, 36].

В отечественных клинических рекомендациях предлагается всем новорожденным с подозрением на врожденную ЦМВИ или с подтвержденной врожденной ЦМВИ, а также антенатально выявленными на УЗИ или МРТ изменениям головного мозга, провести нейросонографию для выявления поражений ЦНС, а также исследование слуха с помощью отоакустической эмиссии для выявления нейросенсорной тугоухости. А при подтверждении наличия ВЦМВИ включить в план обследования консультацию офтальмолога и невролога, ведь ЦМВ — это наиболее частая негенетическая причина НСТ у новорожденных [20, 24, 34].

Учитывая полиорганность поражения и особо тяжелое влияние на развитие головного мозга и слуха новорожденных, ученые все чаще прибегают к разработке новых методов диагностики [42, 43, 44]. Недавнее исследование показало, что изменения головного мозга, по данным МРТ, являются более достоверным предиктором неблагоприятных неврологических последствий при врожденной ЦМВИ, чем наличие симптомов при рождении [45]. А использование небинарных шкал оценки тяжести, охватывающих диапазон потенциальных внутричерепных аномалий, может привести к более точным прогнозам развития нервной системы [46, 47]. Еще одним актуальным направлением диагностики является разработка вирусных генотипических анализов для выявления вариантов «высокого риска». Это может стать полезным инструментом не только для выявления повторных заражений ранее серопозитивных женщин во время беременности, но и для определения тактики ведения младенцев с врожденной ЦМВИ [18]. С целью предотвращения детской инвалидности и смертности, ассоциированной с данной инфекцией, важно продолжать исследование молекулярных механизмов воздействия этого вируса на организм, а также разработку новых точек приложения для прецизионного лечения [48].

Список литературы:

- Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol.* 2021. DOI: 10.1038/s41579-021-00582-z.
- Smith NA, Chan GC, O'Connor CM. Modulation of host cell signaling during cytomegalovirus latency and reactivation. *Viral J.* 2021. DOI: 10.1186/s12985-021-01674-1
- Сейсебаева Р.Ж., Алмаганбетова А.Е., Касымбекова Ф.Н., Атайбекова Е.С., Абдрахманова Г.М. Эпидемиология врожденной цитомегаловирусной инфекции. *Вестник КазНМУ.* 2018; 1:42–43.
- Fowler KB, Ross SA, Shimamura M, Ahmed A, Palmer AL et al. Racial and Ethnic Differences in the Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr.* 2018. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.04.043
- Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007. DOI: 10.1002/rmv.535
- Avery's DISEASES OF THE NEWBORN, ELEVENTH EDITION. Copyright© 2023–2024 by Elsevier Inc. P. 453–457.
- Oosterom N, Nijman J, Gunkel J, Wolfs TF, Groenendaal F et al. Neuroimaging findings in infants with congenital cytomegalovirus infection: relation to trimester of infection. *Neonatology.* 2015. DOI: 10.1159/000375439.

References:

- Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol.* 2021. DOI: 10.1038/s41579-021-00582-z.
- Smith NA, Chan GC, O'Connor CM. Modulation of host cell signaling during cytomegalovirus latency and reactivation. *Viral J.* 2021. DOI: 10.1186/s12985-021-01674-1
- Seysebayeva R.Z., A.E. Almaganbetova, F.N. Kasymbekova, E.S. Ataibekova, Executive of the congenital cytomegalovirus infection, G.M. Abdrakhmanova Kazakh medical university of continuing education. *Vestnik KazNMU.* 2018; 1:42–43. (In Russ.)
- Fowler KB, Ross SA, Shimamura M, Ahmed A, Palmer AL et al. Racial and Ethnic Differences in the Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr.* 2018. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.04.043
- Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007. DOI: 10.1002/rmv.535
- Avery's DISEASES OF THE NEWBORN, ELEVENTH EDITION. Copyright© 2023–2024 by Elsevier Inc. P. 453–457.
- Oosterom N, Nijman J, Gunkel J, Wolfs TF, Groenendaal F et al. Neuroimaging findings in infants with congenital cytomegalovirus infection: relation to trimester of infection. *Neonatology.* 2015. DOI: 10.1159/000375439.

8. Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev*. 2009. DOI: 10.1128/CMR.00023-08.
9. Singh G, Gaidhane A. A Review of Sensorineural Hearing Loss in Congenital Cytomegalovirus Infection. *Cureus*. 2022. DOI: 10.7759/cureus.30703.
10. Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: molecular mechanisms mediating viral pathogenesis. *Infect Disord Drug Targets*. 2011. DOI: 10.2174/187152611797636721
11. Lee-Yoshimoto M, Goishi K, Torii Y, Ito Y, Ono H et al. Congenital Cytomegalovirus Pneumonitis and Treatment Response Evaluation Using Viral Load during Ganciclovir Therapy: a Case Report. *Jpn J Infect Dis*. 2018. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2017.577.
12. Rios-Barnés M, Fortuny C, Alarcón A, Noguera-Julian A. Renal Involvement in Congenital Cytomegalovirus Infection: A Systematic Review. *Microorganisms*. 2021. DOI: 10.3390/microorganisms9061304
13. Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK, Paysse EA, Bhatt A et al. Congenital CMV Longitudinal Study Group. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2017. DOI: 10.1097/INF.0000000000001599
14. Patro ARK. Subversion of Immune Response by Human Cytomegalovirus. *Front Immunol*. 2019 Jun. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01155.
15. Patel M, Vlahava VM, Forbes SK, Fielding CA, Stanton RJ, Wang ECY. HCMV-Encoded NK Modulators: Lessons From in vitro and in vivo Genetic Variation. *Front Immunol*. 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02214.
16. Charpak-Amikam Y, Kubsch T, Seidel E, Oiknine-Djian E, Cavaletto N et al. Human cytomegalovirus escapes immune recognition by NK cells through the downregulation of B7-H6 by the viral genes US18 and US20. *Sci Rep*. 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-08866-2.
17. Wang ECY, Pjehova M, Nightingale K, Vlahava VM, Patel M et al. Suppression of costimulation by human cytomegalovirus promotes evasion of cellular immune defenses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018. DOI: 10.1073/pnas.1720950115.
18. Pesch MH, Schleiss MR. Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus. *Pediatrics*. 2022. DOI: 10.1542/peds.2021-055896.
19. Dobbins GC, Patki A, Chen D, Tiwari HK, Hendrickson C et al. Association of CMV genomic mutations with symptomatic infection and hearing loss in congenital CMV infection. *BMC Infect Dis*. 2019. DOI: 10.1186/s12879-019-4681-0.
20. Клинические рекомендации Российского общества неонатологов совместно с Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины: «Врожденная цитомегаловирусная инфекция».
21. Вайнштейн Н.П., Британшская Е.А., Митина Ю.Ю., Матвеева Т.В., Саркисян Е.А. Роль цитомегаловирусной инфекции в поражении желудочно-кишечного тракта у новорожденных и детей раннего возраста. Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2018. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14008
22. Zhang XY, Fang F. Congenital human cytomegalovirus infection and neurologic diseases in newborns. *Chin Med J (Engl)*. 2019. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000404
23. Lopez AS, Lanzieri TM, Claussen AH, Vinson SS, Turcich MR et al. Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Intelligence and Academic Achievement With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2017. DOI: 10.1542/peds.2017-1517.
24. Jenks CM, Mithal LB, Hoff SR. Early Identification and Management of Congenital Cytomegalovirus. *Otolaryngol Clin North Am*. 2021. DOI: 10.1016/j.otc.2021.06.006
25. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
26. Nigro G, Muselli M, On Behalf of The Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group. Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection: Review and Case Series of Valaciclovir versus Hyperimmune Globulin Therapy. *Viruses*. 2023. DOI: 10.3390/v15061376.
27. Blázquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Martínez de Aragón A, Baquero-Artigao F, Frick MA et al. Role of Magnetic Resonance Imaging and Cranial Ultrasonography in Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2019. DOI: 10.1097/INF.0000000000002455.
28. American Academy of Pediatrics [Chapter title]. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, Eds. *Red Book:2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Vol. 32, Itasca, IL: American Academy of Pediatrics. Pp. 294–301.
29. Kabani N, Ross SA. Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis*. 2020. DOI: 10.1093/infdis/jiz446.
30. Huang Y, Wang H, Li T, Li C, Tang J. et al. Comparison of detection strategies for screening and confirming congenital cytomegalovirus infection in
8. Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev*. 2009. DOI: 10.1128/CMR.00023-08.
9. Singh G, Gaidhane A. A Review of Sensorineural Hearing Loss in Congenital Cytomegalovirus Infection. *Cureus*. 2022. DOI: 10.7759/cureus.30703.
10. Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: molecular mechanisms mediating viral pathogenesis. *Infect Disord Drug Targets*. 2011. DOI: 10.2174/187152611797636721
11. Lee-Yoshimoto M, Goishi K, Torii Y, Ito Y, Ono H et al. Congenital Cytomegalovirus Pneumonitis and Treatment Response Evaluation Using Viral Load during Ganciclovir Therapy: a Case Report. *Jpn J Infect Dis*. 2018. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2017.577.
12. Rios-Barnés M, Fortuny C, Alarcón A, Noguera-Julian A. Renal Involvement in Congenital Cytomegalovirus Infection: A Systematic Review. *Microorganisms*. 2021. DOI: 10.3390/microorganisms9061304
13. Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK, Paysse EA, Bhatt A et al. Congenital CMV Longitudinal Study Group. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2017. DOI: 10.1097/INF.0000000000001599
14. Patro ARK. Subversion of Immune Response by Human Cytomegalovirus. *Front Immunol*. 2019 Jun. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01155.
15. Patel M, Vlahava VM, Forbes SK, Fielding CA, Stanton RJ, Wang ECY. HCMV-Encoded NK Modulators: Lessons From in vitro and in vivo Genetic Variation. *Front Immunol*. 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02214.
16. Charpak-Amikam Y, Kubsch T, Seidel E, Oiknine-Djian E, Cavaletto N et al. Human cytomegalovirus escapes immune recognition by NK cells through the downregulation of B7-H6 by the viral genes US18 and US20. *Sci Rep*. 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-08866-2.
17. Wang ECY, Pjehova M, Nightingale K, Vlahava VM, Patel M et al. Suppression of costimulation by human cytomegalovirus promotes evasion of cellular immune defenses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018. DOI: 10.1073/pnas.1720950115.
18. Pesch MH, Schleiss MR. Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus. *Pediatrics*. 2022. DOI: 10.1542/peds.2021-055896.
19. Dobbins GC, Patki A, Chen D, Tiwari HK, Hendrickson C et al. Association of CMV genomic mutations with symptomatic infection and hearing loss in congenital CMV infection. *BMC Infect Dis*. 2019. DOI: 10.1186/s12879-019-4681-0.
20. Clinical recommendations of the Russian Society of Neonatologists together with the Russian Association of Perinatal Medicine Specialists: «Congenital cytomegalovirus infection» (In Russ.)
21. Vaynshteyn N.P., Britanishskaya E.A., Mitina Yu.Yu., Matveeva T.V., Sarkisyan E.A. Cytomegalovirus enterocolitis in newborns and infants. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018. (In Russ.) DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14008
22. Zhang XY, Fang F. Congenital human cytomegalovirus infection and neurologic diseases in newborns. *Chin Med J (Engl)*. 2019. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000404
23. Lopez AS, Lanzieri TM, Claussen AH, Vinson SS, Turcich MR et al. Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Intelligence and Academic Achievement With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2017. DOI: 10.1542/peds.2017-1517.
24. Jenks CM, Mithal LB, Hoff SR. Early Identification and Management of Congenital Cytomegalovirus. *Otolaryngol Clin North Am*. 2021. DOI: 10.1016/j.otc.2021.06.006
25. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
26. Nigro G, Muselli M, On Behalf of The Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group. Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection: Review and Case Series of Valaciclovir versus Hyperimmune Globulin Therapy. *Viruses*. 2023. DOI: 10.3390/v15061376.
27. Blázquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Martínez de Aragón A, Baquero-Artigao F, Frick MA et al. Role of Magnetic Resonance Imaging and Cranial Ultrasonography in Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2019. DOI: 10.1097/INF.0000000000002455.
28. American Academy of Pediatrics [Chapter title]. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, Eds. *Red Book:2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Vol. 32, Itasca, IL: American Academy of Pediatrics. Pp. 294–301.
29. Kabani N, Ross SA. Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis*. 2020. DOI: 10.1093/infdis/jiz446.
30. Huang Y, Wang H, Li T, Li C, Tang J. et al. Comparison of detection strategies for screening and confirming congenital cytomegalovirus infection in

- newborns in a highly seroprevalent population: a mother-child cohort study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2021. DOI: 10.1016/j.lan
31. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017. DOI: 10.1097/INF.0000000000001763
 32. Keymeulen A, De Leenheer E, Casaer A, Cossey V, Herregods N et al. Cranial ultrasound and MRI: complementary or not in the diagnostic assessment of children with congenital CMV infection? *Eur J Pediatr.* 2022. DOI: 10.1007/s00431-021-04273-y
 33. Capretti MG, 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. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.11.001.
 34. Aldè M, Caputo E, Di Berardino F, Ambrosetti U, Barozzi S et al. Hearing outcomes in children with congenital cytomegalovirus infection: From management controversies to lack of parents' knowledge. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2023. DOI: 10.1016 / j.ijporl.2022.111420.
 35. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2014. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.12.007
 36. OXFORD HANDBOOK OF NEONATOLOGY. Fox G., Hoque N., Watts T. Oxford: Oxford University Press, 2017.
 37. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Потехина Т.В., Гурская А.С. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни: варианты течения, современные подходы к терапии (клинические случаи). *Педиатрическая фармакология.* 2018. DOI:10.15690/pf.v15i2.1873
 38. Вайнштейн Н.П., Британшская Е.А., Кривова Н.А., Митина Ю.Ю., Матвеева Т.В. Клинический случай врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенного ребенка. *Неонатология: Новости. Мнения.* Обучение 2017; 2:99–106. DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00033
 39. Рогозина Н.В., Васильев В.В., Гринева А.А., Михайлов А.В., Каштанова Т.А. и др. Ante- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019. DOI:10.21508/1027-4065-2019-64-6-89-93
 40. Балькова Л.А., Верещagina В.С., Ледяйкина Л.В., Голосная Г.С., Чиркова О.А. Клинический случай: врожденная цитомегаловирусная инфекция. *Российский педиатрический журнал.* 2020. 1(3):37–41. DOI:10.15690/rpj.v1i3.2173
 41. Torii Y, Horiba K, Kawada JI, Haruta K, Yamaguchi M, Suzuki T et al. Detection of antiviral drug resistance in patients with congenital cytomegalovirus infection using long-read sequencing: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2022. DOI: 10.1186/s12879-022-07537-6.
 42. Acosta E, Bowlin T, Brooks J, Chiang L, Hussein I et al. Advances in the Development of Therapeutics for Cytomegalovirus Infections. *J Infect Dis.* 2020. DOI: 10.1093/infdis/jiz493.
 43. Combs JA, Monk CH, Harrison MAA, Norton EB, Morris CA, Sullivan DE, Zvezdaryk KJ. Inhibiting cytomegalovirus replication through targeting the host electron transport chain. *Antiviral Res.* 2021. DOI: 10.1016/j.antiviral.2021.105159.
 44. Bachman LO, Zvezdaryk KJ. Targeting the Host Mitochondria as a Novel Human Cytomegalovirus Antiviral Strategy. *Viruses.* 2023. DOI:10.3390/v15051083
 45. Kwak M, Yum MS, Yeh HR, Kim HJ, Ko TS. Brain Magnetic Resonance Imaging Findings of Congenital Cytomegalovirus Infection as a Prognostic Factor for Neurological Outcome. *Pediatr Neurol.* 2018. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.008
 46. Lucignani G, Rossi Espagnet MC, Napolitano A, Figà Talamanca L et al. A new MRI severity score to predict long-term adverse neurologic outcomes in children with congenital Cytomegalovirus infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021. DOI: 10.1080/14767058.2019.1620725.
 47. Escobar Castellanos M, de la Mata Navazo S, Carrón Bermejo M, García Morín M, Ruiz Martín Y et al. Association between neuroimaging findings and neurological sequelae in patients with congenital cytomegalovirus infection. *Neurologia.* 2022. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.11.011
 48. Elkan Miller T, Weisz B, Yinon Y, Weissbach T, De Castro H, Avnet H. et al. Congenital Cytomegalovirus Infection Following Second and Third Trimester Maternal Infection Is Associated With Mild Childhood Adverse Outcome Not Predicted by Prenatal Imaging. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021. DOI: 10.1093/jpids/piaa154.
 - newborns in a highly seroprevalent population: a mother-child cohort study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2021. DOI: 10.1016/j.lan
 31. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017. DOI: 10.1097/INF.0000000000001763
 32. Keymeulen A, De Leenheer E, Casaer A, Cossey V, Herregods N et al. Cranial ultrasound and MRI: complementary or not in the diagnostic assessment of children with congenital CMV infection? *Eur J Pediatr.* 2022. DOI: 10.1007/s00431-021-04273-y
 33. Capretti MG, 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. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.11.001.
 34. Aldè M, Caputo E, Di Berardino F, Ambrosetti U, Barozzi S et al. Hearing outcomes in children with congenital cytomegalovirus infection: From management controversies to lack of parents' knowledge. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2023. DOI: 10.1016 / j.ijporl.2022.111420.
 35. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2014. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.12.007
 36. OXFORD HANDBOOK OF NEONATOLOGY. Fox G., Hoque N., Watts T. Oxford: Oxford University Press, 2017.
 37. Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Potekhina T.V., Gurskaya A.S. Cytomegalovirus Infection in Infants: Course Variants, Modern Approaches to Therapy (Clinical Cases). *Pediatric Pharmacology.* 2018. (In Russ.) DOI:10.15690/pf.v15i2.1873
 38. Vaynshteyn N.P., Britanishskaya E.A., Krivova N.A., Mitina Yu.Yu., Matveeva T.V. Clinical case of a congenital cytomegalovirus infection at preterm infant. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2017; 2:99–106. (In Russ.) DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00033
 39. Rogozina N.V., Vasilev V.V., Grineva A.A., Mikhailov A.V., Kashtanova T.A., Romanovskiy A.N., Ivanova R.A., Romanova E.S., Ushakova G.M. Ante- and postnatal diagnostics and complex treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2019; 64(6):89–93. (In Russ.) DOI:10.21508/1027-4065-2019-64-6-89-93
 40. Balykova L.A., Vereshchagina V.S., Ledyaykina L.V., Golosnaya G.S., Chirkova O.A. Case report: congenital cytomegalovirus infection. *Russian Pediatric Journal.* 2020; 1(3):37–41. (In Russ.) DOI:10.15690/rpj.v1i3.2173
 41. Torii Y, Horiba K, Kawada JI, Haruta K, Yamaguchi M, Suzuki T et al. Detection of antiviral drug resistance in patients with congenital cytomegalovirus infection using long-read sequencing: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2022. DOI: 10.1186/s12879-022-07537-6.
 42. Acosta E, Bowlin T, Brooks J, Chiang L, Hussein I et al. Advances in the Development of Therapeutics for Cytomegalovirus Infections. *J Infect Dis.* 2020. DOI: 10.1093/infdis/jiz493.
 43. Combs JA, Monk CH, Harrison MAA, Norton EB, Morris CA, Sullivan DE, Zvezdaryk KJ. Inhibiting cytomegalovirus replication through targeting the host electron transport chain. *Antiviral Res.* 2021. DOI: 10.1016/j.antiviral.2021.105159.
 44. Bachman LO, Zvezdaryk KJ. Targeting the Host Mitochondria as a Novel Human Cytomegalovirus Antiviral Strategy. *Viruses.* 2023. DOI:10.3390/v15051083
 45. Kwak M, Yum MS, Yeh HR, Kim HJ, Ko TS. Brain Magnetic Resonance Imaging Findings of Congenital Cytomegalovirus Infection as a Prognostic Factor for Neurological Outcome. *Pediatr Neurol.* 2018. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.008
 46. Lucignani G, Rossi Espagnet MC, Napolitano A, Figà Talamanca L et al. A new MRI severity score to predict long-term adverse neurologic outcomes in children with congenital Cytomegalovirus infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021. DOI: 10.1080/14767058.2019.1620725.
 47. Escobar Castellanos M, de la Mata Navazo S, Carrón Bermejo M, García Morín M, Ruiz Martín Y et al. Association between neuroimaging findings and neurological sequelae in patients with congenital cytomegalovirus infection. *Neurologia.* 2022. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.11.011
 48. Elkan Miller T, Weisz B, Yinon Y, Weissbach T, De Castro H, Avnet H. et al. Congenital Cytomegalovirus Infection Following Second and Third Trimester Maternal Infection Is Associated With Mild Childhood Adverse Outcome Not Predicted by Prenatal Imaging. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021. DOI: 10.1093/jpids/piaa154.

Статья поступила 15.01.2024

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