Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав.кафедрой: д.м.н. проф. ТаранушенкоТ.Е.

Проверила: к.м.н. Анциферова Е.В.

Реферат

**ЦМВИ, манифестная форма**

Выполнила:

врач-ординатор Рамоните И.В.

Красноярск, 2020 г

**Содержание**

* Введение;
* Этиология и патогенез;
* Классификация;
* Клиническая картина манифестной ЦМВИ;
* Диагностика манифестной формы;
* Критерии диагностики манифестной формы;
* Лечение;
* Диспансеризация;
* Заключение;
* Список литературы

**Введение**

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

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

Цитомегаловирус (ЦМВ) встречается повсеместно. Источником инфекции является человек, зараженный ЦМВ. После первичной инфекции выделение вируса из организма обычно продолжается несколько месяцев. При заражении в перинатальный период непрерывное выделение вируса продолжается до 5 лет. У инфицированного человека вирус обнаруживается во внутренних органах, крови, ликворе, слюне, моче, влагалищном секрете, сперме, грудном молоке, слезной жидкости. Основными механизмами заражения ЦМВ являются контактный и воздушно-капельный.

Антенатальное заражение плода реализуется при трансплацентарной передаче от матери к плоду, которая возможна в течение всей беременности. Наибольший риск инфицирования плода ЦМВ и развития тяжелых форм заболевания отмечается в тех случаях, когда беременная переносит первичную ЦМВИ (до 30% беременных серонегативны).

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

Трансплацентарное инфицирование в 1 триместре приводит к порокам развития ЦНС, хориоретинитам, блокаде проводящих путей сердца. Инфицирование на более поздних сроках беременности может приводить к развитию прогрессирующей желтухи, геморрагическому синдрому, гепатоспленомегалии, пневмонии. В дальнейшем у этих детей велика вероятность (90%) развития нарушений слуха, эпилепсии, задержки умственного и психомоторного развития, атрофии зрительного нерва, различных нарушений речи.

При рецидиве (обострении, суперинфекции другим штаммом ЦМВ) в период беременности факторы адаптивного иммунитета у матери обеспечивают защиту плода от инфицирования и развития тяжелых форм болезни. Вероятность вирусной трансмиссии при первичном заражении во время беременности возрастает к 3 триместру (с 30% в 1 триместре до 72% в 3 триместре). В то же время, частота развития тяжелых поражений плода при первичном заражении во время беременности обратно пропорциональна гестационному сроку. Примерно у 50% плодов и детей с врожденной ЦМВИ в перинатальном периоде выявляются клинические признаки заболевания. До 30% таких детей погибают в первые годы жизни (три четверти – в возрасте до 12 месяцев) на фоне нарастающей диссеминированной коагулопатии, печеночной недостаточности (первичный цирроз), вторичных бактериальных осложнений. В 10-15% случаев врожденной ЦМВИ, протекающей субклинически в периоде новорожденности, позднее развиваются клинически значимые проявления заболевания – задержка психомоторного развития, нейросенсорная глухота, нарушения функции зрения. При интранатальном инфицировании вирус поступает в организм за счет аспирации, заглатывания инфицированных околоплодных вод или секретов родовых путей матери.

**Этиология и патогенез**

Возбудитель относится к виду Cytomegalovirus hominis, подцарству Deoxyvira, классу Deoxicubika, порядку Haplovirales, семейству Herpesviridae (герпесвирус человека 5 типа), подсемейству Betahepresviridae, роду Cytomegalovirus. Зарегистрировано 4 штамма ЦМВ (АД169, Davis, Towne, Kerr), все они патогенны для человека.

ЦМВ характеризуется значительным антигенным разнообразием. Поэтому при инфицировании серопозитивного человека другим штаммом ЦМВ формирование специфического иммунитета против данного возбудителя будет происходить, как и при первичном контакте. Следует отметить, что наработанные ранее типо- и группоспецифические антитела к другим штаммам ЦМВ будут сдерживать активную репликацию вируса. Однако действенная иммунная защита (достаточный уровень специфических антиЦМВ-АТ и специфических цитотоксических Т-лимфоцитов «клеток- 5 киллеров») сформируется только к 14-28 дню от момента инфицирования данным штаммом вируса.

ЦМВИ является первичной в том случае, если инфицирование вирусом цитомегалии и развитие инфекционного процесса происходит у ранее серонегативного пациента. Если серонегативная беременная женщина инфицируется вирусом цитомегалии, то из-за транзиторных особенностей иммунитета в этот период возможна более активная репликация ЦМВ, сопровождающаяся виремией.

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

При вторичной инфекции (реактивации латентной ЦМВИ или суперинфекции новым штаммом ЦМВ) репликация вируса происходит в условиях «иммунологического пресса», интенсивность вирусной репликации и степень виремии при этом существенно сдерживаются за счет наличия видо- и группоспецифических антител, что определяет значительно меньший риск передачи инфекции плоду, а также более легкое течение ЦМВИ у плода и новорожденного.

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

**Классификации врожденной ЦМВИ**

МКБ-10: Р35.1 – врожденная цитомегаловирусная инфекция

Клиническая классификация:

Врожденная ЦМВИ (клинические формы):

* манифестная (симптоматическая) форма (с указанием ведущих проявлений)
* субклиническая (бессимптомная) форма (с указанием способа верификации диагноза).

Осложнения.

**Клиническая картина манифестной формы**

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

Врожденная ЦМВИ, манифестная форма является результатом трансплацентарного заражения плода, как правило, при первичной ЦМВИ у беременной во втором-начале третьего триместров беременности. Наиболее тяжелым является «цитомегаловирусное заболевание с включениями», характеризующееся поражением костного мозга, печени, ЖКТ и нервной системы. При нейровизуализации могут регистрироваться следующие изменения: кальцинаты (наиболее часто перивентрикулярные, а также кортикальные), кисты (субэпендимальные, перивентрикулярные, порэнцефалические), вентрикулодилатация, лентикулостриарная васкулопатия, редко – интракраниальные кровоизлияния. Магнитнорезонансная томография – недостаточно чувствительный метод для выявления кальцификатов, но с ее помощью наилучшим образом можно диагностировать нарушения нейрональной миграции, мальформации коры (атипичный рисунок извилин в виде лисэнцефалии или полимикрогерии), кортикальную атрофию и задержку миелинизации. Риск последствий наиболее высок (до 40–65%) при симптоматической цитомегаловирусной инфекции. Летальность составляет 10-20%.

Клинические проявления:

* Малый вес для гестационного срока (масса тела при рождении < - 2 SD для ГВ)
* Микроцефалия (окружность головы < - 2 SD для ГВ)
* Петехии или пурпура (выявляются в течение первых часов после рождения и могут персистировать несколько недель)
* Сыпь по типу «черничного кекса» (внутрикожный гематопоэз)
* Желтуха (ЦМВ-ассоциированная: появляется в первые сутки после рождения и персистирует дольше физиологической)
* Гепатомегалия
* Спленомегалия
* Неврологические симптомы (угнетение безусловно рефлекторной деятельности, вплоть до комы, слабо вызываемые рефлексы)
* Судороги

Лабораторные показатели:

* Анемия
* Тромбоцитопения (отмечается на первой неделе жизни, спонтанно восстанавливается после 2 недели жизни)
* Лейкопения, изолированная нейтропения
* Повышение уровня трансаминаз (АлТ/АсТ)
* Конъюгационная гипербилирубинемия
* Патологические индексы в ликворе (повышения уровня белка, плеоцитоз), положительная ЦМВ ДНК.

Нейровизуализационная картина: кальцификаты, перивентрикулярные кисты, вентрикулодилятация, субэпиндимаотные кисты, аномалии белого вещества, атрофия коры, нарушение миграции серого и белого вещества, гипоплазия мозжечка, лентикулостриарная васкулопатия.

Нейросенсорная тугоухость вплоть до глухоты одно- или двусторонняя.

Патология со стороны органа зрения: хориоретинит, ретинальные кровоизлияния, атрофия зрительного нерва, катаракта, косоглазие.

В 2017 году ведущие европейские эксперты в области лечения цитомегаловирусной инфекции у детей пришли к консенсусу о необходимости классифицировать манифестную форму врожденной ЦМВИ по тяжести заболевания. Мнение экспертов едино, что к тяжелой форме относятся клинические и инструментальные проявления поражения ЦНС и/или жизнеугрожающее течение болезни.

К поражениям ЦНС относятся следующие патологии:

* выявленная патология при неврологическом и/или офтальмологическом осмотре,
* микроцефалия,
* снижение слуха (моно- или билатеральное),
* изменения в ликворе, детекция ЦМВ в ликворе,
* изменения ЦНС, характерные для ЦМВ инфекции, выявленные методами нейровизуализации (кальцификаты, перивентрикулярные кисты, вентрикулодилятация, субэпиндимальные псевдокисты, аномалии белого вещества, атрофия коры, нарушение миграции серого и белого вещества, гипоплазия мозжечка, мозговая гипоплазия, дисплазия гипокампа, лентикулостриарная васкулопатия).

Большинство экспертов предлагают также отнести к тяжелой форме детей с тяжелым моноорганным поражением (клинически значимое повышение печеночных трансаминаз (печеночная недостаточность), гепатоспленомегалия) или значимой полиорганной недостаточностью. Среднетяжелая форма включает в себя персистирование (более 2 недель) биохимических / гематологических показателей или наличие более 2 «легких» проявлений ЦМВИ (см. ниже). К легкой форме относятся изолированные проявления (1 или 2), клинически незначимые или транзиторные, такие как петехии, невыраженная гепато- и спленомегалия, биохимические и гематологические изменения (тромбоцитопения, анемия, лейкопения, повышения трансаминаз до верхней границы нормы, конъюгационная гипербилирубинемия) или малый размер к сроку гестации без микроцефалии.

Осложнения:

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

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

**Диагностика манифестной формы**

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

 Первичную оценку риска развития врожденной ЦМВИ осуществляет лечащий врач беременной (акушер-гинеколог, врач общей практики). Вне зависимости от уровня оказания медицинской помощи первичное лабораторное обследование беременных на наличие/отсутствие ЦМВ в организме проводится при постановке беременной на учет по клиникоэпидемиологическим показаниям:

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

Ультразвуковые маркеры, свидетельствующие о высокой вероятности внутриутробной ЦМВИ у плода:

* Мозговые кальцификаты
* Микроцефалия
* Гиперэхогенный кишечник
* Внутриутробная задержка роста
* Субэпендимальные кисты
* Вентрикуломегалия
* Асцит 8,7 Выпот в перикард
* Гиперэхогенные почки
* Увеличение печени
* Утолщение плаценты или плацентарные кальцификаты
* Печеночные кальцификаты
* Водянка плода

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

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

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

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

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

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

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

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

**Диагностика врожденной ЦМВИ у детей**

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

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

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

* определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в режиме реального времени (rtPCR) в слюне, моче, крови – основной метод диагностики врожденной ЦМВИ в первые 3 недели жизни, однако ряд авторов ограничивают сроки диагностики первыми двумя неделями жизни. При выделении вируса после 2–3 недели жизни уже нельзя исключить интранатальное или постнатальное заражение. Наиболее оптимальным для выявления ЦМВ является исследование слюны (может быть выполнен буккальный соскоб) и мочи, в меньшей степени крови. Слюна (буккальный соскоб) и/или моча содержат большую концентрацию вируса, чем кровь, поэтому исследования являются высокочувствительными, а также неинвазивными. Для rtPCR буккального соскоба определена чувствительность >97% и специфичность 99,9%. При использовании слюны (буккального соскоба) у детей, находящихся на грудном вскармливании, следует исключить попадание молока в образец во избежание детекции цитомегаловируса, который часто присутствует в грудном молоке. В связи с этим рекомендуется взятие слюны (буккального соскоба) через 90 мин после кормления, а в случае положительного результата – провести подтверждающий анализ мочи. Для диагностики ЦМВИ методом ПЦР предпочтительнее использовать количественный метод, но может проводиться и качественный;
* исследование сыворотки крови новорожденного одновременно количественно на Ig M и Ig G к антигенам ЦМВ методом ИФА (или ХЛИА) с указанием пороговых значений чувствительности по данной тест-системе (для Ig G – в МЕ/мл, для Ig M – в условных единицах, в виде коэффициента позитивности или величин оптической плотности исследуемого образца и положительной контрольной сыворотки). Специфические Ig M в первые дни жизни свидетельствуют о первичной инфекции, но они не всегда выявляются при врожденной ЦМВИ, и встречаются ложноположительные результаты. Специфические Ig G у новорожденного нередко присутствуют в высоком титре, однако концентрация трансплацентарно переданных антител уменьшается уже в течение 3 нед. Персистенция или повышение титра специфических Ig G может указывать на наличие инфекции (при условии отсутствия трансфузии препаратов иммуноглобулинов);
* в сомнительных случаях вовлеченности в процесс ЦНС допустимо исследование ДНК цитомегаловируса в спиномозговой жидкости.

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

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

Другие лабораторные и инструментальные исследования выполняются по клиническим показаниям.

Первичное обследование новорожденных по подозрению на наличие ЦМВИ выполняется в максимально ранние сроки жизни (до 3-х суток жизни). При переводе новорожденного из акушерского стационара/отделения в профильное отделение (отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных детской больницы, перинатального центра и др.) результаты исследований, выполненные в родильном доме, вносятся в переводной эпикриз с обязательным указанием даты взятия биологических образцов, порогов чувствительности тест-систем и контактной информации лабораторий, проводивших исследование. Если первичное обследование в родильном доме не выполнено, оно должно быть проведено на следующем этапе оказания новорожденному медицинской помощи в течение первых 3 суток после поступления больного.

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

**Дообследование с целью исключения органных поражений:**

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

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

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

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

Если ребенок по какой-то причине не был госпитализирован из родильного дома на второй этап выхаживания, то в рекомендациях по выписке указывается необходимость обследования новорожденного и реализации динамического наблюдения в амбулаторных условиях для исключения/подтверждения субклинической формы врожденной острой ЦМВИ, врожденной хронической ЦМВИ.

В этом случае верификация (исключение) врожденной ЦМВИ осуществляется амбулаторно специалистами детской поликлиники (врачпедиатр, врач-инфекционист) на основании исследований уровней специфических антител и авидности Ig G в сыворотке крови, результатов ПЦР и ИЦХ в доступных биологических субстратах, выполненных в динамике. В случае выявления амбулаторно врожденной ЦМВИ, а также при невозможности выполнить ПЦР- и ИЦХ-исследования и недостаточной информативности динамических серологических исследований новорожденный ребенок должен быть направлен согласно региональной маршрутизации в ту профильную МО, в которой будет обеспечено полноценное обследование и лечение новорожденного с врожденной инфекционной патологией.

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

**Критерии диагностики врожденной манифестной ЦМВИ.**

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

* положительной ПЦР в биологических субстратах у новорожденного (слюна, моча, кровь и, при необходимости, ликвор). ПЦР тест мочи обладает 100% чувствительностью и 99% специфичностью;
* отсутствием снижения величины специфических Ig G в сыворотке крови ребенка при их определении в возрасте 6 недель (в сравнении с исходным уровнем величина снижается менее чем на 40%)
* сероконверсией (нарастание специфических Ig G и/или появление Ig M) при условии выполнения исследования в ОДНОЙ и ТОЙ ЖЕ лаборатории, ОДНИМ и ТЕМ ЖЕ методом.

**Лечение манифестной ЦМВИ**

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

Лечение выявленной врожденной ЦМВИ на амбулаторном этапе не рекомендуется. Продолжение длительной терапии в зависимости от характера течения врожденной ЦМВИ возможно на амбулаторном этапе после выписки из стационара при условии стабильного состояния ребенка.

Наблюдение и диспансеризация после выписки из стационара ребенка с врожденной ЦМВИ осуществляется совместно врачом-педиатром и врачом инфекционистом с привлечением узких профильных специалистов в зависимости от характера течения инфекционного процесса (офтальмолог, сурдолог, невролог и т.д). Рекомендации по организации питания и режиму определяются наличием и степенью выраженности нарушений со стороны органов и систем.

**Этиотропная терапия**

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

Ганцикловир ингибирует ДНК-полимеразу ЦМВ и тем самым его репликацию. Вводят внутривенно медленно в течение 1 часа 6 мг/кг каждые 12 часов. Курс 14-21 день, затем по возможности переходят на прием 21 валганцикловира внутрь 16 мг/кг (разовая доза) 2 раза в сутки. Применяют при жизнеугрожающем течении болезни у новорожденных и риске инвалидизации (поражения ЦНС, легких, миокарда, печени, глаза). Препарат может вызывать миелотоксический эффект с развитием тяжелой нейтропении, тромбоцитопении, обладает тератогенной, мутагенной и канцерогенной активностью.

При нейтропении менее 500 клеток в 1 мкл препарат временно отменяется на несколько дней либо можно снизить дозу в 2 раза, и, если количество нейтрофилов не нормализуется, то препарат следует отменить 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 25,0·109 /л препарат временно отменяется.

Валганцикловир (предшественник ганцикловира) является менее токсичным по сравнению с ганцикловиром. Препарат назначается энтерально, внутрь 16 мг/кг (разовая доза) 2 раза в сутки курсом от 6 недель до 6 месяцев в зависимости от тяжести заболевания и развития побочных эффектов (контроль гемограммы: еженедельно первые 6 недель лечения, далее на 8 неделе и ежемесячно в течение курса терапии; контроль уровня трансаминаз ежемесячно). 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.

При невозможности назначить внутрь валганцикловир, ребенку в/в назначается ганцикловир. **В настоящее время валганцикловир в суспензии не зарегистрирован в России.**

Следует учитывать, что после отмены противовирусного препарата вирусная экскреция и виремия могут вернуться к исходному уровню. Выявление нарастания количества копий цитомегаловируса на фоне лечения противовирусным препаратом, скорее всего, будет свидетельствовать о резистентности вируса к данному препарату. В связи со значительным влиянием ганцикловира на гемопоэз, рекомендуется проводить контроль клинический анализ крови как минимум 1 раз в неделю, контроль печеночной, почечной функции, электролитов. Имеется небольшое число публикаций, где авторы представляют клинические случаи с описанием сочетанного применения противовирусного препарата и антицитомегаловирусного иммуноглобулина у детей с врожденной ЦМВИ.

В экспериментах показан положительный эффект антицитомегаловирусного иммуноглобулина при поражении головного мозга у новорожденных животных. Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный (НеоЦитотект®), 1 мл которого содержит 100 МЕ нейтрализующей активности, может быть назначен одновременно с ганцикловиром (валганцикловиром) внутривенно в 22 дозе 1 мл/кг массы тела каждые 48 часов до обратного развития симптомов заболевания. Внутривенное введение антицитомегаловирусного иммуноглобулина выполняется в строгом соответствии с инструкцией к препарату.

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

**Врожденная ЦМВИ, манифестная форма.** Тяжелая форма врожденной ЦМВИ требует лечения (энцефалит, гепатит, миокардит, хориоретинит и другие поражения внутренних органов). Старт терапии: Ганцикловир 6 мг/кг массы тела в сутки путем двукратных внутривенных инфузий 14-21 день. С последующим переходом на валганцикловир, внутрь разовая доза 16 мг/кг 2 раза в сутки. Длительность лечения до 6 месяцев. При поражении ЦНС длительность лечения 6 месяцев. Оценка эффективности и коррекция терапии – динамика клинических проявлений в течение первых двух недель.

При наличии клинического эффекта, способности ребенка усваивать валганцикловир (и при наличии последнего), отсутствии побочных реакций – терапия до 6 месяцев. При отсутствии клинического эффекта – переход на ганцикловир (доза – см. выше). Ввиду высокой токсичности ганцикловира переход на энтеральный прием валганцикловира должен быть осуществлен в максимально короткие сроки. Общая продолжительность введения ганцикловира не должна превышать 6 недель. Одновременно возможно назначение НеоЦитотекта® (1 мл/кг капельно каждые 48 часов) – всего 3-6 введений.

Достижение отрицательных результатов ПЦР в крови, слюне, моче не является непосредственной целью терапии в остром периоде манифестной формы. Решение о лечении среднетяжелой формы, по мнению большинства экспертов Европейского Консенсуса, принимается после консилиума с привлечением специалистов (врач-инфекционист). Длительность лечения определяется консилиумом от 6 недель до 6 месяцев. В случае обнаружения изолированного снижения слуха рекомендовано лечение ганцикловиром или валганцикловиром, длительность 6 месяцев.

**Патогенетическая терапия**

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

**Симптоматическая терапия, физиотерапия**

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

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

**Грудное вскармливание**

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

Для предотвращения развития острой постнатальной ЦМВ-инфекции с сепсис подобным синдромом у новорожденных высокого риска рекомендуется пастеризация молока у серопозитивных матерей для недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и/или ≤ 28 недель гестации в течение 6 недель после рождения. Рекомендуемые режимы пастеризации: 30 мин при T˚62˚ или высокотемпературная короткая пастеризация при T˚72˚ в течение 5-10 секунд. В случае отсутствия возможности пастеризации, допустима стерилизация молока.

**Диспансеризация**

Диспансерное наблюдение и обследование детей на активную ЦМВИ после выздоровления проводится в сроки 1, 3, 6, 12 месяцев после выписки из стационара.

Дети раннего возраста с манифестным и бессимптомным течением ЦМВИ наблюдаются у врача-инфекциониста до 3-х лет. Врач-инфекционист (врач-педиатр) осуществляет осмотр с интервалом 3 мес. в возрасте до 1 года, затем 2 раза в год по достижении 2-х лет, в 3 года и решает вопрос о проведении клинических, биохимических, вирусологических, инструментальных исследований, а также профилактических прививках.

Клинический осмотр включает оценку кожных покровов, антропометрию с измерением окружности головы, определение размеров печени и селезенки (пальпация и перкуссия), аускультацию легких и сердца. Выполняется: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин и белковые фракции, общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, ХС, тимоловая проба).

Проводится анализ ДНК ЦМВ в крови, моче методом ПЦР в 3 и 6–12 месяцев для определения показаний для этиотропного лечения.

Необходимо проведение УЗИ вилочковой железы, слюнных желез, органов брюшной полости, сердца, головного мозга до 6 месяцев, 12 месяцев. При наличии судорог и изменений в головном мозге (кисты, кальцинаты, гипертензионно-гидроцефальный синдром, микроцефалия) УЗИ головного мозга проводят в 3, 6, 9–12 мес.; дополнительно — электроэнцефалограмма, компьютерная томография головного мозга.

Осмотр врача-невролога проводится с интервалом 3 мес. в возрасте до 1 года, затем в 18 мес., 2 года, 3 года. Наблюдение врача-сурдолога-оториноларинголога с аудиологическим скринингом происходит впервые до 3 месяцев, затем в 6 месяцев, и каждые 6 месяцев по достижении 2-х лет. Осмотр врача-офтальмолога с обязательным исследованием глазного дна с интервалом 3 мес. в возрасте до 1 года, затем 1 раз в 6 мес. по достижении 2-х лет, в 3 года.

**Заключение**

В настоящее время отмечается рост заболеваемости ЦМВИ во всех странах мира. Интерес к проблеме обусловлен не только возможностью развития тяжелых форм этого заболевания у новорожденных и детей первого года жизни, но и потенциальным риском формирования прогностически неблагоприятных последствий. В 30–50% случаев дети инфицируются цитомегаловирусом во время родов или в постнатальном периоде. При этом возникает приобретенная ЦМВИ, которая может иметь различные клинические проявления: от локализованных до генерализованных форм.

В зарубежных странах принято относить противоцитомегаловирусный иммуноглобулин к средствам специфической профилактики ЦМВИ, но не к средствам терапии уже развившейся инфекции. Следует отметить, что строго доказательных исследований терапевтической эффективности противоцитомегаловирусного иммуноглобулина у детей раннего возраста с ЦМВИ пока нет, тем не менее проект клинических рекомендаций по лечению врожденной ЦМВИ предусматривает лечебное применение противоцитомегаловирусного иммуноглобулина как при манифестных, так и при латентных формах ЦМВИ. Успешный зарубежный опыт пренатального применения (по сути, лечение внутриутробного ребенка) позволяет предположить, что и постнатально этот препарат может быть использован с лечебной целью при подтвержденной методом полимеразной цепной реакции или имму-ноферментным анализом манифестной форме, а также при латентной форме инфекции, в первую очередь у новорожденных с выявленными путем аудиоскрининга нарушениями слуха.

**Список литературы**

* Клинические рекомендации врожденная цитомегаловирусная инфекция (проект) 2019 г.;
* Беляева Ирина Анатольевна, Бомбардирова Е.П., Потехина Т.В., Гурская А.С. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни: варианты течения, современные подходы к терапии (клинические случаи) // ПФ. 2018. №2;
* Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2017;
* Заплатников А.Л., Шахгильдян В.И., Подзолкова Н.М., Ефимов М.С., Шипулина О.Ю., Карасева Л.Н., Подкопаев В.Н., Домонова Э.А., Дементьев А.А., Чабаидзе Ж.Л. Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога) / Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2. № 10. С. 45- 50;
* Bombardirova, Elena & Potekhina, Tatiana & Gurskaya, Aleksandra. (2018). Cytomegalovirus Infection in Infants: Course Variants, Modern Approaches to Therapy (Clinical Cases). Pediatric pharmacology. 15. 168-174. 10.15690/pf.v15i2.1873;
* Britt WJ. Congenital human cytomegalovirus infection and the enigma of maternal immunity. J Virol 2017;
* Emery V.C. and Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate [version 1; referees: 2 approved] F1000Research 2017;
* Dar L., Namdeo D., Kumar P., Thakar A., Kant S., Rai S., et al. Congenital cytomegalovirus infection and permanent hearing loss in children in rural north India. Pediatr Infect Dis J 2017;
* Nishida K., Morioka I., Nakamachi Y., Kobayashi Y., Imanishi T., Kawano S. et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. Brain Dev 2015;
* Bernard S., Wiener-Vacher S., Abbeele T.V.D., Teissier N. Disorders in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatrics 2015;
* Tanimura K., Yamada H. Maternal and neonatal screening methods for congenital cytomegalovirus infection// J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019.